



№ 4 (14), 2006 г.

ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ

Главный редактор:

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

Заместители главного редактора:

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); М.С. Скляр, к.м.н. (г. Екатеринбург)

Ответственный секретарь:

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

Редакционная коллегия:

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва); Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург); А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.Н. Большаков, академик РАН (г. Екатеринбург); О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург); Е.Д. Гольдберг, академик РАМН (г. Томск); В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь); Ю.М. Захаров, академик РАМН (г. Челябинск); О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Б.И. Никонов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); К.В. Судаков, академик РАМН (г. Москва); Р.М. Хаитов, академик РАМН (г. Москва); Б.И. Чарный (г. Екатеринбург); М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.А. Черкасов, д.м.н., профессор (г. Пермь); В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган); В.И. Шилко, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

Редакционный совет:

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.А. Белкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Н.П. Глинских, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск); В.А. Журавлев, член-корреспондент РАМН (г. Киров); Ф.Х. Камиллов, д.м.н., профессор (г. Уфа); Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург); С.А. Коротких, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.И. Кузьмин, к.м.н., доцент (г. Екатеринбург); С.В. Кузьмин, д.м.н. (г. Екатеринбург); Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Н.В. Литусов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); И.Г. Портнов, к.м.н. (г. Екатеринбург); Г.И. Ронь, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (г. Ижевск); Ю.Г. Суховей, д.м.н. (г. Тюмень)

ЕКАТЕРИНБУРГ, 2006

Проблемные статьи: Общественное здоровье и организация здравоохранения

- Акатова А.А. Эффективность оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей с зобом при воздействии природных и техногенных химических факторов риска 4
- Блохина С.И., Козлова В.П., Ковтун О.П., Бабина Р.Т. К вопросу о перспективах научного сопровождения деятельности специализированного реабилитационного центра 8
- Власова Е.В., Тузанкина И.А., Писклакова В.Н., Каргополов С.А., Киселева Н.Н. Регистр больных с первичными иммунодефицитными состояниями Свердловской области. 15
- Кивелева Н.Н. О новых формах бюджетного планирования здравоохранения 20
- Климин В.Г., Казак А.Ю. Роль медицинского страхования в развитии социально ориентированного бизнеса 23
- Лежнин В.Л., Ползик Е.В., Казанцев В.С., Ярмошенко И.В. Радон в жилых помещениях и риск возникновения рака легких: обобщенный анализ данных трех российских многофакторных исследований... 26
- Никифоров С.А., Казанцев В.С. Технологии системного анализа в управлении здоровьем населения и здравоохранением на региональном уровне..... 33
- Спектор Ш.И., Богданов С.И., Сенцов В.Г. Современные тенденции эпидемиологии наркомании в Свердловской области 39

Оригинальные исследования

- Базарный В.В., Макеев О.Г., Селянина О.Н., Улыбин А.И., Зубанов П.С. Иммуномодуляция функциональной активности фибробластов in vitro рибомунилом 45
- Башкирова И.Б., Сергеев А.Г., Голиков В.Ф., Ларионов Л.П. Антимикробные свойства CO₂-экстрактов зверобоя продырявленного, боярышника кроваво-красного, родиолы розовой, солодки голой 47
- Захарова Т.Н. Влияние уровня интеллекта на развитие речи у дошкольников 52
- Кудинова Н.А. Гемостазии на фоне внутренних заболеваний: клинико-лабораторные особенности 55
- Ильиных П.А., Ларионов Л.П., Семенова Н.Н. Экспериментальная оценка иммунотропного действия препарата «Пребиостим» 61
- Лукаш В.А., Мещанинов В.Н. Возрастные особенности нейрометаболической регуляции свободно-радикального окисления липидов при регенерации печени в условиях стресса..... 66
- Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Шамуров Ю.С., Калмыкова А.В., Давыдова Е.В., Миронов М.В. Клинико-физиологический анализ вариабельности сердечного ритма 71
- Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Корреляционная зависимость нарушенного обмена железа и его влияние на центральную гемодинамику и процессы липопероксидации при критических состояниях 79
- Садыков Р.Ф., Сибиряк С.В., Катаев В.А., Сергеева С.А., Сибиряк Ф.К. Противоишемическая активность тиазола 84
- Соков Л.А., Егоров В.А. Классификация и резервы гомеостатической емкости химических элементов в биологических объектах 89
- Шамигурина Е.О., Юшков Б.Г., Сазонов С.В. Влияние препаратов хитина и хитиназы на функциональную активность культивируемых фибробластов 92

Клинический опыт

- Аронскинд Е.В., Тузанкина И.А., Ковтун О.П., Уфимцева О.А., Шершнева В.Н. Клинико-иммунологические особенности развития и факторы риска бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей на первом году жизни 95
- Громада Н.Е., Ковтун О.П., Бушуева Т.В., Андросова Л.А. Влияние радиоволновой информационной терапии на клинико-функциональные показатели и состояние иммунитета у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. 101

Thematic reports: Public health and Health care

- Akatova A.A. The effectiveness of the optimization of bronchial asthma treatment among children with goiter under the influence of natural and man-caused risk factors..... 4
- Blokhina S.I., Kozlova V.P., Kovtun O.P., Babina R.T. To the question of the scientific guidance of the special rehabilitation center's activity 8
- Vlasova E.V., Tuzankina I.A., Pisklakova V.N., Kargapolov S.A., Kiseleva N.N. Register of patients with PIDS of Sverdlovsk region 15
- Kiveleva N.N. About new forms of budgetary planning of public health services 20
- Klimin V.G., Kazak A.U. The role of medical insurance in development of socio-oriented business 23
- Lezhnin V.L., Polzik E.V., Kazantsev V.S., Yarmoshenko I.V. Residential radon and lung cancer risk: pooling study of data from the three russian multifactorial investigations 26
- Nikiforov S.A., Kazantsev V.S. System analysis technologies in public health management on regional level..... 33
- Spector S.I., Bogdanov S.I., Sencov V.G. Modern trends of epydemiology of drug addictions in Sverdlovsk area..... 39

Original researches

- Bazarnyi V.V., Makeev O.G., Selyanina O.N., Ulybin A.I., Zubanov P.S. Immunomodulation of fibroblast functional activity in vitro by ribomunil 45
- Bashkirova I.B., Sergeev A.G., Golikov V.F., Larionov L.P. Antimicrobial properties of CO₂-extracts Hypericum Perforatum L., Crataegus sanguinea Pall., Glycyrrhiza glabra L., Rhodiola rosea L. 47
- Zaharova T.N. The influence of the level of intellect on the speech development of children 52
- Kudinova N.A. Hemostasiopatias with internal diseases: clinical and laboratory specialties 55
- Ilyin P.A., Larionov L.P., Semenova N.N. Experimental measurement of immunotropic preparation's effects of «Prebiostim» 61
- Lukash V.A., Meshaninov V.N. Age features of neurometabolic regulation of free radical lipid oxidation at liver regeneration under stress 66
- Mironova T.F., Mironov V.A., Shamurov Y.S., Kalmykova A.V., Davydova E.V., Mironov M.V. Clinical and physiological analysis of heart rate variability..... 71
- Orlov Yu.P., Dolgikh V.T. A correlation dependence of disturbed ferum metabolism and its effect on central hemodynamics and lipid peroxidation in critical states 79
- Sadykov R.F., Sibiryak S.V., Katayev V.A., Sergeeva S.A., Sibiryak F.K. Antiischemic activity of thiazole 84
- Sokov L.A., Egorov V.A. Classification and reserves of homeostatic capacity of chemical elements in biological objects 89
- Shamshurina E.O., Yushkov B.G., Sazonov S.V. The influence of chitin and chitinase on the functional activity fibroblasts in culture 92

Clinical experience

- Aronskind E.V., Tuzankina I.A., Kovtun O.P., Ufimceva L.A., Shersheva V.N. Clinicoimmunological features of development and bronchoobstructive syndrome risk factors of premature children during first year of life 95
- Gromada N.E., Kovtun O.P., Bushueva T.V., Androsova L.A. Influence of radiowave information therapy on the dynamics of clinical parameters and immune status of children with perinatal disorders of central nervous system 101
- Demidov V.A., Kutevov S.M., Kuznetsova N.L. Treatment of injury of large intestine 105

Демидов В.А., Кутепов С.М., Кузнецова Н.Л. Лечение поврежденной толстой кишки	105	Duman G.V. Cholecystogastrostomy versus cholecystostomy made from mini-laparotomy in patients with tumor obstructive jaundice	111
Думан Г.В. Применение холецистогастротомии и холецистостомии из минидоступа у больных с обтурационной опухолевой желтухой у больных с обтурационной опухолевой желтухой	111	Yemelyanov V.V., Meschaninov V.N., Sarapultsev P.A., Trelskaya N.Yu. Age-dependent influence of metabolical factors of aging and it's correction in diabetes type 2	115
Емельянов В.В., Мещанинов В.Н., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю. Возрастные особенности влияния метаболических факторов на процесс старения организма и их коррекции у больных сахарным диабетом 2 типа	115	Kuznetsova N.L., Maltsev S.A., Shekunova N.A., Turuntsev M.V. Technological model of rendering assistance by the victim with damages of average and lateral zones of a facial skull and a neck in Ekaterinburg	120
Кузнецова Н.Л., Мальцев С.А., Шекунова Н.А., Турунцев М.В. Технологическая модель оказания помощи пострадавшим с повреждениями средней и боковой зон лицевого черепа и шеи в г. Екатеринбурге	120	Kuznetsova N.L., Maltsev S.A., Krivenko N.V. Innovational technologies at treatment of damages of average and lateral zones of a facial skull and a neck in view of economic feasibility	124
Кузнецова Н.Л., Мальцев С.А., Кривенко Н.В. Инновационные технологии при лечении повреждений средней и боковой зон лицевого черепа и шеи в свете экономической целесообразности	124	Lebedeva E.R., Medvedeva S.Yu., Sakovich V.P., Kolotvinov V.S., Gerasimov M.V., Lazarev A.Yu. Mesenchymal dystrophy in patients with intracranial aneurysms	127
Лебедева Е.Р., Медведева С.Ю., Сакович В.П., Колотвинов В.С., Герасимов М.В., Лазарев А.Ю. Мезенхимальная дистрофия у больных с артериальными аневризмами сосудов головного мозга	127	Meylakh B.L., Stolina E.A., Prudkov A.I. Preventive maintenance and treatment of complications of laparoscopic adjustable gastric bandaging related to access port and connecting tube	132
Мейлах Б.Л., Столина Е.А., Прудков А.И. Профилактика и лечение осложнений лапароскопического бандажирования желудка, связанных с регулировочным портом и коннекционной трубкой	132	Mustaev O.Z., Finkel A.V., Kadochnikova G.D., Galyan S.L. The peculiarities of propofol and ketamin influence on blood lipid metabolism in cholecystoectomy	136
Мустаев О.З., Финкель А.В., Кадочникова Г.Д., Галян С.Л. Особенности влияния пропופола и кетамина на окислительный метаболизм липидов крови при холецистэктомии	136	Spector S.I., Bogdanov S.I., Sencov V.G. Psychological portrait sick with dependency from opium	141
Спектор Ш.И., Богданов С.И., Сенцов В.Г. Психологический портрет больного с опиоидной зависимостью	141	Starkov A.N., Kuznetsova N.L., Pogosjan I.A. Criteria computer stabilography for definition of stability of diaphysis crises of the hip and shin operate with modern methods	148
Старков А.Н., Кузнецова Н.Л., Погосян И.А. Критерии компьютерной стабилографии для определения стабильности диафизарных переломов бедра и голени оперированных современными методами	148	Tsaur G.A., Semenikhina E.R., Saveliev L.I., Shorikov E.V., Fechina L.G. Usage of polymerase chain reaction for detection of MLL rearrangements in infant leukemia	151
Цаур Г.А., Семенихина Е.Р., Савельев Л.И., Шорилов Е.В., Фечина Л.Г. Использование полимеразной цепной реакции для обнаружения перестроек гена MLL у детей раннего возраста с острым лейкозом	151	Shekunova N.A., Maltsev S.A., Kuznetsova N.L., Turuntsev M.V. Prophylaxis of iatrogenic stenoses of a larynx and trachea with use miniinvasiv operative access	157
Шекунова Н.А., Мальцев С.А., Кузнецова Н.Л., Турунцев М.В. Профилактика иатрогенных стенозов гортани и трахеи с использованием минимальноинвазивного оперативного доступа	157		

А.А. Акатова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ЗОБОМ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРИРОДНЫХ И ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Пермское областное государственное учреждение здравоохранения

«Пермский научно-исследовательский клинический институт детской экопатологии», г. Пермь

Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что химические факторы техногенного и природного генеза оказывают неблагоприятное воздействие на структуру и функцию всех систем организма с последующим формированием экзозависимых заболеваний. К числу таких систем относятся органы дыхания (бронхиальная астма) и эндокринная система (эндемический зоб) [2, 3, 6]. Под влиянием внешних природных и техногенных факторов формируются специфические патогенетические звенья и происходит патоморфоз заболеваний, обуславливающие трудности в диагностике современных нозологических форм и снижающие эффективность традиционных методов лечения [4].

Современная концепция терапии бронхиальной астмы предусматривает отказ от широкого применения традиционных кромонов, раннее включение и длительное использование в базисной терапии таких противовоспалительных средств, как ингаляционные глюкокортикоиды, и антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст) [2, 3]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, проблема эффективного лечения бронхиальной астмы у детей остается одной из ведущих в клинической практике педиатров и аллергологов. Особенно актуальным является достижение контроля бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия природных и техногенных химических факторов риска среды обитания. Эти факторы формируют дезадаптивные реакции иммунной, нервной, эндокринной, антиоксидантной и других гомеостатических систем и усугубляют проявления иммунного воспаления [1, 6].

Цель исследования состояла в оценке эффективности сочетания базисной противовоспалительной, иммуномодулирующей и метаболически-цитопротекторной схем лечения бронхиальной астмы у детей с зобом, проживающих в условиях повышенной техногенной нагрузки и йодного дефицита. В качестве иммуномодулятора использовали циклоферон, относящийся к синтетическим индукторам интерферона. С целью

метаболической цитопroteкции применяли препарат реамберин (сбалансированный изотонический инфузионный раствор нового (IV) поколения на основе сукцината (янтарной кислоты), обладающий выраженной детоксицирующей, антигипоксантажной и антиоксидантной направленностью [1, 5].

Материалы и методы

Обследовано 220 детей от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой и зобом, проживающих на территориях повышенной техногенной нагрузки и умеренного йодного дефицита (гг. Березники, Соликамск, Александровск, Губаха, Чусовой, Краснокамск). Набор больных осуществлялся методом случайной выборки. В исследование включены дети со среднетяжелым течением бронхиальной астмы и стажем заболевания более 5 лет. Содержание контаминантов в крови детей превышало фоновый региональный уровень по тяжелым металлам в 2 — 4 раза (свинец, хром, никель, марганец), по органическим токсикантам I — II класса опасности — в 8 — 10 раз.

Все больные в зависимости от применяемых схем лечения были разделены на две группы: первая группа — контрольная (70 чел.), получала общепринятое по бронхиальной астме базисное противовоспалительное лечение (схема 1); вторая группа — основная (150 человек), получала оптимизированную схему, включающую базисное лечение в сочетании с циклофероном (в суточной дозе 1 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней) и 1,5% раствором реамберина (схема 2). Реамберин вводился внутривенно капельно один раз в день из расчета 10 мл/кг веса, но не более 300 мл на введение, со скоростью 30 — 40 капель в минуту. Базисная терапия в обеих группах была представлена порошковыми высокодисперсными ингаляционными глюкокортикоидами из группы беклометазона дипропионата — бенакортам (средство доставки препарата — циклохайлер) или беклодисками (средство доставки препарата — дискхайлер) по 200 микрограммов на ингаляцию 2 раза в день, в течение 3-х недель.

Ингаляции β_2 -агониста беродуала назначались детям обеих групп по потребности, как правило, по 1 — 2 ингаляционной дозе 2 раза в день.

Эффективность лечения оценивалась на основании анализа динамики жалоб, редукции клинических симптомов, показателей лабораторных и инструментальных методов исследования, характеризующих: гемо- и лейкопоз (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты); минеральный обмен (кальций, железо); иммуно-аллергический статус; состояние цитоплазматических мембран и белково-синтетическую функцию печени (АЛаТ, АСаТ, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумины); параметры гормонального статуса щитовидной железы; активность антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов; функцию внешнего дыхания, оцениваемого по динамике показателей «кривой объем-поток» форсированного выдоха.

Статистическую обработку осуществляли с помощью общепринятых и модифицированных параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Достоверность различий по выборкам установлена с учетом критериев Стьюдента, Фишера и критерия вероятности. Корреляционные связи устанавливали методом расчета коэффициента корреляции (r). Сравнительный анализ эффективности схем лечения основывался на частотном анализе результатов клинико-лабораторных исследований, который заключался в подсчете вероятностных показателей риска отклонений от нормативных значений. Оценка однородности клинико-лабораторных данных для обеих выборок до лечения проводилась с использованием критерия χ^2 , основанном на анализе таблиц сопряженности.

Для оценки однородности данных до лечения выдвигается гипотеза о том, что различия в распределении частот отсутствуют. В этом случае относительные частоты отклонения показателя от нормы должны быть одинаковы для каждой выборки. На основе этих данных составлялись таблицы ожидаемых частот.

Принятие или отклонение выдвинутой гипотезы (об отсутствии различий) производилось на основе сравнения таблиц сопряженности. Для этого рассчитывался критерий χ^2 (1):

$$\chi^2 = \sum_{ij} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \text{ где (1)}$$

O_{ij} — наблюдаемые числа, E_{ij} — ожидаемые числа.

Указанная статистика оценивалась по распределению χ^2 . При этом принималось, что различия тем сильнее, чем больше величина χ^2 . Проверка достоверности влияния фактора производилась путем сравнения полученной статистики с критическим значением распределения χ^2 при уровне значимости 0,05. Результаты проверки статистической гипотезы об отсутствии различий между выборками представлены в таблице 1. Отсутствие статистически достоверно значимых

Таблица 1

Анализ однородности выборок детей по клинико-лабораторным данным до лечения для схем 1 и 2

Показатель	Различия	
	χ^2	p
IgE	4,10	0,06
Альбумины	0,55	0,76
АОА	0,22	0,90
Лейкоциты	3,35	0,19
МДА	0,16	0,69
ТТГ	2,29	0,32
Трийодтиронин	2,17	0,34
Тироксин	5,94	0,07
АСаТ	4,47	0,06
Общий белок	4,51	0,10
Железо	0,77	0,38
Эозинофилы	0,02	0,89
% эозинофилов	0,93	0,34
Кальций	0,02	0,89
АЛаТ	4,32	0,12

Таблица 2

Условная таблица частот

Воздействие (схема лечения)	Отклик (улучшение)		Σ
	Есть	Нет	
Схема 1	a	b	m_1
Схема 2	c	d	m_0
Σ	n_1	n_0	N

различий позволяет принять гипотезу об однородности выборок детей по исследуемым клинико-лабораторным показателям относительно нормы до лечения для обеих схем.

Для анализа эффективности применяемых схем лечения оценивалась динамика показателей в каждом наблюдении по трем категориям: улучшение, ухудшение и без изменения. Гипотеза о предпочтении одной из схем лечения проводилась на основе расчета шансов улучшения в результате проведенных мероприятий. Расчет шансов производится на основе анализа таблиц сопряженности.

Вероятность улучшения определялась по формуле (2):

$$p_1 = \frac{a}{m_1}, \text{ где (2)}$$

p_1 — вероятность улучшения для первой группы.

Аналогичные оценки можно получить для второй группы (3):

$$p_2 = \frac{c}{m_2}, \text{ где (3)}$$

p_2 — вероятность улучшения для второй группы.

Шансы улучшения () определяются как отношение

Анализ эффективности схем лечения

Показатель	Схема 1					Схема 2					Ψ (p≤0,05)
	Ухудше- ние	Без дина- мики	Улучше- ние	P ₁	1	Ухудше- ние	Без дина- мики	Улучше- ние	P ₂	2	
Ig E	15	35	22	0,31	0,44	13	37	67	0,57	1,34	3,05
Альбумины	25	14	27	0,41	0,69	10	31	75	0,65	1,83	2,64
АОА	19	10	39	0,57	1,34	14	5	104	0,85	5,47	4,07
Лейкоциты	15	29	24	0,35	0,55	11	48	63	0,52	1,07	1,96
МДА	8	42	18	0,26	0,36	5	66	50	0,41	0,70	1,96
ТТГ	10	13	15	0,39	0,65	14	2	39	0,71	2,44	3,74
Трийодтиронин	11	14	13	0,34	0,52	6	11	38	0,69	2,24	4,30
Тироксин	11	10	17	0,45	0,81	10	5	40	0,73	2,67	3,29
АСаГ	28	19	31	0,40	0,66	8	45	58	0,52	1,09	1,66
Общий белок	17	29	22	0,32	0,48	8	37	68	0,60	1,51	3,16
Железо	14	15	28	0,49	0,97	17	25	53	0,56	1,26	1,31
Эозинофилы (абс.)	17	24	28	0,41	0,68	9	47	69	0,55	1,23	1,80
% эозинофилов	10	36	23	0,33	0,50	6	55	63	0,51	1,03	2,07
Кальций	6	9	12	0,44	0,80	4	17	72	0,77	3,43	4,29
АЛаТ	23	22	19	0,30	0,42	2	53	62	0,53	1,13	2,67

вероятности их появления (p) к вероятности их непоявления (1-p) (4):

$$\Omega = \frac{p}{1-p} \quad (4)$$

Для первой группы (5):

$$p_2 = \frac{c}{m_2}; 1-p_1 = \frac{b}{m_1}; \Omega_1 = \frac{a/m_1}{b/m_1} = \frac{a}{b} \quad (5)$$

Аналогично оцениваются шансы улучшения для второй группы (6):

$$\Omega_2 = \frac{c/m_1}{d/m_1} = \frac{c}{d} \quad (6)$$

Вывод об эффективности лечения по второй схеме делали на основе анализа отношения шансов, которое определяли согласно соотношению (7):

$$\Psi = \frac{\Omega_2}{\Omega_1} = \frac{c/d}{a/b} = \frac{c \times b}{a \times d} \quad (7)$$

Результаты исследования

На момент поступления дети со среднетяжелым течением бронхиальной астмы находились в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии или в приступном периоде по основной нозологии. При объективном обследовании у них отмечались признаки хронической интоксикации, в виде выраженной бледности кожных покровов (94%), с серым колоритом (17%), мраморностью (36%), темными кругами под глазами (58%). Трофические нарушения со стороны кожи: сухость (74%), пигментация (14%), точечный

гиперкератоз (38%). Обложенность языка имела место у 87% детей, увеличение или уплотнение печени в 38% случаях. У большинства больных выявляли полилимфоаденопатию.

В группе детей, получивших комплексное сочетанное лечение в соответствии со схемой 2, отмечалась более выраженная положительная динамика со стороны клинических симптомов по сравнению с детьми контрольной группы (схема 1). Так, у большинства детей 1-й группы после лечения исчезли бледность и «мраморность» кожных покровов (89%, p<0,001), темни под глазами (53%, p<0,01), обложенность языка (72%, p<0,01), у всех уменьшились размеры увеличенной печени (p<0,001).

В группе детей, находившихся на терапии по схеме 2, отмечалось более частое купирование патологических сдвигов со стороны лабораторных показателей биохимического, иммуно-аллергического, микроэлементного и гормонального гомеостаза (рис. 1). Анализ кривой «объем-поток» у детей, получавших оптимизированное комплексное лечение по схеме 2, позволил выявить более выраженные положительные сдвиги (p<0,001) объемных и скоростных показателей форсированного выдоха и обратимости бронхоспазма в пробе с бронходилататором после лечения, особенно на уровне мелких и мельчайших бронхов (рис. 2).

Расчет шансов улучшения показателей в результате лечения для обеих схем позволили провести сравнительную оценку результатов лечения. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Результаты расчетов показали, что шансы улучшения клинико-лабораторных показателей для второй схемы лечения выше, чем для первой в 1,3 — 4,3 раза. При этом различия вероятностей улучшения достоверны с уровнем значимости 0,05.

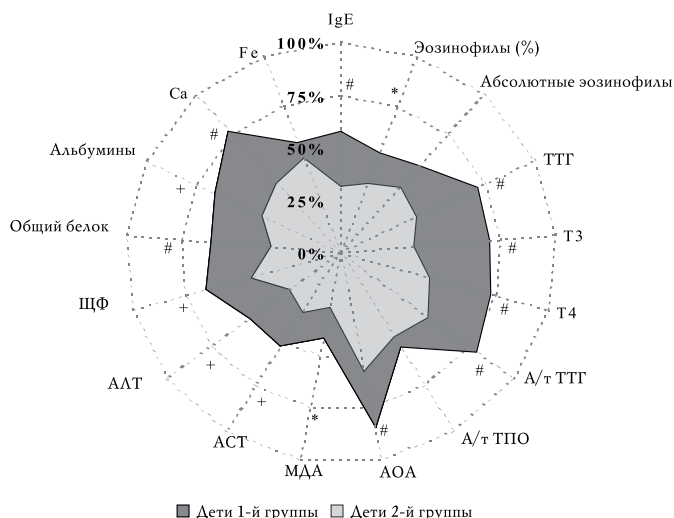


Рис. 1. Частота положительной динамики показателей у детей с бронхиальной астмой при различных схемах лечения

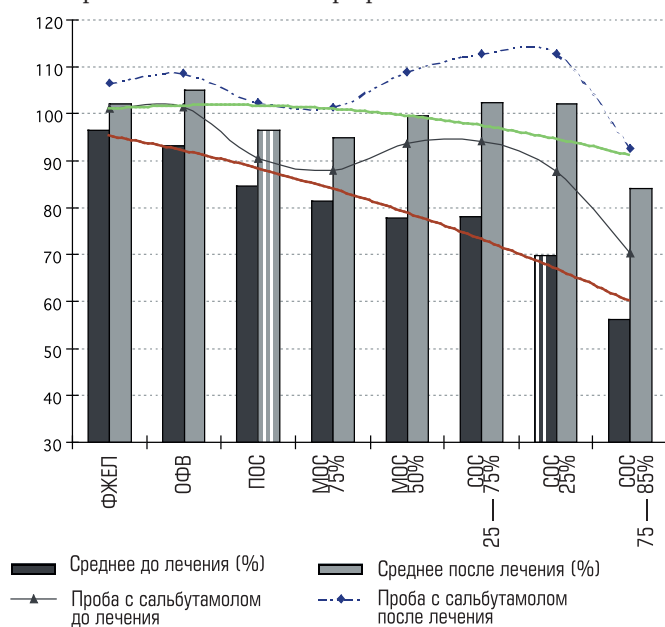


Рис. 2. Динамика объемных и скоростных показателей форсированного выдоха и обратимости бронхоспазма в пробе с бронходилататором до и после лечения у детей, получивших сочетанную комбинированную терапию

Выводы

1. Дополнительное введение в базисную схему лечения бронхиальной астмы у детей реамберина и циклоферона в отличие от общепринятой терапии вызывает выраженные позитивные сдвиги показателей, отражающих состояние аллергологического, тиреоидного и метаболического статусов.

2. Усиление существующей базисной схемы лечения бронхиальной астмы у детей вспомогательной иммуномодулирующей и инфузионно-антиоксидантной терапией улучшает функцию внешнего дыхания легких, что проявляется более высоким уровнем бронхиальной проходимости на средних и мелких бронхах в основной группе, по сравнению с контрольной, а также лучшими динамическими изменениями кривой «поток-объем» по результатам пробы с салбутамолом.

3. Сочетанное лечение бронхиальной астмы в условиях антропогенной нагрузки в 2 — 3 раза повышает шансы эффективности базисного курса лечения.

4. Оптимизированная схема лечения, включающая сочетание базисных противовоспалительных препаратов с реамберинем и циклофероном рекомендуется для лечения бронхиальной астмы среднетяжелого течения у детей с эндемическим зобом, проживающих в условиях техногенной нагрузки и природного йодного дефицита.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей. — СПб. — 2005. — 48 с.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003. — 318 с.
3. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы: перевод с английского. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
4. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста //Росс. вестн. перинатол. и педиатрии, 1996. № 2. С. 5 — 12.
5. Романцов М.Г. Новый антиоксидант для педиатрической практики — 1,5% раствор реамберина. СПб. — 2000. — С. 136.
6. Студеникин М.Я., Ефимова А.А. Экология и здоровье детей. — М.: Медицина, 1998. — С. 337 — 355.

Akatova A.A.

THE EFFECTIVENESS OF THE OPTIMIZATION OF BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT AMONG CHILDREN WITH GOITER UNDER THE INFLUENCE OF NATURAL AND MAN-CAUSED RISK FACTORS

The combination of the basic antiphlogistic and immunomodulatory and metabolic cytoprotective treatment regimens of bronchial asthma among children with goiter who live under conditions of heightened man-caused load and iodine deficiency. Cyclopheron was used as the immunomodulator and preparation reamberin was applied for metabolic cytoprotection. According to the chance ratio criterion higher effectiveness of the combined treatment regimen was determined under the indices of hemo- and leucopoiesis, the immunoallergic status, the state of cytoplasmic membranes and albumen-synthetic functions of the liver, parameters of the hormonal status of the thyroid gland, the antioxidant activity of lipid protection and peroxidation, the external respiration function. The proposed scheme is recommended for the treatment of medium-serious bronchial asthma among children with goiter who live under conditions of heightened man-caused load and natural iodine deficiency.

С.И. Блохина, В.П. Козлова, О.П. Ковтун, Р.Т. Бабина
**К ВОПРОСУ О ПЕРСПЕКТИВАХ НАУЧНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ
 ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО
 РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЦЕНТРА**

ГУЗ ДБВЛ НПРЦ «Бонум», г. Екатеринбург

Парадоксальная ситуация, при которой поступательное развитие медицины способствует увеличению числа пациентов с хроническими заболеваниями и нарушениями, сегодня никого не удивляет. Однако последствия заболеваний и нарушений имеют различные перспективы восстановления функций: от инвалидности до оптимального уровня, не препятствующего социальной адаптации.

Одна из целей национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения — сделать дорогостоящую высокотехнологичную помощь доступной как можно большему числу граждан, и в первую очередь — детям. В реализации этой цели значительное место принадлежит и периферийным, не столичным высокоспециализированным медицинским учреждениям крупных административных образований. Примером такого учреждения является Государственное учреждение здравоохранения детская больница восстановительного лечения научно-практический реабилитационный центр «Бонум» (в дальнейшем НПРЦ «Бонум»), в течение многих лет сочетающий выполнение задач специализированного реабилитационного центра с научно-исследовательскими функциями.

Сегодня учреждение работает по семи специализированным направлениям, имея в своем составе следующие центры, оказывающие диагностическую, лечебно-профилактическую реабилитационную помощь детям Свердловской области (от 0 до 18 лет):

- областной центр по оказанию помощи детям с врожденными пороками развития лица, последствиями травм и ожогов;
- областной детский сурдологический центр;
- областной детский центр патологии речи;
- областной детский центр ретинопатии недоношенных;
- областной детский офтальмологический центр;
- областной центр ранней диагностики и профилактики ортопедических заболеваний у детей;
- областной центр функциональных расстройств нервной системы у детей.

Методологический кризис в медицинской науке и практике затронул и реабилитацию. В период 70 — 80-х гг.

в понимании процессов реабилитации сформировались два основных подхода. В первом главенствующая роль отводилась устранению или смягчению последствий болезни, восстановлению нарушенных функций и навыков. Во втором получила развитие теория раннего вмешательства, когда в системе мероприятий, направленных на компенсацию имеющегося дефекта, появилось превентивное направление.

Современные условия развития реабилитологии как науки и реабилитации, как отрасли практического здравоохранения делают необходимым обобщение знаний с опорой на доказательную медицину. Методология реабилитации развивается и совершенствуется в процессе поиска резервов, альтернативных возможностей и формулирования адекватных концепций. В последние годы в условиях специализированного реабилитационного научно-практического центра все больший интерес вызывают системные исследования с опорой на доказательность.

Проблема системно-структурного подхода к реабилитации до сих пор остается сложной и дискуссионной как на уровне теоретического анализа, так и в практике здравоохранения. Сегодня в мире не существует единой, признанной всеми стратегии, направленной на полноценное возвращение больного к привычным, устоявшимся в бытовом понимании взаимосвязям и взаимоотношениям на разных уровнях: индивидуально-личностном, социально-ролевом, социально-профессиональном.

Инвалид, не имеющий физической возможности для установления и поддержания отношений, контактов, инициатив, привычных для здорового человека, попадает в зависимость от реабилитационной службы. Именно с ней связаны его ожидания в достижении оптимального уровня функционирования в соответствии с индивидуальным пониманием качества жизни.

Хронические болезни, возникающие в периоде новорожденности или в раннем возрасте, требуют к себе особого отношения. Специализация и комплексность реабилитации предусматривают широкий междисциплинарный подход, базирующийся не только на философии

уважения, но и на принципах доказательности.

В научно-практическом реабилитационном центре «Бонум» накоплен уникальный опыт реализации системно-структурного подхода к работе по программам индивидуальной реабилитации. За годы существования (1965 — 2005 гг.) центр прошел путь от фокусирования всех интересов реабилитации на ребенке, концентрации их на семье и создания пространства, формирующего личность, до решения проблемы системной интеграции и научных исследований в управлении содержанием реабилитационного процесса (табл. 1). В течение последних 15 лет Центр развивается в условиях непрерывного реформирования здравоохранения.

В Центре «Бонум» серьезная роль отводится вопросам развития превентивной медицины в рамках программ: «Охрана репродуктивного здоровья семьи», «Аудиологический скрининг новорожденных», «Скрининг речевых нарушений», «Семейный стоматолог» и др. Такие программы в свою очередь требуют поддержки со стороны наукоемких технологий, координации профессиональной деятельности руководителей всех уровней, ученых, исследователей и специалистов-практиков. В последние годы особое внимание мы стали уделять таким качествам сотрудников, как уровень общей культуры и профессиональных притязаний, коммуникабельность, от информационной осведомленности которых во многом зависят эффективность и стабильность конечного результата — здо-

ровье маленького пациента и счастье его семьи.

С этих позиций использование методов системного подхода и системного анализа применительно к патологии выглядит перспективным на всех уровнях оценки — химическом, морфологическом и биохимическом. Необходимо изучение систем, обуславливающих течение и осложнение заболевания, существующих на стадии компенсации или приспособления к внешним изменениям. В современных условиях выглядит своевременным развитие нового направления — превентивной педиатрии.

Связано это с тем, что состояние здоровья детей в последние десятилетия имеет тенденцию к ухудшению. На фоне наметившегося снижения младенческой смертности существенно увеличилась заболеваемость новорожденных детей, а в структуре заболеваемости детей первого года жизни преобладают состояния, связанные с перинатальным периодом. Сегодня всем понятно, что корни многих проблем обусловлены высокой заболеваемостью женщин фертильного возраста и беременных женщин. Концентрация усилий медиков и ученых на детях, родившихся от нездоровых женщин, выявление групп риска новорожденных и детей раннего возраста — вот та задача, решение которой даст возможность предупредить формирование «букета» заболеваний у детей. Разработка методологии диагностики патологии не только на системном, но и клеточном уровне — это фундамент превентивного подхода к выявлению и коррекции доклинических изменений

Таблица 1

Структура системной интеграции в реабилитационном процессе

	Направление	Содержание	Требования к обеспечению
1	Технологии	Реабилитационные технологии Информационные технологии Технологии управления Технологии проектирования	Специализация Комплексность Междисциплинарность Доказательность
2	Методология	Системность Реинжиниринг Информационные стратегии	Междисциплинарность Комплексность Доказательность
3	Инструментарий	Базы данных, системы знаний Средства моделирования Методы социопсихологии АРМ специалиста, АРМ руководителя, сеть, портал	Специализация Комплексность Философия уважения Междисциплинарность Доказательность
4	Качество деятельности учреждения (КДУ)	Доступность помощи (стандарт) Качество помощи (исполнение стандарта)	Комплексность Междисциплинарность Доказательность
5	Качество жизни пациента (КЖП)	Субъективная оценка пациентом (его окружением) Объективно отмечаемые изменения	Специализация Комплексность Доказательность
6	Интегральный критерий (КДУ + КЖП)	Оценка деятельности реабилитационного учреждения: • Оценка удовлетворенности пациентов и родителей качеством помощи (изменение качества жизни) • Оценка удовлетворенности сотрудников своей работой • Оценка вклада центра в выполнение гос. заказа, гос. программ и научных исследований по заявленным проблемам	Специализация Комплексность Междисциплинарность Философия уважения и требовательности Партнерство Наукоемкость Доказательность

с целью профилактики тяжелых хронических соматических заболеваний как у детей, так и у взрослых. Поэтому логичным завершением формирования структуры НПРЦ «Бонум» является создание областного центра превентивной педиатрии.

Системный подход необходим для познания явлений физиологии и патологии. В трудах Н.К. Хитрова неоднократно отмечается, что для решения задач реабилитационного характера «...необходим не только аналитический, но и синтетический (интегративный) подход; последним может быть только системный принцип — инструмент познания целого, т.е. здорового и больного организма».

По мнению Н.А. Ардаматского, в любой ситуации ограниченность мировоззрения врача, направленность его деятельности на оценку только органических нарушений, и сформировавшийся «линейный стиль мышления» приводят к неутешительным результатам.

Многолетний опыт деятельности НПРЦ «Бонум» убеждает, что применение принципов системного подхода к процессу реабилитации изменяет направление научных исследований, а деятельность врача приобретает новый смысл.

На наш взгляд, развитие реабилитологии как науки и как прикладной отрасли в частности возможно только на основе теории систем, системного подхода и системного анализа. Современная реабилитология нуждается в совершенствовании методологических подходов для оценки научных достижений и поиска путей дальнейшего развития.

Системный подход требует обобщения и возможности адаптации методов исследований, принятых в соответствующих дисциплинах, к изучению и оценке факторов, возникающих на стыке каждого из указанных уровней. Именно на стыке наук открываются новые знания, которые не всегда могут появиться в конкретных дисциплинах.

Отличительной особенностью НПРЦ «Бонум» является сочетание чисто медицинских лечебно-профилактических и реабилитационных технологий с образовательной и научной деятельностью. В штат Центра наряду со специалистами, традиционными для медицинского учреждения, включены ученые, имеющие возможность сочетать научные исследования и практическую деятельность, что позволило создать внутри структуры не только клинику восстановительной и эстетической хирургии, но и ряд научно-исследовательских лабораторий.

Возможность сочетать научные исследования, образовательную деятельность с практической работой по специальности делает НПРЦ «Бонум» привлекательным для молодых специалистов в области медицины, педагогики, психологии, социальной работы. За последние несколько лет (1999 — 2006 гг.) сотрудниками центра защищены 4 докторских и 12 кандидатских диссертаций, ежегодно выпускаются 2

— 3 сборника трудов, монографии, в среднем — до 60 публикаций, регистрируются патенты и заявки на изобретения. Однако наличие в структуре центра научного отдела и нескольких исследовательских лабораторий значительно усложняют проблему управления деятельностью учреждения.

По определению — «технология науки» — это производство нового знания в процессе научной деятельности. Научные технологии в деятельности НПРЦ «Бонум» претерпевают постоянные изменения, т.к. не могут оставаться застывшими формами, а следуют за развитием учреждения. Эти изменения происходят на всех уровнях: стратегическом, тактическом и технологическом. Однако если стратегия центра остается неизменной на протяжении ряда лет, то тактика, помогающая следовать в определенном направлении и достигать поставленных промежуточных целей путем маневрирования в условиях переходной экономики и смены медицинской парадигмы — более подвержена изменениям. Примером такого тактического маневрирования могут служить изменения, происходящие за последние годы в деятельности научно-практических лабораторий. Эти изменения касаются в первую очередь организационных моментов и связаны как с изменением текущих задач, решаемых учреждением, так и с его ресурсными возможностями на конкретном отрезке времени.

Впервые научно-практическая лаборатория лечебно-диагностических исследований, давшая толчок к созданию функциональных научных групп, была организована в 1991 г. Впоследствии число научно-практических лабораторий возросло до 5, затем до 7 и даже 9, а в 1999 г. вновь сократилось до 5. Наиболее интересными по проблематике, поставленным задачам и их реализации выглядели следующие структуры (с учетом хронологии создания):

1. Нейрофизиологическая лаборатория проблем речи, голоса, слуха и психического развития.
2. Лаборатория физических и нетрадиционных методов лечения и реабилитации.
3. Лаборатория диагностики и реабилитации больных с нейроортопедической патологией при врожденных и приобретенных пороках развития.
4. Лаборатория охраны репродуктивного здоровья и планирования семьи.
5. Лаборатория системного управления и экспертизы качества.

Некоторые лаборатории (научные группы) перестали существовать как функциональные подразделения, но это отнюдь не значит, что ушла проблематика исследований на стыке «наука — практика» по ключевым направлениям.

Сегодня в центре НПРЦ «Бонум» вновь назрела необходимость реорганизации научно-практических функциональных групп — лабораторий. Такая перегруппировка сил вызвана не только особенностями

финансирования научной деятельности центра, но и изменением объема выполняемых центром задач, используемых технологий, создания новых направлений при неизменной главной цели: оптимизация качества жизни ребенка с проблемами в состоянии здоровья и снижение социальной напряженности в обществе.

Однако любое изменение функционирующей структуры, будучи явлением закономерным, создает ряд дополнительных организационных трудностей. В процессе реорганизации мы сталкиваемся с необходимостью:

- переосмысливать и обновлять «Положение» о каждой лаборатории с учетом происходящих изменений, ориентируясь на эволюцию локальных задач;
- пересматривать функциональные обязанности ее сотрудников, опираясь как на опыт работы предшествующих групп, так и на потенции конкретных исполнителей;
- уточнять и корректировать планы работы, исходя из тех изменений, которые обусловили реформирование лаборатории или группы;
- сохранять систему отчетности и подведения итогов проделанной работы, что тем более важно, когда лаборатория как самостоятельная структура перестала существовать и вошла в состав другой, более крупной.

Реструктуризация (реинжиниринг) как неизбежный атрибут развития, как поступательный процесс выглядела бы эволюционно оправданной, если бы результаты работы каждой лаборатории были оценены с разных сторон, в том числе — экономической. На сегодня вопрос об отчетности в «Положениях» о любой из лабораторий (групп) остается открытым, а следовательно, и вопрос анализа научно-практической деятельности — тоже.

Актуальность проблемы продиктована еще и тем, что впервые междисциплинарной лабораторией системного управления и экспертизы качества совместно с кафедрой ВТ УГТУ-УПИ (руководитель — профессор Гольдштейн С.Л.), филиал которой создан на базе НПРЦ «Бонум» в 2001 г., предпринята реальная попытка смоделировать систему критериев оценки качества научно-практической деятельности современного лечебного учреждения.

С освоением новых медицинских методик и технологий всегда связан набор тематических больных, пациентов контрольных групп, отбор пациентов в такие группы через консультирование и т.д. Судить о перспективности какой-либо методики возможно только тогда, когда есть информация о результатах ее использования в течение определенного периода времени. На этом строятся все катamnестические наблюдения и исследования. Служба медицинской статистики не сможет ответить на вопрос о перспективности, целесообразности использования той или иной методики. Технология и регламент получения

отчетных данных по всем лабораториям и группам должны выстраиваться в самом начале процесса. Т. е. программа катamnестических исследований и формы отчетности по ней должны быть утверждены вместе с «Положением», до начала работы.

Что касается самих научных технологий как таковых — в разных группах и сочетаниях процесс идет с разной скоростью и имеет различную результативность. Оценка научной деятельности учреждения в целом складывается из ряда научных технологий, воплощенных в общепризнанный конечный продукт: статьи, информационные письма, методические и учебные пособия, монографии, диссертации, новые направления, технологии и т.д.

Оценка вклада лаборатории или функциональной научной группы в общую копилку должна оцениваться по основным показателям не только в количественном выражении, но и по качеству исполнения, перспективам развития. В НПРЦ «Бонум» актуализация любого научного направления происходит через реструктуризацию научного сообщества, объединенного вокруг содержательно взаимосвязанных проблем. Важнейшим механизмом становления научно-исследовательского направления является общение ученых и специалистов-исследователей, связанных едиными научными интересами. Многолетний опыт работы центра свидетельствует, что для высокопродуктивного сотрудничества ученых и специалистов-практиков характерна одновременная включенность в проведение нескольких исследований. При этом тематика исследований разнообразна, типы исследовательских программ разные, сами программы и проблемы могут находиться на разных стадиях разработки. Структурно-функциональная модель научно-практических лабораторий НПРЦ «Бонум» представлена на рис. 1.

Из соотношения взаимодействующих элементов, представленных на схеме, очевидна сложность задачи создания количественно-качественной оценки эффективности многостороннего сотрудничества в научно-практических исследованиях. Традиционно описывающие проделанную работу общепринятые наукометрические параметры (число публикаций, приток новых авторов и др.), вполне пригодны для фиксации состояния существующего исследовательского направления. Однако сегодня все больший интерес вызывает социальный фон, на котором происходит актуализация этого направления, а также финансовые затраты и экономический эффект от внедрения.

В существующих условиях функционирования цель организации может быть достигнута только через компромисс между требованиями внешней среды и внутренними ресурсами. В этом случае стратегия организации определяется как вариант стратегии баланса (по С. Бизру). Подобная система должна обладать пятью функциями: организации,

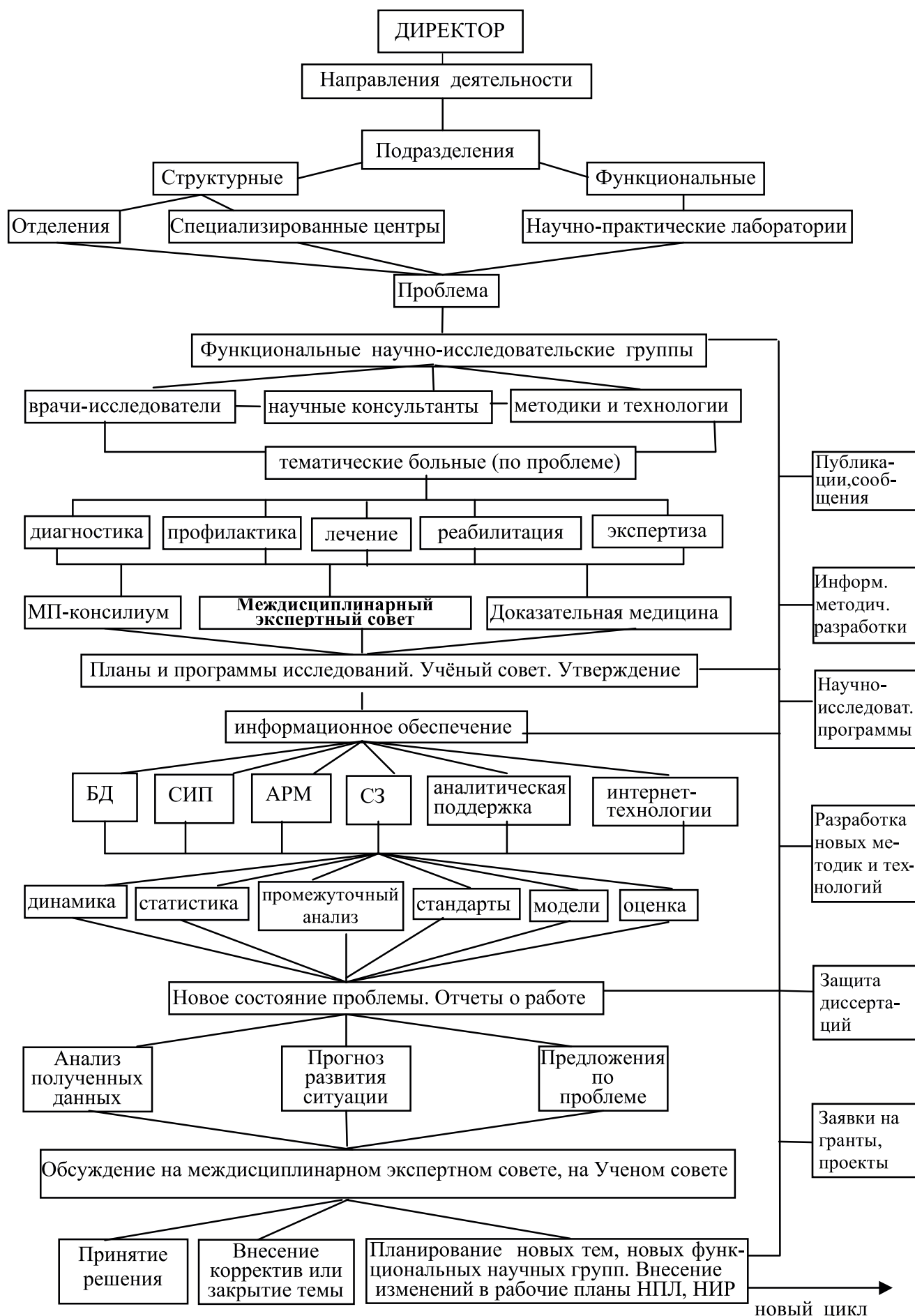


Рис. 1. Структурно-функциональная модель научно-практических лабораторий центра «Бонум»

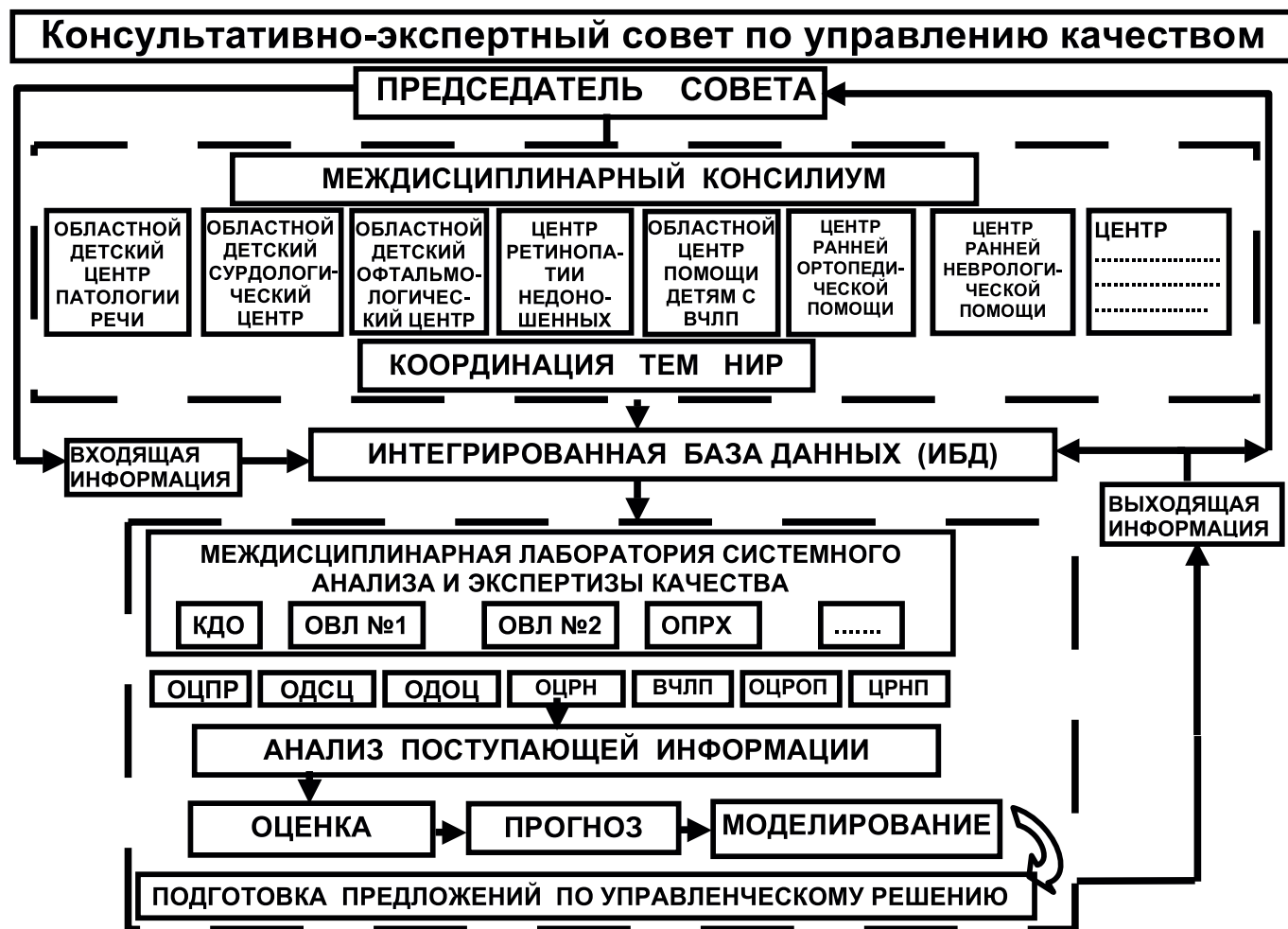


Рис. 2. Функциональная модель взаимодействия структур по координации НИР

координации, контроля, сбора и обработки информации, разработки политики на основе проведенного анализа.

Сегодня центр как научно-практическое медицинское учреждение существует в официальных рамках больницы восстановительного лечения именно в условиях стратегии баланса. При этом основная проблема перспективного управления развитием наукоемких технологий возникает при недостаточности функции сбора качественной информации, ее соответствующей обработки и анализа.

Учитывая особенности лечебного учреждения, сочетающего практическую деятельность и научные исследования, приходится выделять специфику научного сопровождения реабилитационного процесса.

Во-первых, любая реструктуризация научно-исследовательских лабораторий или групп опирается на основные проблемы, которые предстоит решать центру «Бонум» в ближайшее время. Например, полемика о проведении исследований по проблеме речи как коммуникативной функции в двух лабораториях. Параллельно обсуждается целесообразность создания двух (или больше?) функциональных научных групп в рамках одной лаборатории, основное направление работы которой — использование

средств коммуникации для интеграции ребенка в общество сверстников.

Во-вторых, любой этап реструктуризации используется для наведения субпорядка в представлениях сотрудников об отчетных документах, базах данных для статистики, разработках баз данных и систем знаний для научных исследований, других информационных средствах и программах. Например, созданный Совет по информатизации поможет научно-практической лаборатории в разработке алгоритмов, протоколов и стандартов использования информационных технологий в исследовательской деятельности. Ученая часть и междисциплинарная лаборатория системного управления и экспертизы качества в свою очередь окажут помощь при разработке критериев прогнозируемой и реальной оценки результатов деятельности лабораторий или научных групп.

В-третьих, всегда учитывается, что одновременная включенность ученых и специалистов-исследователей, связанных общностью научных интересов, в проведение нескольких исследований, создавая дополнительные организационные сложности, может влиять на качество результата. Для сбалансированного управления процессом каждый из Советов (например, междисциплинарный координационный

Совет, ученый Совет, Совет по информатизации, экономический Совет) наделяется полномочиями по организации, координации и контролю деятельности научно-практической лаборатории, сбору, обработке и анализу информации, а также разработке предложений на основе проведенного анализа в пределах сферы своих интересов.

Функциональная модель взаимодействия структур НПРЦ «Бонум» представлена на рис. 2. Совершенно очевидно, что научно-исследовательская работа носит прикладной характер, проводится на базе всех структурных и функциональных подразделений. В 2005 г. в организации и проведении исследований принимали участие 12 докторов и 17 кандидатов наук; 43 сотрудника ведут НИР по 12 медицинским специальностям, а также информатике, экономике здравоохранению, клинической психологии, педагогике. Выполняются исследования по 9 докторским диссертациям. НИР сопровождают 15 консультантов, в т. ч. — 9 докторов наук. Каждый консультант ведет от 2 до 5 исследовательских работ одновременно.

По направлениям структура НИР выглядит следующим образом: офтальмология — 18%, неврология — 14%, анестезиология — 7%, педагогика — 10%, экономика в здравоохранении — 7%, хирургия — 7%, ортопедия — 5%, педиатрия — 2%, организация здравоохранения — 2%, стоматология — 2%, отоларингология — 2%, косметология — 10%, психология — 10%, эпидемиология — 2%, информатика — 2%.

Наиболее активно поддерживаемые научные связи в России и за рубежом: НИИ пластической хирургии и косметологии Министерства здравоохранения РФ, Башкирский ГМУ, Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Российский центр аудиологии и слухопротезирования, Американская Академия лицевой, пластической и реконструктивной хирургии, Российская медицинская академия постдипломного образования, НИИ ЛОР (СПб), Академия постдипломного педагогического образования (СПб), Московская медицинская стоматологическая академия, Челябинская УГМА и др.

Устойчивые партнерские отношения связывают Центр с вузами и НИИ г. Екатеринбурга: УГМА, УГТУ-УПИ, УрГУ, УНИИТО, УрГЭУ, УГПУ, Центр «Уралмед-соцэкономпроблем», УНИИТО, Областной центр планирования семьи и репродукции и др. НПРЦ «Бонум» является учебной базой указанных вузов, что повышает аккредитационный уровень центра, его престиж и конкурентоспособность. Многолетнее и творческое сотрудничество особенно целенаправленно ведется с кафедрами офтальмологии, анестезиологии и реанимации, детской стоматологии, восстановительной медицины (физиотерапии), перинатологии и детской неврологии, акушерства и гинекологии.

Финансирование этой стороны деятельности центра поддерживается только за счет внутренних резер-

вов, определяемых условиями консолидированного бюджета, а точнее — за счет средств, зарабатываемых сотрудниками по программам ДМС и платным услугам. За прошедший год вложения в сферу НИР составили > 10% от заработанных сумм (10 — 11 млн руб.).

Таким образом, научно-практический центр «Бонум» сформировался как учреждение нового, современного типа, пройдя путь от монопрофильного к многопрофильному учреждению, от лечебного — к научно-практическому, системно интегрировав в себе реабилитационные, социальные, педагогические, информационные, телемедицинские технологии, вышел на качественно новый научный уровень — превентивных технологий.

*Blokhina S.I., Kozlova V.P., Kovtun O.P.,
Babina R.T.*

TO THE QUESTION OF THE SCIENTIFIC GUIDANCE OF THE SPECIAL REHABILITATION CENTER'S ACTIVITY

The last years tendency, when at the same time with the progressive development of the medicine, the number of chronic illnesses is arising, leads to the rehabilitation technology review and to it's transformation to the sphere of preventive medicine. Their basis is the theory of early interference, which is directed to the early eduction and early compensation not only of the already existing defect, but also searching for the ways of the correction of the break-down on the pre-clinical level. In the Bonum centre there are 7 highly focused centers, where all these principles are realized. The tasks that these centers are facing are: early education and early correction of the pathology, medico-social and psychological-pedagogic guiding, promotion of the information and organization technologies, but the main task is the interdisciplinary scientific research. The application of the principles of the systematic approach to the process of rehabilitation leads it to the new direction, on the joint of different science the new knowledge appears. Scientific technologies in the work of the hospital are constantly changing and follow the development of the organization: from scientific research labs to the center organization. Active scientific work gives the results — the thesis is maintained, the articles and monographies are published, the patents and applications for inventions are be-ing registered, new authors' methods are implemented. All these aspects helped to form the Bonum centre as the modern type of the organization in the system of healthcare of the Sverdlovsk state.

Е.В. Власова, И.А. Тузанкина, В.Н. Писклакова, С.А. Каргополов, Н.Н. Киселева
**РЕГИСТР БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ
СОСТОЯНИЯМИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Областная детская клиническая больница № 1,

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) являются уникальной моделью для изучения молекулярных основ иммунитета, позволяющей расшифровать изменения, приводящие к формированию иммунопатологических состояний. Неоценим вклад полученных знаний не только в развитие фундаментальной иммунологии, но и в клиническую иммунологию, поскольку наблюдаемая вариабельность клинических проявлений этих заболеваний должна расширить опыт исследователей и клиницистов.

В то же время возможности изучения этих состояний ограничены несколькими факторами, прежде всего — это относительная редкость патологии, а также недостаточная осведомленность медицинских работников в области диагностики и стандартов терапии ПИДС [2, 4]. Создание специализированных иммунологических центров позволяет своевременно выявить дефект иммунной системы, поставить клинический диагноз, назначить адекватную терапию, улучшить качество жизни ребенка, а также провести медико-генетическое консультирование. В связи с этим остается актуальным вопрос о ранней, прижизненной диагностике ПИДС. Одной из основных задач клинической иммунологии является создание региональных регистров ПИДС, что является одним из пунктов программы Европейского общества по иммунодефицитам. Международные, национальные и региональные регистры позволяют проанализировать частоту встречаемости ПИДС, установить преобладающие формы патологии и сопоставить данные различных регистров [1, 3, 4, 5].

За последние 20 лет иммунологами-аллергологами отдела клинической иммунологии ОДКБ № 1 проводится работа по созданию регистра больных с первичными иммунодефицитными состояниями Свердловской области, который в настоящее время включает 112 пациентов с 18 формами иммунной недостаточности (табл. 1). Диагноз ПИДС устанавливался нами на основании анализа генеалогического анамнеза, совокупности клинических синдромов, лабораторных критериев, а также, в некоторых случаях, с привлечением методов молекулярной диагностики.

В нашем регистре самую многочисленную группу составили дети с преимущественными дефекта-

ми антителопродукции — 73 ребенка — 65,2% всех ПИДС, среди них мальчиков — 45,2% и девочек — 54,8%.

В группу с комбинированной иммунной недостаточностью (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), атаксия — телеангиэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, синдром Ниймеген) вошли 15 человек — 13,3%, из них 11 мальчиков и 4 девочки.

Группу синдромов с преимущественными дефектами фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь, гипер-IgE синдром, врожденная нейтропения, синдром Чедиака-Хигаси) составили 14 человек — 12,6%, среди них 8 мальчиков и 4 девочки.

Зарегистрированы случаи повторного рождения детей с ПИДС в семьях, уже имеющих больных детей. Так, в нашем регистре наблюдаются 5 семей, имеющих по 2 ребенка с одним и тем же синдромом ПИДС (атаксия — телеангиэктазия, синдром Чедиака-Хигаси, хроническая гранулематозная болезнь, ТКИН). Причиной этого явления стало отсутствие прижизненной диагностики ПИДС, дети наблюдались под другими диагнозами и у различных специалистов, в связи с этим имело место несвоевременное медико-генетическое консультирование семей.

Региональный регистр позволяет проанализировать структуру летальности детей с различными формами ПИДС (табл. 2). За время нашего наблюдения зарегистрировано 16 летальных исходов — 14,3% среди детей, включенных в регистр. Основными причинами смерти были тяжелые инфекционные процессы — у 12 больных, выражавшиеся в септических некупируемых состояниях бактериально-микотической этиологии, у 9 детей эти состояния развились на фоне панцитопении (синдром Чедиака-Хигаси, ТКИН, врожденная нейтропения). Непосредственной причиной смерти 2 больных (атаксия-телеэктазия, синдром Ниймеген) стала онкологическая патология. В остальных случаях при соблюдении протоколов ведения больных с каждой нозологией удавалось улучшить качество жизни и предупредить прогрессирование патологических процессов.

При диагностике первичных иммунодефицитных состояний необходимо учитывать диагностические

Регистр больных с первичными иммунодефицитными состояниями

Название синдрома	Количество наблюдаемых больных	Мальчики	Девочки
Агаммаглобулинемия, -Х-сцепленная -аутосомно-рецессивная	7	6	1
Общая переменная иммунная недостаточность	7	—	7
Гипоагаммаглобулинемия с гипер-IgM	1	1	—
Селективный дефицит IgA	59	27	32
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	7	5	2
Атаксия-телеангиэктазия	3	2	1
Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)	1	1	—
Хроническая гранулематозная болезнь	5	4	1
Гипер-IgE синдром	5	2	3
Синдром Чедиака-Хигаси	2	—	2
Синдром Вискотта-Олдрича	2	2	—
Синдром Ниймеген	2	1	1
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	3	3	—
Врожденная нейтропения	2	2	—
Дефицит C1-ингибитора комплемента	3	1	2
Синдром Гуда	2	—	2
Макроглобулинемия Вальденстрема	1	1	—
ИТОГО	112	56	56

Таблица 2

Синдромы ПИДС в регистре Свердловской области (всего 112 больных), завершившиеся летальным исходом (16 случаев)

Форма ПИДС	Количество наблюдаемых больных	Число умерших	Удельный вес умерших в регистре, %
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	7	6	5,4
Синдром Чедиака-Хигаси	2	2	1,8
Хронический кожно-слизистый кандидоз	1	1	0,9
Атаксия-телеангиэктазия	3	2	1,8
Синдром Вискотта-Олдрича	2	1	0,9
Врожденная нейтропения	2	1	0,9
Синдром Ниймеген	2	1	0,9
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	3	1	0,9
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	7	1	0,9
Итого	28	16	14,3

протоколы, разработанные экспертами European Society for Immunodeficiency Diseases (ESID) и Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID). Рекомендации содержат характерные клинические и иммунологические критерии — маркеры различных форм патологии, а также молекулярно-генетические данные, с помощью которых ставится окончательный диагноз. Вследствие высокой стоимости, изменчивости мутаций использование метода молекулярной диагностики ограничено. В то же время характерной чертой некоторых форм ПИДС (ХКСК, атаксия-телеангиэктазия и др.) является отсутствие четких лабораторных критериев, при этом ведущее значение в диагностике приобретают знания клинических проявлений синдромов и их сочетаний. Большое значение в диагностике ПИДС имеет ана-

лиз семейного анамнеза. Такие маркеры наследственной патологии как случаи ранней детской смертности, мертворождения, иммунодефицитов в семье, наличие в нескольких поколениях иммунопатологических состояний — аутоиммунный процесс, злокачественные новообразования, позволяют предположить диагноз первичной иммунной недостаточности. Таким образом, наличие характерного семейного анамнеза, знания клинических и лабораторных критериев ПИДС позволяют своевременно диагностировать ту или иную форму патологии, начать адекватную терапию.

Наиболее распространенными формами ПИДС являются преимущественно дефекты антителообразования. Селективный дефицит иммуноглобулина А встречается с частотой 1:500 и характеризуется

снижением концентрации сывороточного IgA < 0,05 г/л у детей старше 5 лет. Клинические проявления отличаются значительной вариабельностью — от практического здоровья до развития аллергических, аутоиммунных и инфекционных процессов различной степени тяжести. В нашем регистре наблюдаются 59 пациентов с данной патологией, среди них 27 мальчиков и 32 девочки. У большинства детей — 33 пациента (55,9%) наблюдались клинические признаки нарушений противоинфекционной защиты с развитием инфекционных заболеваний различной локализации. Так, в ЛОР — органах диагностировались рецидивирующий отит, тонзиллит у 11 детей, в респираторном тракте — бронхит, пневмония — у 10 детей, инфекции мочевыводящей системы — у 8 детей, энтероколит — у 3 детей. В 19 случаях (32,2%) констатировался аллергический синдром в виде бронхиальной астмы, атопического дерматита различной степени тяжести. У 4 детей (6,7%) был диагностирован аутоиммунный синдром в виде склеродермии, аутоиммунного гепатита, гломерулонефрита, при этом отмечалось тяжелое течение заболеваний, трудно купируемое симптоматической терапией. У 2 детей иммунодефицит сочетался с наследственной патологией — с муковисцидозом и нейрофиброматозом Реклингаузена.

Говоря об отдельных синдромах, следует отметить, что агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток характеризуется значительным снижением концентрации всех классов сывороточных иммуноглобулинов (в сумме < 2 г/л) и количества циркулирующих В-клеток. Частота встречаемости данной патологии 1:50 000 — 1:100 000, в 90% случаев, отмечается Х-сцепленный тип наследования, в 10% — аутосомно-рецессивный. В нашем регистре наблюдается 8 детей, из них 6 мальчиков и 2 девочки. Клиническими маркерами данной патологии являются ранний возраст начала инфекционного синдрома, связанный с прекращением грудного вскармливания, отставание физического развития, отмечавшееся у всех детей, гипоплазия лимфоидной ткани и наличие признаков нарушений противоинфекционной защиты констатировалась в 100% случаев. Инфекционный синдром носил рецидивирующий характер с быстрым формированием хронических очагов бактериальной инфекции, частыми возбудителями являлись *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. У всех наших пациентов наблюдались хронические бактериальные инфекции ЛОР-органов и респираторного тракта в виде отитов, пансинуситов, хронического бронхита, бронхоэктатической болезни. Причем у всех детей инфекционный процесс локализовался в 2 и более системах организма. Летальность в группе детей с данной патологией составила 14,35% (1 ребенок), непосредственной причиной, приблизившей летальный исход был менингоэнцефалит краснушной этиологии.

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) включает группу не до конца дифференцированных синдромов с дефектом антителообразования и клеточного иммунитета. Для данной патологии характерно суммарное снижение концентраций всех классов иммуноглобулинов менее 4 г/л при нормальном количестве В-клеток у детей старше 1 года. Частота встречаемости 1:50 000 — 1:70 000, отмечается три возрастных пика начала клинических проявлений — 2 — 7 лет, 25 — 30 и 50 — 60 лет. Нами наблюдаются 4 женщины в возрасте 25 — 40 лет и 3 ребенка — 4 — 7 лет. У всех пациентов инфекционный синдром представлен бактериальными поражениями ЛОР-органов в виде рецидивирующего отита, тонзиллита, а также респираторного тракта в виде рецидивирующего бронхита, повторных пневмоний с быстрой хронизацией процесса. У 3 детей с рождения констатировались инфекции желудочно-кишечного тракта, у одной девочки — лямблиоз. Аутоиммунный синдром наблюдался у одного ребенка в виде рецидивирующего васкулита, анемии и тромбоцитопении. В отличие от агаммаглобулинемии у пациентов с ОВИН отмечалась нормально развитая или гиперплазированная лимфоидная ткань.

Группу синдромов, характеризующихся тотальной недостаточностью клеточной и антителопродуцирующей функций лимфоцитов, объединяют понятием тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН). Клинико-иммунологический синдром имеет различную генетическую природу и типы наследования — Х-сцепленный, аутосомно-рецессивный и спорадический. В нашем регистре наблюдается 7 детей с данной патологией. Клинически ТКИН проявляется в первые 1 — 3 месяца жизни, у всех детей констатировалось отставание в физическом развитии. Клиническими маркерами данных синдромов являются аплазия лимфоидной ткани, синдром мальабсорбции с формированием гипотрофии. Для всех пациентов характерны прогрессирующие бактериальные инфекции кожи, респираторного тракта с развитием септических состояний. Возбудителями инфекций являются бактерии, вирусы, грибы и внутриклеточные микроорганизмы. У 4 детей (57,1%) развился регионарный или генерализованный БЦЖ-ит. Детям, подозреваемым на наличие ТКИН, в ОДКБ № 1 проводится ультразвуковое сканирование тимуса. Исследование позволило выявить прижизненно гипоплазию вилочковой железы у данной категории пациентов, что впоследствии было подтверждено постмортально. К лабораторным маркерам ТКИН относятся снижение абсолютного количества лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток и гипо/агаммаглобулинемия. Летальность в группе детей с данной патологией составила 85,7% (6 детей), одному мальчику проведена трансплантация костного мозга в Российской детской клинической больнице.

К группе комбинированных иммунодефицитов относится синдром Вискотта-Олдрича. Синдром характеризуется триадой симптомов: экзема, тромбоцитопения и иммунодефицит. Отмечается раннее начало клинических проявлений, с первых месяцев жизни диагностируется экзема, характеризующаяся рецидивирующим течением и торпидностью к терапии. Геморрагический синдром, вызванный тромбоцитопенией, проявляется в виде кровотечений из пупочной ранки, петехий и экхимозов, носовых кровотечений, микро/макрогематурии. С возрастом у всех больных нарастают клинические проявления иммунной недостаточности в виде рецидивирующих бактериальных инфекций кожи, ЛОР-органов, респираторного тракта, отмечается лимфопролиферативный синдром. Лабораторными признаками данной патологии являются тромбоцитопения, уменьшение размеров тромбоцитов, эозинофилия, дисиммуноглобулинемия — повышение концентрации сывороточного IgA, IgE общего и снижение IgM. Летальным исходом закончился 1 случай из 2-х, наблюдаемых в регистре, причиной смерти явился тяжелый геморрагический синдром на фоне сепсиса.

Сложное генетическое заболевание атаксия-телеангиэктазия характеризуется прогрессирующим поражением нервной системы и иммунодефицитом. Нами зарегистрировано 3 случая данной патологии, при этом двое детей — из одной семьи. Неврологические симптомы появляются на втором году жизни в виде прогрессирующей мозжечковой атаксии. На втором — третьем году жизни у детей появляются телеангиэктазии на коже, бульбарной конъюнктиве, склерах, на теле — пятна цвета «кофе с молоком», депигментация отдельных прядей волос. С возрастом нарастают проявления инфекционного синдрома в виде бактериальных поражений ЛОР-органов, респираторного тракта. Отмечается повышенная частота развития злокачественных новообразований. Лабораторные данные характеризуются значительной вариабельностью — от нормативных значений до снижения количества CD3+ и CD4+ лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии. Летальный исход в группе из 3-х детей с данной патологией наблюдался в 2-х случаях, непосредственными причинами смерти были: у девочки — пневмония, у мальчика — опухоль средостения.

Иммунодефицит с хромосомной нестабильностью — синдром Ниймеген, описанный в 1981 г., также имеет место в нашем регистре. Это 2 детей с микроцефалией, дисгармоничным телосложением, множественными стигмами дисэмбриогенеза, задержкой физического развития. У девочки с раннего возраста инфекционный синдром был представлен бактериальными инфекциями кожи, рецидивирующими грибково-бактериальными процессами ЛОР-органов, респираторного тракта и желудоч-

но-кишечного тракта. Непосредственной причиной смерти ребенка, наступившей в 6 лет, явилось злокачественное новообразование — В-лимфома. У наблюдаемого мальчика в возрасте 5,5 месяца признаков инфекционного синдрома не отмечается. У обоих детей имел место тяжелый гематологический синдром в виде агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии, отмечались низкие концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

В областном регистре второй по частоте встречаемости (13,2%) является группа ПИДС, включающая синдромы, обусловленные дефектами фагоцитоза. К ним относятся количественная недостаточность нейтрофилов, нарушение процессов адгезии, хемотаксиса, микробицидной активности и процессов дегрануляции нейтрофилов.

Хроническая гранулематозная болезнь — это наследственные синдромы, при которых наблюдается дефект бактерицидной активности фагоцитирующих клеток. В основе данной патологии лежит нарушение кислородного метаболизма фагоцитов из-за дефекта фермента NADPH-оксидазы, который запускает «кислородный взрыв», приводящий к киллингу микроорганизмов. При этом сохраняется поглотительная способность нейтрофилов и имеющий место незавершенный фагоцитоз становится причиной гранулематозного воспаления. Нами наблюдаются 5 детей с данным синдромом. У всех детей отмечалось раннее начало — в первые 2 месяца жизни дебютировал инфекционный синдром, характеризующийся рецидивирующими бактериальными поражениями кожи, подкожной клетчатки, лимфоузлов. На первом году жизни у 4 детей (80%) диагностировался БЦЖ-ит в виде регионарного лимфаденита, пневмонии, генерализованной инфекции. В дальнейшем присоединялись рецидивирующие бактериальные инфекции респираторного тракта в виде повторных пневмоний. На фоне рецидивирующего инфекционного синдрома у всех детей констатировалась гиперплазия лимфоидной ткани. Наиболее частыми возбудителями были *Staph. aureus*, *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Candida alb.*, *Aspergillus sp.*, *Herpes*. Критерием диагностики, наряду с клиническими проявлениями, является снижение показателей хемилюминисценции нейтрофилов и НСТ-теста.

По данным исследователей синдром гипериммуноглобулинемии Е (гиперIgE — синдром) связан с угнетением хемотаксиса нейтрофилов, хотя молекулярно-генетическая природа данной патологии не установлена. Нами наблюдаются 5 детей с данной патологией. Характерным является раннее начало инфекционного синдрома в виде рецидивирующих бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки, лимфоузлов с формированием абсцессов, которые у всех детей носили «холодный» характер, т.е. без температурной и болевой реакции, поэтому они не сразу замечались родителями. С рождения у всех

детей констатировался тяжелый рецидивирующий атипичный дерматит, торпидный к традиционной терапии, причем при назначении глюкокортикоидной терапии присоединялся инфекционный компонент и дерматологические проявления прогрессировали. В более старшем возрасте у 4 детей (80%) диагностировались рецидивирующие бактериальные инфекции респираторного тракта в виде повторных пневмоний. В 100% случаев наблюдалось отставание в физическом развитии, обращали на себя внимание диспластические черты лица — гипертелоризм, широкая переносица, высокое небо. Характерным при гиперIgE-синдроме является эозинофилия и экстремально высокий уровень IgE в сыворотке крови.

В нашем регистре имеется семейный случай синдрома Чедиака-Хигаси, связанного с дефицитом миелопероксидазы и относящегося к группе фагоцитарных дефектов. Для синдрома характерны как инфекционные проявления, так и неинфекционные маркеры. К неинфекционным признакам относятся альбинизм, глазные симптомы в виде косоглазия, нистагма, депигментация сетчатки, помутнения роговицы, неврологическая симптоматика различной степени тяжести, связанная с пороками развития нервной системы. Характерен гематологический синдром в виде анемии, тромбоцитопении и нейтропении различной степени тяжести. В раннем возрасте наблюдается дебют инфекционного синдрома, проявляющегося рецидивирующими бактериальными инфекциями респираторного тракта и желудочно-кишечного тракта. Лабораторным маркером данного синдрома является обнаружение в мазках костного мозга и периферической крови клеток с крупными включениями, представляющими из себя агрегаты из слившихся между собой первичных и вторичных гранул (Т). Летальность составила 100% (2 родные сестры), непосредственными причинами смерти были у старшей девочки в возрасте 1 год 3 месяца — ларинготрахеит, стеноз III степени, гнойный эндобронхит, дистелектаз легких, у младшей в возрасте 11 месяцев — сепсис на фоне аганулоцитоза.

В заключение следует отметить, что необходимо преодолевать отношение медицинских работников к ПИДС как к крайне редким и фатальным заболеваниям. С развитием лабораторной и молекулярно-генетической диагностики описываются все новые дефекты иммунной системы, применение современных лечебных мероприятий, таких как трансплантация костного мозга и стволовых клеток, позволило изменить прогноз при некоторых формах первичных иммунодефицитов. Создание регистра ПИДС требует не только определенной квалификации клинических аллергологов-иммунологов и врачей лабораторной диагностики, но и консолидации всех специалистов — педиатров, хирургов, фтизиатров, гематологов, терапевтов и других. Резерв диагнос-

тики данной патологии следует искать в специализированных отделениях — неврологических, фтизиатрических, реанимационных и других. Расширение знаний в области клинической иммунологии у практических врачей позволит своевременно выявить пациентов с синдромами первичных иммунодефицитов, направить в специализированный иммунологический центр, назначить соответствующую терапию и улучшить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомес А.А. Современные возможности диагностики и терапии первичных иммунодефицитов // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: материалы 2-й нац. конгресса Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Москва, сентябрь, 1998. — Москва, 1998. — С. 192 — 207.
2. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты /И.В. Кондратенко, И.Б. Резник.// Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 40 — 46.
3. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты /И.В. Кондратенко, А.А. Бологов. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 231 с.
4. Теплова С.Н. Первичные иммунодефицитные состояния /С.Н. Теплова, А.Ю. Пищальников. — Екатеринбург, 2005. — 230 с.
5. Тузанкина И.А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике /И.А. Тузанкина, О.А. Синявская, Н.В. Шершнева. — Екатеринбург, 1998. — 135 с.

*Vlasova E.V., Tuzankina I.A.,
Pisklakova V.N., Kargaplov S.A.,
Kiseleva N.N.*

REGISTER OF PATIENTS WITH PIDS OF SVERDLOVSK REGION

The main task of clinical immunology that is noticed in the program of Immunodeficiency Society is «forming regional register of PIDS». During 20 years immunologists and allergologists of Clinical immunology Department of Regional children clinical hospital № 1 were forming register of patients of Sverdlovsk region with PIDS. This register includes 112 patients with 18 forms of immunodeficiency. 16 lethal outcomes (14,3% of children) were registered. The main reasons were serious infectious processes, hematologic syndrome and oncological pathology.

Н.Н. Кивелева

О НОВЫХ ФОРМАХ БЮДЖЕТНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Министерство здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург

Сохранение длительное время негативных тенденций в системе здравоохранения, необходимость обеспечения населению гарантий бесплатной медицинской помощи, необходимость восстановления управляемости отраслью и создания эффективного хозяйственного механизма, направленного на рациональное использование ресурсов, а также изменение характера экономических отношений в здравоохранении в связи с переходом страны к рыночным отношениям обуславливают изменение характера планирования развития здравоохранения и деятельности медицинских учреждений.

В настоящее время основой трансформации процессов планирования являются приоритетные направления, определенные Концепцией реформирования бюджетного процесса в Российской Федерации в 2004 — 2006 годах. В первую очередь мероприятия Концепции направлены на повышение результативности бюджетных расходов и оптимизацию управления бюджетными средствами на всех уровнях бюджетной системы Российской Федерации (1). Поскольку основной целью реформирования бюджетного процесса является смещение акцентов бюджетного процесса от «управления бюджетными ресурсами (затратами)» на «управление результатами», важное значение придается подготовке субъектами бюджетного планирования докладов о результатах и основных направлениях деятельности на трехлетний период. Положение о подготовке указанных докладов утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 22.05.2004 г. № 249 «О мерах по повышению результативности бюджетных расходов».

В Свердловской области подготовка докладов главными распорядителями средств областного бюджета предусмотрена с 2005 года постановлением Правительства Свердловской области от 01.04.2005 г. № 249-ПП. При этом определены сроки разработки и представления докладов и их структура. Доклад включает следующие разделы:

- 1) цели, задачи и показатели деятельности;
- 2) бюджетные обязательства;
- 3) областные государственные целевые программы;
- 4) распределение расходов по целям, задачам и программам;
- 5) результативность бюджетных расходов.

Сроки разработки и представления докладов в Правительство области увязаны со сроками подготовки и утверждения проекта областного бюджета

на очередной финансовый год. Так, первая часть докладов, за исключением второго раздела, представляется начиная с 1 апреля, доработанный и уточненный доклад представляется до 1 июля текущего года и окончательная редакция доклада, включающая все разделы, — в срок до 15 декабря.

Рабочей группой Министерства здравоохранения Свердловской области в период 2005 — 2006 годов подготовлено и представлено в Правительство области и Министерство финансов четыре редакции докладов, что позволяет проанализировать преимущества и недостатки новой формы обоснования и планирования средств областного бюджета.

Первоначально при подготовке доклада необходимо определить цели, задачи и показатели деятельности Министерства здравоохранения как главного распорядителя средств.

Целями Министерства здравоохранения Свердловской области в свете реализации конституционных прав и гарантий граждан Российской Федерации, проживающих в Свердловской области, приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, Концепции развития здравоохранения Свердловской области на 2007 год и на период до 2009 года определены:

1. Укрепление и сохранение здоровья населения Свердловской области путем повышения доступности и качества медицинской помощи, обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия.
2. Обеспечения мер социальной поддержки граждан в сфере охраны здоровья.
3. Обеспечение социальной поддержки и правовой защиты работников здравоохранения.
4. Обеспечение потребности в образовании и повышение профессиональной подготовленности кадров.

В реализации указанных целей участвуют наряду с Министерством здравоохранения Свердловской области государственные и муниципальные учреждения здравоохранения и образования, подведомственные Минздраву, органы местного самоуправления муниципальных образований, Территориальный фонд обязательного медицинского страхования, территориальные органы федеральных служб, работодатели и профессиональные союзы.

В основу определения целей были положены полномочия исполнительного органа государственной власти в сфере здравоохранения в соответствии с Областным законом «О здравоохранении в Свердловской области», а именно:

- обеспечение оказания бесплатной медицинской помощи на территории Свердловской области, в том числе при ликвидации чрезвычайных ситуаций;

- организация лекарственного обеспечения граждан на территории Свердловской области;

- организация и обеспечение проведения профилактических, санитарно-гигиенических и противоэпидемических мер на территории Свердловской области;

- координация деятельности федеральных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, органов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор, муниципальных органов управления здравоохранением, государственных, муниципальных и частных организаций здравоохранения и других.

Вместе с тем, как главному распорядителю средств областного бюджета, Министерству здравоохранения Свердловской области планируются средства:

- на выполнение объемов медицинской помощи по Территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации, проживающим в Свердловской области, бесплатной медицинской помощи в областных государственных учреждениях здравоохранения, а также на содержание и развитие указанных учреждений;

- на содержание и развитие учреждений образования, подведомственных Министерству здравоохранения;

- на обеспечение мер социальной поддержки граждан, проживающих в Свердловской области, в сфере охраны здоровья, в соответствии с действующим законодательством (лекарственное обеспечение больных социально значимыми заболеваниями, питание детей до трех лет жизни, питание беременных и кормящих матерей, зубопротезирование, единовременные пособия донаорам);

- на реализацию положений федерального и областного законодательства по социальной поддержке и правовой защите работников отрасли (единовременные пособия работникам противотуберкулезных учреждений, учреждений службы крови, дерматовенерологических организаций);

- на реализацию областных государственных целевых программ;

- на содержание аппарата управления Министерства здравоохранения Свердловской области.

В связи с вышеизложенным, на наш взгляд, наиболее целесообразно определять цели и задачи Министерства здравоохранения Свердловской области не как главного распорядителя средств областного бюджета, а именно как отраслевого субъекта бюджетного планирования, что и предусмотрено российским положением о подготовке докладов.

Вторым этапом является разработка и формулирование задач для достижения поставленных целей и определение показателей деятельности, которые бы в достаточно полной мере характеризовали уровень решения задач. При этом наибольшую трудность представляет выбор приоритетных показателей из имеющегося большого количества показателей деятельности здравоохранения, а также прогнозирование их значений на перспективу в три года. Таким образом, при подготовке докладов была сформирована система целей, задач и результатов деятельности Министерства здравоохранения Свердловской области, включающая в частности следующие цели:

Цель 1. Укрепление и сохранение здоровья населения Свердловской области путем повышения доступности и качества медицинской помощи, обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия.

Цель 2. Обеспечение мер социальной поддержки граждан в сфере охраны здоровья.

Цель 3. Обеспечение социальной поддержки и правовой защиты работников здравоохранения.

Цель 4. Обеспечение потребности в образовании и повышение профессиональной подготовленности кадров.

Достаточно сложным и новым в деятельности органов исполнительной власти при подготовке докладов является раздел о результативности бюджетных расходов. Проведенное в рамках подготовки Доклада и проекта бюджета на 2007 год, уточнение системы показателей деятельности Министерства здравоохранения Свердловской области позволяет сказать, что степень их достижения в конкретном плановом периоде может свидетельствовать о результативности использования бюджетных средств.

Повышение результативности использования бюджетных средств выражается в следующих тенденциях изменения показателей достижения целей и задач:

- стабилизация объемов и оптимизация структуры специализированной медицинской помощи при сокращении числа учреждений здравоохранения;

- повышение обеспеченности населения высокотехнологичной помощью, сокращение сроков ее ожидания, увеличение численности лиц, обеспеченных данным видом помощи;

- стабилизация и сокращение материнской и младенческой смертности;

- повышение уровня удовлетворенности спроса населения на лекарственные средства;

- обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия, а именно профилактика и ограничение распространения опасных и социально значимых заболеваний.

Вместе с тем необходимо отметить, что требуют разработки процедуры и критерии определения

объема бюджетных средств для бюджетополучателей в соответствии с результатами, которые должны быть ими достигнуты при оказании медицинской помощи населению области.

В целях повышения качества управления бюджетными средствами, внедрения системы бюджетирования, ориентированной на результаты необходима разработка программы мероприятий, включающей в себя:

- создание организационного механизма и методического обеспечения бюджетного планирования и распределения ассигнований между бюджетополучателями с учетом результатов их деятельности;
- разработку системы контрольных параметров и механизма проведения аудита результативности и эффективности бюджетных расходов;
- адаптацию показателей и критериев для измерения и оценки результатов выполнения областных государственных целевых программ в соответствии с целями и задачами Министерства здравоохранения;
- разработку и ведение мониторинга и контроля за достижением целей и результатов;
- обучение, повышение квалификации и переподготовку сотрудников бухгалтерских, планово-экономических служб бюджетополучателей и Министерства здравоохранения;
- разработку и внедрение автоматизированных систем планирования и контроля финансирования в соответствии с новыми задачами.

Рассмотрение некоторых аспектов разработки докладов о результатах и основных направлениях деятельности главного распорядителя бюджетных средств позволяет сделать следующие выводы:

1) подготовка докладов является новой формой обоснования и планирования расходов областного бюджета, ориентированной на достижение эффективности и результативности финансовых средств;

2) разработка докладов с точки зрения Министерства здравоохранения области как главного распорядителя бюджетных средств, а не уполномоченного органа в сфере здравоохранения сужает подходы к определению целей, задач и показателей деятельности, так как за рамками доклада остается деятельность муниципальной системы здравоохранения за счет средств местных бюджетов и финансовые средства системы обязательного медицинского страхования;

3) отсутствует система подготовки аналогичных документов областными государственными и муниципальными учреждениями здравоохранения;

4) не предусмотрена процедура публичного слушания и защиты докладов как в Правительстве области, так и в органах исполнительной власти области, ответственных за разработку проекта областного бюджета.

Таким образом, процедура разработки докладов,

являясь прогрессивным направлением совершенствования бюджетного планирования, требует дальнейшего развития и адаптации к современным условиям функционирования здравоохранения.

Kiveleva N.N.

ABOUT NEW FORMS OF BUDGETARY PLANNING OF PUBLIC HEALTH SERVICES

The article describes new approaches to planning of budgetary funds for public health services by preparation of Reports about results and basic directions activity of Health Ministry of Sverdlovsk area, methods of introduction of the budgeting, focused on result.

В.Г. Климин, А.Ю. Казак

РОЛЬ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В РАЗВИТИИ СОЦИАЛЬНО ОРИЕНТИРОВАННОГО БИЗНЕСА

Средне-Уральский научный центр Российской академии медицинских наук
и Правительства Свердловской области, Уральский государственный экономический университет,
г. Екатеринбург

Российский бизнес в настоящее время формирует социально ориентированное направление развития. Базовым условием такого поступательного движения является медицинское страхование. Посредством медицинского страхования обеспечивается страховая защита собственно субъекта хозяйствования и социальная защита работающих. В концептуальном плане добровольное медицинское страхование должно стать важным элементом социального пакета, предоставляемого работодателями своим сотрудникам. Одновременно выбор этого концептуального параметра требует динамичного совершенствования экономико-законодательных основ этого вида страхования.

Широкая совокупность перераспределительных денежных отношений действует при активном участии финансовых посредников среди которых страховые организации [1]. С помощью цивилизованного механизма страхования значительно снижаются риски функционирования и финансового обеспечения бизнеса и работающих. Страхование выступает как одна из самых гуманных экономических категорий из всей системы финансово-денежных отношений.

Экономическая наука обосновывала процесс гуманизации бизнеса. А. Смит в своих основополагающих трудах в области экономики доказывал, что развитие рыночных отношений и собственно предпринимательства должно идти параллельно с развитием права и социально-моральных аспектов [2].

Позитивный процесс расширения сотрудничества бизнеса и страховых организаций подтверждает последовательное развитие российского страхового рынка. Страхование рассматривается как консолидирующая система, которая объединяет субъекты хозяйствования в лице реального бизнеса, его работников и страховые организации. Формирование надежной страховой защиты обосновывается расширяющейся социальной ориентацией бизнеса и его прямым финансовым участием в пополнении страхового фонда.

Социальная ориентация бизнеса становится повседневной практикой ведения дела, что общепринято в индустриально развитых странах. Большинство представителей бизнеса приходят к пониманию по-

зиции, в соответствии с которой экономика должна строиться на всеобщих универсальных экономико-социально-этических нормах. Их конкретизация происходит с учетом специфической социальной роли бизнеса в обществе [3]. В общей перспективе бизнес придет к осознанию необходимости и выгоды использования страхового механизма защиты собственных интересов и сохранения кадрового потенциала.

В современной российской экономике расширяется совокупность экономических отношений, на основе которых удовлетворяется потребность бизнеса в социальном обеспечении работающих с помощью страхования. С научно-теоретических позиций страховые потребности рассматриваются как своеобразный спрос со стороны бизнес-единиц при одновременном и постоянно совершенствующемся предложении от медицинских страховых организаций.

Спрос на страхование и предложение страховых услуг рассматривается как категория с определенной эластичностью [4]. Постоянно наблюдается их изменение, связанное с их экономическим содержанием и воздействием внешней экономико-социальной средой. Изучение потребностей субъекта хозяйствования в страховании и условий их удовлетворения необходимо при разработке стратегического развития социально ориентированного бизнеса и национального страхового рынка с конкретизацией положения медицинского страхования.

Повышенный интерес бизнеса к страхованию и его применению в целях социальной защищенности работающих закономерен в период интенсивного развития, так как именно в это время развивающееся и модернизирующееся производство и его активные участники нуждаются в страховой защите. Это сопровождается развитием страхового сектора национальной экономики. Результаты различного уровня социологических исследований подтверждают совпадение формирования страховых потребностей и рационального их удовлетворения в оптимистическом прогнозе соотношения при поступательном развитии национальной экономики.

Закономерно включение медицинского страхования в своеобразную систему безопасности социально

ориентированного бизнеса. Среди ведущих функций такой системы безопасности, имеющей социальное назначение — противодействие угрозам путем создания условий и осуществления комплекса мер, препятствующих реализации неблагоприятных факторов, своевременным реагированием, изоляцией источников опасности и ликвидацией последствий.

Предоставление предприятием дополнительных социальных гарантий своим работающим становится традиционной практикой. Все активнее, по свидетельству специалистов, для этих целей используется механизм страхования как наиболее экономичный и доступный. Бизнес-единица выбирает среди широкой совокупности видов страхования работающих за счет средств предприятия определенный набор или комбинацию программ. К числу распространенных видов страховых операций, рассматриваемых бизнесом как социальные гарантии персоналу предприятия, относятся: страхование от несчастных случаев; страхование жизни на случай смерти; страхование от опасных профессиональных заболеваний; страхование дополнительной пенсии; страхование работников, выезжающих в командировку (за рубеж или на территории Российской Федерации) и др.

Добровольное медицинское страхование представляется как достаточно простой и доступный способ обеспечения работающих высококачественной медицинской помощью сверх государственных гарантий, принимаемых ежегодно. К примеру, на территории Свердловской области в настоящее время действует Территориальная программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации, проживающим в Свердловской области, бесплатной медицинской помощи на 2006 г. [5]. По мнению специалистов и профессионалов страхового дела, требуется всестороннее обоснование экономической выгоды расширения на предприятии программ добровольного медицинского страхования как инструмента оптимизации налоговых платежей и возможности использования допущенных налоговым законодательством сумм при сокращении налогооблагаемой базы.

Финансовый механизм страхования общеизвестен. Предприятие как бизнес-единица, заключающее договор страхования, вносит определенные суммы страховых взносов на счет страховой организации. Впоследствии медицинская страховая компания обеспечивает покрытие затрат на медицинское обслуживание коллектива предприятия. В ходе этого сотрудничества возникает потребность в нахождении взаимовыгодного компромисса, внутреннее содержание которого состоит в оценке риска и величины выгод для каждой из сторон договора страхования [6].

Определяющими параметрами при страховании

являются эффективность защиты (Q) и мера среднего ущерба от реализации рисков нанесения ущерба здоровью работающих (R) при динамичных страховых взносах ($B_{1,2}$). Взаимная выгода сотрудничества бизнеса и страховой организации, осуществляющей медицинское страхование, строится на основе равенства

$$B = B_1 = B_2 = R(1-Q)$$

В рамках этого соотношения выстраивается взаимовыгодный компромисс экономически рациональных отношений социально ориентированного бизнеса и медицинской страховой организации.

Действительно, в настоящее время своевременная и полная выплата заработной платы не является самым важным фактором мотивации работающих. Сохранение кадрового потенциала крупный, средний и малый бизнес видит в развитии сотрудничества со страховщиками в области добровольного медицинского страхования. Следовательно, страхование работающих за счет средств предприятия, становясь нормальным экономическим явлением, стимулирует развитие субъекта хозяйствования. К примеру, для предприятий конкретной отрасли (металлургия, машиностроение, добыча сырья и др.), деятельность которых сопряжена с повышенной опасностью для работающих, предлагаются программы по добровольному медицинскому страхованию с расширенным покрытием расходов по хирургии и травматологии.

Взаимная заинтересованность бизнеса и страховой организации в расширении программ добровольного медицинского страхования очевидна. Работавшие получают качественное медицинское обслуживание, в рациональный срок восстанавливают трудоспособность и продолжают успешно участвовать в производственном процессе. Юридическое лицо пользуется возможностями регулирования налогооблагаемой базы. Использование механизма добровольного медицинского страхования может способствовать решению проблемы нехватки высококвалифицированных кадров. Правильное построение страховой защиты дополнительно к социальным гарантиям служит инструментом сокращения текучести кадров, снижения уровня заболеваемости в коллективе и повышения результативности труда. Наличие на предприятии программ добровольного медицинского страхования способствует укреплению имиджа компании среди партнеров и авторитета руководителя.

По мнению профессионалов, социальный пакет — краеугольный камень, на котором строится система мотивации работающих. Повышение квалификации работника, повышение заработной платы, продвижение по карьерной лестнице недостаточно обеспечивают основу труда — нормальное здоровье. Наличие социального пакета и присутствие в нем программ добровольного медицинского стра-

THE ROLE OF MEDICAL INSURANCE IN DEVELOPMENT OF SOCIO-ORIENTED BUSINESS

хования выступает в качестве индикатора, демонстрирующего, что бизнес цивилизованно подходит к решению вопросов собственного развития. Стоимость ДМС в совокупном соцпакете доходит до 75% и является насущной необходимостью. Особая значимость ДМС оценивается при сравнении количества больничных листов до и после введения медицинской страховки для сотрудников. По статистическим данным каждый вложенный рубль экономит предприятию три рубля. Руководству предприятия реально становится понятно, что здоровье работающих — реальный потенциал развития бизнеса и успешной работы предприятия [7].

В дальнейшем прогнозируется интенсивное расширение интереса бизнес-сообщества к использованию медицинского страхования в качестве одного из важных инструментов широкой системы социальных гарантий для работающих. Предпосылкой этого движения служит укрепление социально-экономических принципов взаимодействия науки и практики страхового дела на основе единства стратегических и тактических целей.

Добровольное медицинское страхование это страховой продукт для субъекта хозяйствования, способствующий высокому уровню профессионализма и развитию инфраструктуры бизнеса. Медицинское страхование выступает важнейшим инструментом повышения эффективности национального производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деньги. Кредит. Банки / Под ред. Проф. А.Ю. Казака, проф. М.С. Марамыгина. — Екатеринбург: Издательство АМБ, 2006. — С. 23.
2. А.Смит Теория нравственных эмоций. Хрестоматия по экономической теории/ Сост. Е.Ф. Борисов. — М.: Юрист, 2000. — С. 18 — 19.
3. Коломин Е.В. Взаимосвязь финансово-экономических и морально-этических основ страхования// Финансы. — 2001. — № 8. — С. 53.
4. Ивашкин Е.И., Кожевникова И.Н., Сиятсков С.А. Потребности населения и предприятий в страховании и социально-экономические условия их удовлетворения// Финансы. — 2002. — № 11. — С. 39.
5. Постановление Правительства Свердловской области от 27.02.2006 г. № 172-ПП «О территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации, проживающим в Свердловской области, бесплатной медицинской помощи на 2006 г.».
6. Абалмазов Э., Абалмазова М. Страхование как функция системы безопасности// Страхование дело. — 1996. — № 11. — С. 42.
7. Климин В.Г. Деловой квартал. — 2006. — № 33. — С. 11

At present Russian business forms socio-orient trend of medical insurance development, which is the principle term of such steady movement. Insurance protection of the subject as such and social protection of its staff is provided by medical insurance.

Voluntary insurance is insurance product for the subject promoting the high level of professionalism and the development of business infrastructure. Medical insurance is the most important tool for increasing national production effectiveness.

В.Л. Лежнин, Е.В. Ползик, В.С. Казанцев, И.В. Ярмошенко
**РАДОН В ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ
РАКА ЛЕГКИХ: ОБОБЩЕННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ТРЕХ
РОССИЙСКИХ МНОГОФАКТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Институт промышленной экологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Основным неблагоприятным эффектом влияния радона на здоровье человека является рак легких. Многочисленные доказательства этого факта были получены в исследованиях среди шахтеров урановых и некоторых других видов рудников [8, 10, 11, 14, 16]. В то же время оценки канцерогенного риска облучения радоном, содержащимся в жилых помещениях, продолжают оставаться крайне противоречивыми. Так, согласно экспертизе 13 европейских эпидемиологических исследований, проведенной Darby et al. [6], ни в одном из них не была отмечена статистически значимая положительная связь между величиной объемной активности радона в жилье и развитием злокачественных новообразований (ЗН) органов дыхания. Аналогичные результаты содержатся и в публикациях других авторов [5, 12, 15].

Основной причиной сохраняющейся в этом вопросе неопределенности, на наш взгляд, является использование исследователями однофакторных методов анализа, возможности которых не в полной мере соответствуют сложности решаемой задачи. Действительно, ЗН относятся к категории болезней, возникающих под воздействием большого числа факторов риска, в связи с чем для обнаружения влияния какого-либо одного из них требуется либо элиминация такового со стороны других факторов, либо использование методов системного анализа. Экспертиза выполненных в разных странах эпидемиологических исследований показывает, что их авторами проводится выравнивание основной и контрольной групп, в лучшем случае, по 2 факторам риска ЗН легких — курению и полу. В итоге такая недостаточно полная элиминация «мешающих» признаков служит причиной отмеченной выше значительной вариабельности получаемых результатов.

Выходом из этого положения многие специалисты считают проведение мета — анализа опубликованных результатов или обобщенного анализа на основе объединенных материалов многих исследований (pooling study). Так, в частности, в работе Lubin, Voise [13] представлен мета-анализ восьми исследований, включавший в себя суммарный объем основной группы 4263 человек и 6612 человек из группы контроля. При ОА радона в 150 Бк/м³ авторами было получено значение относительного

риска, равное 1,14, 95% доверительный интервал 1,0 — 1,3. Pavia et. al. [15] в ходе мета-анализа 17 эпидемиологических исследований выявили чуть большее значение относительного риска — 1,24 (95% доверительный интервал 1,11 — 1,38) при ОА радона также в 150 Бк/м³. В ходе же наиболее масштабного из известных исследований, обобщающего исходные данные 13 исследований и включающего 7148 больных ЗН легких и 14208 человек из контрольной группы, был отмечен избыточный относительный риск рака легких 0,08 (95% доверительный интервал 0,03 — 0,16) для повышения на 100 Бк/м³ средней по времени наблюдаемой концентрации радона [6]. Как видно из этих материалов, разброс показателей радиационного риска остается достаточно широким, в связи с чем вполне логичен вывод, что использование анализа материалов однофакторных исследований, опирающихся на значительные по численности выборки, насчитывающие тысячи наблюдений в диапазоне облучения ОА радоном в жилище менее 200 Бк/м³, не позволяет повысить достоверность и статистическую значимость полученных данных.

С нашей точки зрения, наиболее корректным подходом к решению этой крайне сложной эпидемиологической задачи является использование методов многофакторного анализа, которые не требуют проведения трудно выполнимой процедуры элиминации «мешающих» признаков. Апробация их в ходе исследований, выполненных в разные годы в городах Первоуральске, Карпинске (Свердловская область) и Лермонтове (Ставропольский край), подтвердили обоснованность такого выбора [3, 4]. В то же время представляло значительный интерес проведение обработки объединенного материала, собранного в ходе всех трех названных исследований, в результате которой появлялась возможность построить математическую модель зависимости развития рака легких от величины экспозиции к радону в достаточно широком диапазоне его объемной активности (ОА).

Материал и методы

Обобщенный материал составил 814 человек — 365 больных ЗН легких и 449 — лица без онкологических заболеваний (контрольная группа). Более подробные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Количество лиц основной и контрольной групп, использованных при обобщенном анализе

Место исследования	Больные ЗН	Контрольная группа	Всего
Первоуральск	183	198	381
Карпинск	135	181	316
Лермонтов*	47	70	117
Всего	365	449	814

*) исключены лица, имевшие профессиональную экспозицию к радону.

Каждый человек из включенных в исследование характеризовался комплексом из 12 признаков, отражающих факторы риска ЗН легких (табл. 2). Большинство из них не нуждается в каком-либо разъяснении, комментарии требуют лишь два: «возраст» и «экспозиция к радону». Возраст определялся для больных раком легких на момент постановки данного диагноза, а для членов контрольной группы — на момент проведения исследования: 1998 г. — Первоуральск; 2001 г. — Карпинск; 2004 г. — Лермонтов. Для оценки величины экспозиции к радону использовалась внесистемная единица «рабочий уровень за месяц» (WLM), численно равная экспозиции, создаваемой ОА радона 3700 Бк/м³ в равновесии с ДПР в течение 170 часов (продолжительность рабочего времени в месяц). Согласно данным о количестве лет T_i в течение которых человек проживал по конкретному адресу, рассчитывалась экспозиция D (WLM):

$$D = \sum_i \frac{\text{ЭРОА}_i \cdot 7000}{170 \cdot 3700} \cdot T_i.$$

Для измерения ОА радона в жилищах членов основной и контрольной групп использовались твердотельные трековые детекторы LR-115, помещенные в специальные диффузионные камеры. Детекторы экспонировались в атмосфере помещений 2

— 5 месяцев. Кроме того, проводились дополнительные измерения с использованием аспирационных методов и недавно разработанных ретроспективных методов (в г. Лермонтов). Для оценки эквивалентной равновесной объемной активности радона (ЭРОА) использовался коэффициент равновесия, равный 0,4, для более южного г. Лермонтова и 0,5 для расположенных севернее Первоуральска и Карпинска. Диапазон доз облучения радоном у лиц, включенных в объединенное исследование, составлял от 0,04 до 312 WLM при среднем значении в 11,5 и модальном, равном 0,9 WLM.

Для многофакторного анализа использовались математические методы распознавания образов. В ходе обработки материала осуществлялось решение следующих задач:

1. Оценка достаточности избранного комплекса факторов для надежного описания различий между наблюдениями двух выделенных классов (больные ЗН легких и контрольная группа).

2. Количественная оценка информативности каждого фактора, которая интерпретировалась как сила их влияния.

3. Определение характера (направленности) влияния каждого фактора, что в рамках данного исследования может рассматриваться как повышение или понижение вероятности развития заболевания под влиянием соответствующего фактора.

Решение первой из перечисленных задач осуществлялось на основе методов дискриминантного анализа. Из всего множества наблюдений обоих классов была выделена некоторая часть (15%) для «экзамена». На основе остальных наблюдений проводилось «обучение» компьютера, в ходе которого строились дискриминантные функции (решающие правила), разделяющие заданные классы. Критерием их качества служил процент правильно распознанных наблюдений «экзаменующей» (проверочной)

Таблица 2

Признаки, использованные для многофакторного анализа

№ п/п	Наименование признака	Градации признака
1	Пол	Мужской, женский
2	Возраст	Количественный признак (лет)
3	Интенсивность курения	Не курит; до 10 шт/сутки; 10 — 20 шт/сутки; более 20 шт/сутки
4	Длительность курения	Количественный признак (лет)
5	Употребление алкоголя	Не употребляет; редко, 1 раз/нед.; более 1 раз/нед.; ежедневно
6	Длительность профессионального контакта с хим. канцерогенами	Количественный признак (лет)
7	Наличие в анамнезе хронических заболеваний легких (ХНЗЛ)	Нет; есть
8	Наличие интенсивного загрязнения окружающей среды в месте проживания	Нет; есть
9	Размер жилой площади на человека	Количественный признак (кв. м)
10	Наличие газовой плиты на кухне	Нет; есть
11	Тип отопления жилища	Центральное; газовое; печное
12	Экспозиция к радону	Количественный признак (WLM)

выборки. Чем выше этот процент, тем обоснованнее вывод о том, что избранный комплекс признаков действительно характеризует наблюдения, принадлежащие разным классам.

Для оценки информативности каждого признака, величина которой может интерпретироваться как сила влияния факторов на развитие рака легких, использовался метод, основанный на определении разностей между средними значениями признаков в выделенных классах. Для определения направленности влияния каждого фактора использовалась процедура анализа частоты встречаемости значений признаков в выделенных классах. Решение всех задач проводилось с помощью пакета прикладных программ «КВАЗАР» [2].

Для корректного сравнения результатов исследования с уже опубликованными материалами мета-анализа, выполненного с помощью методов логистической регрессии, была проведена обработка данных с помощью такой же техники. Логистическая регрессионная модель используется для оценки вероятности наступления некоторого события в зависимости от значений некоторого числа влияющих факторов, а также для решения задач с бинарным откликом, когда зависимая переменная может принимать только два значения.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)},$$

где y — зависимая переменная (отклик, вероятность наступления события),

$x_1, \dots, x_n$ — влияющие факторы,

$b_0, \dots, b_n$ — параметры регрессии.

В общем случае зависимость является нелинейной, но с помощью логистического преобразования

$$p' = \ln \frac{p}{1-p}$$

может быть линеаризована:

$$p' = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n.$$

Результаты

В ходе математической обработки вначале решался вопрос достаточности информации о 12 факторах для надежного описания различий между классами больных ЗН легких и лиц без онкологических заболеваний (контрольной группы). Наилучшие

результаты распознавания «экзаменуемых» выборок были: 92,2% по классу «здоровые» и 92,3% по классу «больные». С помощью специального алгоритма [7] был рассчитан доверительный интервал полученных результатов распознавания, который составил 84 — 96%. Тот факт, что в ходе решения задачи были получены высокие результаты при распознавании материала «экзамена», дает основание утверждать, что исходный комплекс содержит в себе наиболее существенные факторы риска развития рака легких применительно к исследуемому контингенту. Следует также отметить, что эти результаты были достигнуты при использовании трех различных алгоритмов распознавания, основывающихся на методах потенциальных функций, комитетов старшинства и комитетов с логикой большинства, что, несомненно, повышает их надежность. Кроме того, на основании полученных результатов математической обработки можно констатировать, что обеспеченная в ходе данного обобщенного анализа выборка была репрезентативной, что является необходимым условием получения надежных результатов.

Далее проводилась оценка информативности каждого фактора, величина которой интерпретировалась как вклад в развитие рака легких. В общем виде полученные результаты представлены на рис. 1. Как видно, они практически полностью совпадают с системой взглядов, сложившейся среди онкоэпидемиологов в отношении основных факторов риска ЗН легких. Согласно полученным результатам наибольшее значение в развитии ЗН легких имеют такие факторы, как: курение, возраст, пол, наличие в анамнезе ХНЗЛ. Что же касается непрофессиональной экспозиции к радону, то в шкале информативности признаков она занимала одно из последних ранговых мест и ее относительный вклад на совокупном материале трех исследований был оценен как равный 0,6%.

В ходе дальнейшей математической обработки материала при оценке характера влияния каждого фактора было показано, что риск развития рака легких выше у мужчин, повышается в зависимости от интенсивности и длительности курения, возрастает по мере увеличения возраста, выше у лиц, в анамнезе которых отмечены ХНЗЛ. Ожидаемый характер влияния был отмечен и в отношении других исследуемых факторов. Что же касается непрофессиональной экспозиции к радону, то, как видно на рис. 2, существует слабо выраженная прямая ее связь с величиной канцерогенного риска.

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что построенная на обобщенном материале дискриминантная модель, описывающая многофакторную зависимость развития ЗН легких, является надежной и непротиворечивой. Это обстоятельство давало возможность с ее помощью оценить величину

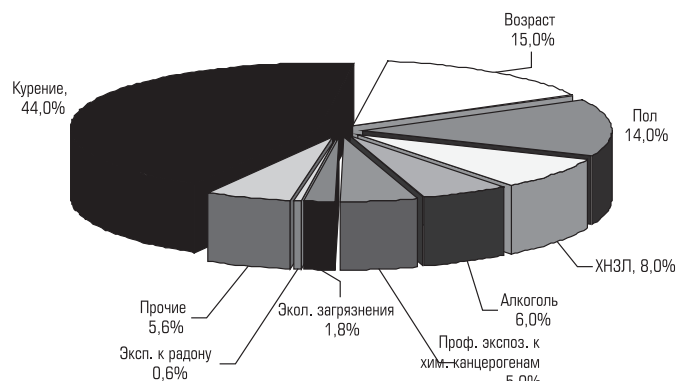


Рис. 1. Относительный вклад различных факторов в развитие рака легких

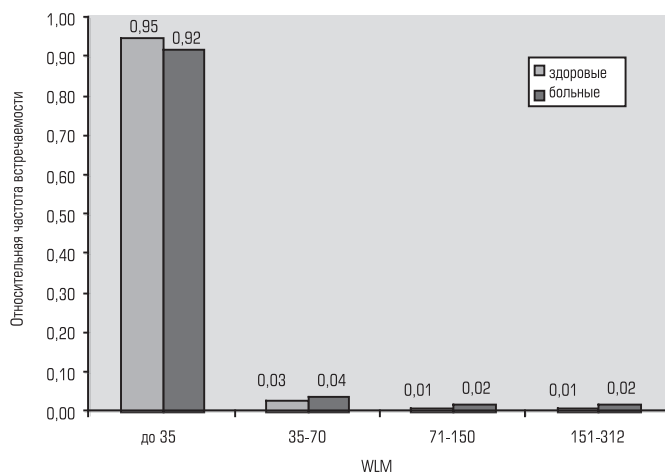


Рис. 2. Распределение лиц контрольной группы и больных ЗН в зависимости от величины непрофессиональной экспозиции к радону

ну канцерогенного риска различных уровней ЭРОА радона, содержащегося в жилище. Экспозиция примерно в 20 WLM создается при облучении в течение 25 лет при ЭРОА радона в 100 Бк/м³ (российский гигиенический норматив для вновь строящихся зданий), экспозиция же в 40 WLM соответствует таковому при ЭРОА в 200 Бк/м³ (норматив для домов,

построенных ранее). На полученной модели были проведены расчеты при различных сценариях изменения экспозиции.

Согласно результатам, приведенным в табл. 3, в случае полного исключения облучения радона количество заболевших раком легких может сократиться на 1,7%, а при ограничении предельной величины экспозиции до 2 WLM уменьшение численности больных составит 1,1%; при сценариях установления предельной максимальной экспозиции в 20 WLM и выше количество больных ЗН останется без изменений. В то же время при увеличении значения минимальной экспозиции до 100 WLM, что соответствует облучению ЭРОА радона в 500 Бк/м³ в течение 25 лет, прогнозируется рост числа больных раком легких на 5%, в случае, если это значение будет равно 60 WLM (соответствует облучению при ЭРОА в 300 Бк/м³), он составит 3,4%, а при минимальной величине экспозиции в 40 WLM (ЭРОА 200 Бк/м³) — 2,5%. При сценариях с минимальной экспозицией в 10 WLM и ниже, какого бы то увеличения заболеваемости ЗН легких не ожидается.

Таким образом, исходя из результатов моделирования можно сделать заключение, что меры по снижению содержания радона в жилых помещениях, по всей видимости, не приведут к значительно уменьшению заболеваемости раком, поскольку реально существующие его концентрации в большинстве стран по данным НКДАР невелики [1].

Для дополнительного испытания разработанной модели с ее помощью были оценены также различные сценарии изменений интенсивности и длительности курения. Согласно полученным результатам, при полном отказе от курения всех курильщиков можно ожидать сокращения числа больных раком на 68%. При сценарии, когда курильщики выкуривают до 10 сиг./сутки при длительности курения не более 10 лет, такое уменьшение составит 63%.

Таблица 3

Моделирование сценариев изменений заболеваемости ЗН легких в зависимости от величины экспозиции к радону

Сценарий	Новое значение	Характер изменений в группе больных ЗН легких	Сценарий	Новое значение	Характер изменений в группе здоровых
Величина экспозиции равна 0 WLM	0	Уменьшение на 1,7%	Величина экспозиции равна 0 WLM	0	Нет изменений
Уменьшение экспозиции, превышающей 2 WLM	2	Уменьшение на 1,1%	Увеличение экспозиций, меньших, чем 2 WLM	2	Нет изменений
Уменьшение экспозиции, превышающей 5 WLM	5	Уменьшение на 0,6%	Увеличение экспозиций, меньших, чем 5 WLM	5	Нет изменений
Уменьшение экспозиции, превышающей 10 WLM	10	Уменьшение на 0,6%	Увеличение экспозиций, меньших, чем 10 WLM	10	Нет изменений
Уменьшение экспозиции, превышающей 20 WLM	20	Нет изменений	Увеличение экспозиций, меньших, чем 20 WLM	20	Переход в группу больных ЗН 0,5%
Уменьшение экспозиции, превышающей 40 WLM	40	Нет изменений	Увеличение экспозиций, меньших, чем 40 WLM	40	Переход в группу больных ЗН 2,5%
Уменьшение экспозиции, превышающей 60 WLM	60	Нет изменений	Увеличение экспозиций, меньших, чем 60 WLM	60	Переход в группу больных ЗН 3,4%
Уменьшение экспозиции, превышающей 100 WLM	100	Нет изменений	Увеличение экспозиций, меньших, чем 100 WLM	100	Переход в группу больных ЗН 5%

Моделирование сценариев изменений заболеваемости ЗН легких при различной интенсивности и длительности курения

Сценарий	Новое значение		Характер изменений в группе больных ЗН легких	Сценарий	Новое значение		Характер изменений в группе здоровых
	Интенсивность (шт./сутки)	Длительность (лет)			Интенсивность (шт./сутки)	Длительность (лет)	
Все курящие не курят	0	0	Уменьшение на 68%	Увеличение интенсивности и (или) длительности курения для всех некурящих и курящих менее 20 шт./сутки и (или) менее 45 лет	Более 20	45	Переход в группу больных ЗН легких 76%
Уменьшение интенсивности и (или) длительности курения для курящих более 10 шт./сутки и (или) более 10 лет	10	10	Уменьшение на 63%	Увеличение интенсивности и (или) длительности курения для всех некурящих и курящих менее 20 шт./сутки и (или) менее 30 лет	Более 20	30	Переход в группу больных ЗН легких 52%
Уменьшение интенсивности и (или) длительности курения для курящих более 10 шт./сутки и (или) более 30 лет	10	30	Уменьшение на 24%	Увеличение интенсивности и (или) длительности курения для всех некурящих и курящих менее 10 шт./сутки и (или) менее 30 лет	20	30	Переход в группу больных ЗН легких 30%
Уменьшение интенсивности и (или) длительности курения для курящих более 20 шт./сутки и (или) более 10 лет	20	10	Уменьшение на 61%	Увеличение интенсивности и (или) длительности курения для всех некурящих	10	30	Переход в группу больных ЗН легких 20%
Уменьшение интенсивности и (или) длительности курения для курящих более 20 шт./сутки и (или) более 30 лет	20	30	Уменьшение на 19%	Увеличение интенсивности и (или) длительности курения для всех некурящих	10	10	Переход в группу больных ЗН легких 2%

В то же время в гипотетическом случае, когда все курящие и некурящие курят не менее 20 сиг./сутки в течение 45 лет, количество здоровых людей может сократиться на 76% (табл.4).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности разработанной дискриминантной модели и, что особенно важно, в диапазоне малых доз облучения. Данное обстоятельство позволяет рассматривать ее как надежный инструмент оценки канцерогенного риска экспозиции к радону.

Интерес также представляло сравнить результаты обобщенного анализа, выполненного на материалах, полученных в России, с таковыми, опубликованными другими исследователями. Для того что-

бы сделать такое сравнение максимально корректным, собранная информация была обработана с помощью метода логистической регрессии, применяемого авторами названных работ, но с учетом не 2 — 3 факторов риска, а двенадцати. В результате этого исследования положительный коэффициент, связывающий экспозицию к радону с заболеванием раком легких, был получен только для группы некурящих мужчин, для остальных групп он статистически значимо не отличался от нуля. Кроме того, обращало на себя внимание, что 95% доверительный интервал для всех групп был очень широким (табл. 5).

Расчеты, проведенные с помощью регрессионной модели и доверительных интервалов коэффициентов логистической регрессии, полученных на обобщенном материале по 3 городам, показали, что вклад непрофессиональной экспозиции к радону в развитие ЗН легких может достигать 7%, то есть на порядок больше, чем это следовало из результатов, полученных с помощью дискриминантного анализа.

Обсуждение

Результаты исследования, выполненного на материалах, полученных в 3 российских городах с разным уровнем облучения их жителей радоном, со-

Таблица 5

Результаты расчетов с помощью методов логистической регрессии (значения отношения шансов (OR) при экспозиции 11,1 WLM, которая создается при облучении в течение 25 лет при ОА радона в 100 Бк/м³)

Пол	Курение	OR	95% доверительный интервал
мужчины	курящие	0,92	0,78 — 1,10
мужчины	некурящие	1,8	0,78 — 4,15
женщины	курящие	0,39	0,08 — 0,18
женщины	некурящие	0,8	—

Некоторые опубликованные результаты исследований канцерогенной опасности экспозиции к радону в жилище (значения отношения шансов (OR) при экспозиции 11,1 WLM, которая создается при облучении в течение 25 лет при ОА радона 100 Бк/м³)

Источник	Пол	Курение	OR (100 Бк/м ³)	95% доверительный интервал
BEIR-VI [9]	мужчины	курящие	1,04	1,01 — 1,17
	мужчины	некурящие	1,11	1,02 — 1,63
Yarmoshenko et al. [17]	оба пола	курящие и некурящие	1,12	1,07 — 1,17
Darby et al [6]	оба пола	курящие и некурящие	1,084	1,03 — 1,158
Zhukovsky [18]	мужчины	курящие	1,062	0,95 — 1,18
	мужчины	некурящие	1,15	0,88 — 1,44
	женщины	курящие	1,093	0,45 — 1,30
	женщины	некурящие	1,23	0,88 — 1,72
Krewski et al [12]	оба пола	курящие и некурящие	1,11	1,00 — 1,28

держатся в жилых помещениях, в целом свидетельствуют о его низкой канцерогенной опасности. Так, по сравнению с другими факторами риска ЗН легких вклад экспозиции к радону составляет лишь 0,6%, тогда как, например, для курения он был равен 44%. В то же время следует отметить, что, несмотря на то, что включенные в исследование люди в большинстве подвергались действию радиации в малых дозах, тем не менее, прослеживается хотя и слабо выраженная, но прямая зависимость риска развития рака легких от величины экспозиции. Подтверждением этому могут служить и оценки, полученные на разработанной по результатам обобщенного анализа дискриминантной модели. Согласно этим оценкам, полное отсутствие облучения радоном в жилище может привести к незначительному (1,7%) уменьшению уровня заболеваемости ЗН легких, тогда как длительное проживание в условиях объемной активности радона в 500 Бк/м³, наоборот, создает предпосылки для роста последней на 5%.

Вместе с тем при применении для обработки материала методов логистической регрессии были получены данные, согласно которым максимальная оценка канцерогенного риска при уровнях ЭРОА радона в жилище, отмеченных в трех городах, была в 10 раз выше, чем это было установлено с помощью дискриминантного анализа. На наш взгляд, эти результаты следует считать явно завышенными, поскольку трудно предположить, что облучение объединенного контингента в дозах со средним значением 11,5 WLM и модальным, равным 0,9 WLM, способно вызвать до 7% от всех регистрируемых случаев ЗН легких.

В то же время обращает на себя внимание, что в целом по своим итогам этап исследований с использованием логистической регрессии во многом совпадал с уже опубликованными данными (табл. 6), в связи с чем отстаиваемая авторами этих работ точка зрения о канцерогенной опасности радона в

жилище является, на наш взгляд, преувеличенной.

Еще одним недостатком традиционно используемого методического подхода является определенная сложность в интерпретации полученных с его помощью результатов. Само по себе отношение шансов (OR) не может напрямую использоваться для оценки риска и обычно трансформируется в относительный риск (RR) простым приравниванием величины OR к RR. В свою очередь показатель относительного риска (RR) более единицы указывает на соответствующее увеличение случаев заболевания раком по сравнению с уровнем заболеваемости в гипотетическом случае отсутствия экспозиции к радону в жилище. Однако в разных странах и регионах этот уровень существенно отличается, кроме того он может изменяться и в течение времени. Таким образом, однозначно интерпретировать величину OR сложно, тогда как результаты, полученные с помощью методов распознавания образов, ясно указывают на долю случаев заболевания из общего числа, возникших под влиянием того или иного фактора риска.

Таким образом, результаты исследований, выполненных на материалах трех российских городов, свидетельствуют о низкой канцерогенной опасности радона, содержащегося в жилых помещениях. Разработанная на этом материале математическая модель может служить инструментом оценки последней при широком диапазоне, в том числе и малых доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Источники и эффекты ионизирующего излучения // Отчет НКДАР ООН 2000 г. Генеральной Ассамблее с научными приложениями /Под ред. Л.А. Ильина и С.П. Ярмоненко. — М.: РАДЭКОН. — 2002, т. 1
2. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение (пакет КВАЗАР). — М.: Наука. 1990. — 135 с.

3. Лежнин В.Л., Ползик Е.В., Казанцев В.С. и др. Оценка влияния профессиональной и непрофессиональной экспозиции к радону на развитие рака легких у населения города Лермонтов // Вестн. уральской медиц. академ. науки. — 2006. — № 3. — С. 19 — 25.

4. Ползик Е.В., Лежнин В.Л., Казанцев В.С. К проблеме оценки влияния радона на развитие рака легких // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2004. — Т. 44, № 2. — С. 207 — 215.

5. Bochicchio F. Case-control studies on residential radon and lung cancer: A concise re-view // Arch. Oncol., 1003, v.12, № 1. — P. 19 — 24.

6. Darby S., Hill. D., Deo H. et al. Residential radon and lung cancer — detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. // Scand J. Work Environ Health. — 2006. — 32 suppl. — P. 1 — 84.

7. Duda R., Hart P. Распознавание образов и анализ сцен. М.: Мир. 1976.

8. Howe G.R., Nair R.C., Newcombe H.B., Abbatt J.D. Lung cancer mortality (1950 — 1980) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers of the Eldorado Beaverlodge uranium mine. // J. Nat. Cancer Instit. — 1986. — v. 77. — P. 357 — 362.

9. Health Effects of Exposure to Radon. Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington (USA): Nat. Acad. Press. — 1999. 432 p.

10. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V.43. Man-made Mineral Fibres and Radon. Lyon: IARC. — 1988. — 300 p.

11. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V.78. Ionizing Radiation. Part 5. Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon: IARC — 2001. — 387 p.

12. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M. et al. Residential Radon and Risk of Lung Cancer. A Combined Analysis of 7 North American Case-Control Studies // Epidemiology. — 2005. — V. 16, N 2. — P. 137 — 145.

13. Lubin J.H., Boice J.D.Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies // J. Natl. Cancer Inst.. — 1997. — v. 89. — P. 49 — 57.

14. Lubin J.H., Qiao Y.L., Taylor P.R., Yao S.X., Sch-takin A., Mao B.L., et. al. Quantitative evaluation of the radon and lung cancer association in a case-control study of Chinese tin miners. // Cancer Research. — 1990. — v. 50. — P. 174 — 180.

15. Pavia M., Bianco A., Pileggi C., Angelillo I.F. Meta-analysis of residential exposure to radon gas and lung cancer // Bull. Of the World Health Organization. — 2003. — V. 31, N 1. — P. 732 — 738.

16. Radford E.P., Renard K.G. Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. // New England Journal of Medicine. 1984. — v. 310. — P. 1485 — 1494.

17. Yarmoshenko I.V., Kirdin I.A., Zhukovsky M.V., As-trakhantseva S.Y. Meta-analysis of twenty radon and lung cancer case control studies // Radioactivity in the environment (A companion series to the Journal of Environmental Radioactivity). — 2005. — Vol. 7. — P. 762 — 771.

18. Zhukovsky M. , Yarmoshenko I. Sex and Smoking Sensitive Model of Radon Induced Lung Cancer // IRPA Second European International Radiation Protection Association (IRPA) Congress. Proceedings of full papers CD Rom. Paris, 2006. P — 049. 11 p.

*Lezhnin V.L., Polzik E.V., Kazantsev V.S,
Yarmoshenko I.V.*

RESIDENTIAL RADON AND LUNG CANCER RISK: POOLING STUDY OF DATA FROM THE THREE RUSSIAN MULTIFACTORIAL INVESTIGATIONS

The pooling study of the results of the three epidemiologic investigations aimed at evaluating the carcinogenic risk of residential radon was completed. Rather low degree of its influence on lung cancer development was noted. A multifactorial mathematical model for evaluating the incidence risk depending on radon exposure was elaborated and tested.

С.А. Никифоров, В.С. Казанцев

ТЕХНОЛОГИИ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА В УПРАВЛЕНИИ ЗДОРОВЬЕМ НАСЕЛЕНИЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

НПЦ «Уралмедсоцэкономпроблем», г. Екатеринбург

Введение

В настоящее время в системе региональной государственной статистики, а также вне этой системы собирается большое количество информации, которая представляет интерес для комплексного анализа популяционного здоровья населения и выработки управленческих решений, направленных на его улучшение. Условно всю эту информацию можно подразделить на две большие группы показателей:

- показатели, отражающие состояние популяционного здоровья населения той или иной территории;
- показатели, отражающие состояние среды обитания и условия жизни людей.

Все показатели, характеризующие состояние популяционного здоровья населения территории, можно опять же условно сгруппировать в 3 блока:

- 1) блок показателей рождаемости и смертности,
- 2) блок показателей заболеваемости,
- 3) блок показателей нарушений репродуктивной функции женщин.

Среди показателей второй группы (будем называть их средовыми) также можно выделить несколько крупных блоков, таких, например, как:

- 1) блок показателей социально-экономического развития территорий,
- 2) блок показателей медицинского обслуживания населения,
- 3) блок санитарно-гигиенических и экологических показателей.

Вместе с тем следует признать, что эта информация недостаточно используется в системе здравоохранения из-за слабого привлечения современных технологий анализа и представления данных. Нередко она накапливается на бумажных носителях и, даже будучи занесенной в компьютерные базы данных, часто остается недовостребованной. С нашей точки зрения, более широкое использование компьютерных технологий контроля, визуализации и анализа данных специалистами и руководителями здравоохранения различных уровней позволят значительно эффективнее использовать информацию, в частности для решения задач:

- классификации и ранжирования территорий по отдельным первичным и интегральным показателям,

- анализа влияния различных факторов среды на здоровье населения и ряда других.

Общая схема обработки информации

Рассмотрим технологическую схему (рис. 1) обработки информации, которая может быть использована для комплексного (системного) анализа здоровья населения и принятия решений, направленных на его улучшение.

На рис. 1 изображены элементы системы обработки информации и информационно-управляющие связи между ними. Пунктиром выделены четыре основных блока.

Блок 1 (объект наблюдения и управления) соответствует реальной ситуации со здоровьем населения и формирующей его окружающей среде.

Блок 2 — это компьютерная программа КЛАСТЕР (КЛАСсификация ТЕРриторий), предназначенная для формирования и ведения базы данных, анализа и прогнозирования различных показателей, расчета интегральных характеристик, классификации и ранжирования территорий по любому первичному или интегральному показателю, а также для визуального представления первичной информации и полученных результатов в виде карт, диаграмм и графиков. Программа является универсальной и может быть настроена на работу с самыми различными показателями и территориями. Особенностью программы является простота ее использования и высокая наглядность представления результатов анализа. Предусмотрена выдача графической информации на печать.

Блок 3 предназначен для углубленной математической обработки материала наблюдений с целью построения математической модели объекта, предназначенной для многофакторного анализа влияния среды на здоровье населения и поиска оптимальных управляющих воздействий, направленных на его улучшение. В основе лежит использование математических методов распознавания образов, реализованных в пакете прикладных программ КВАЗАР[1, 2].

Блок 4 — это ЛПР (Лицо, Принимающее Решение), специалист или группа специалистов, вырабатывающих на основе полученной информации план соответствующих мероприятий, направленных на улучшение здоровья.

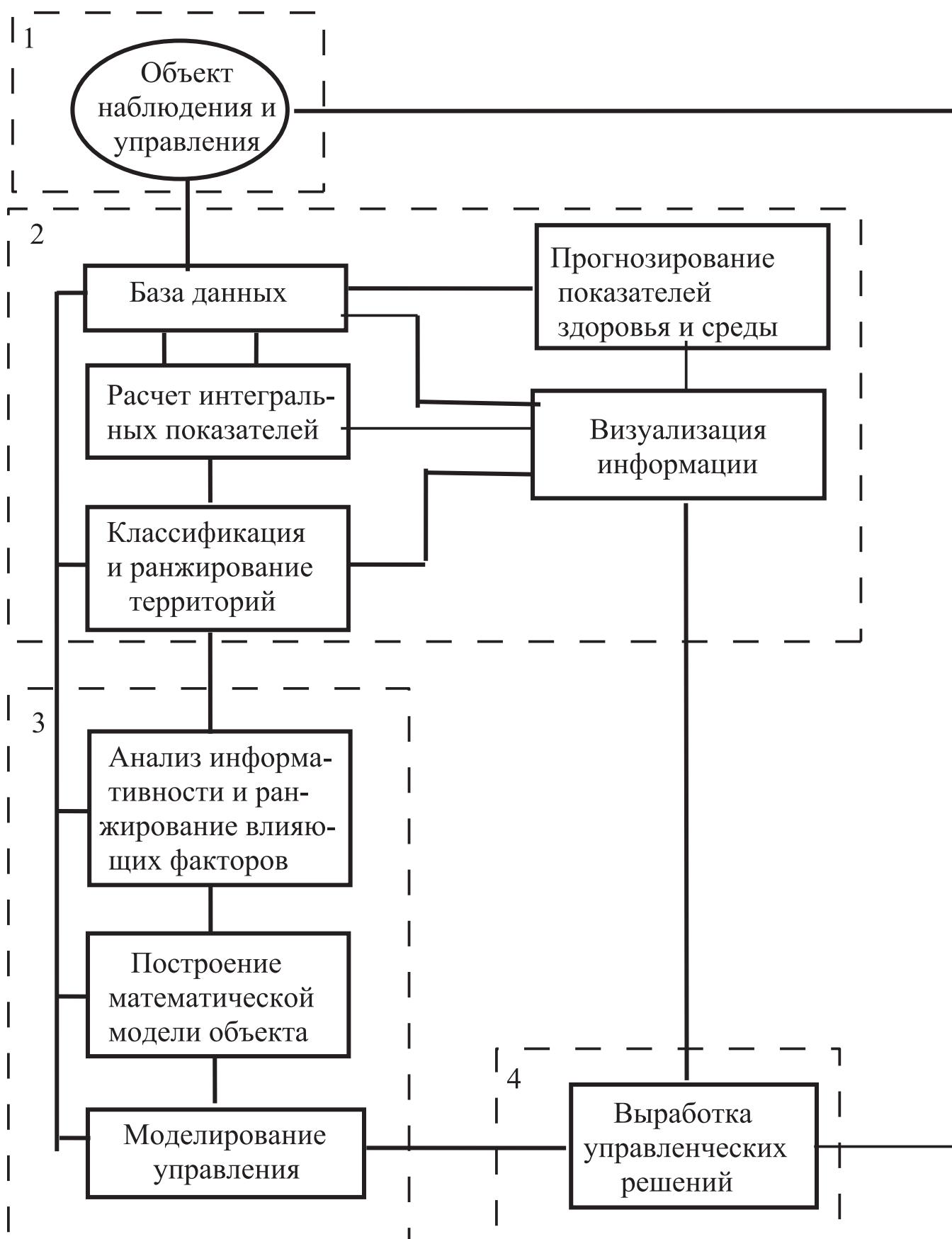


Рис. 1. Технологическая схема обработки информации

Оценка качества информации

Как известно, результаты любого анализа данных во многом зависят от их качества, которое обычно связывают со степенью полноты и достоверности собираемой информации. При сборе больших ее объемов часто приходится сталкиваться с отсутствием некоторых значений, т.е. с пропусками данных, а также с явными или скрытыми неправдоподобными значениями некоторых показателей.

В случае невозможности корректного заполнения и при небольшом их числе пропуски могут быть также устранены с помощью алгоритма восстановления отсутствующих данных в таблицах наблюдений (SPACE). В настоящее время он реализован в пакете КВАЗАР. В основу алгоритма SPACE положены следующие принципы. Как правило, массивы числовой информации, организованные в виде таблицы, обладают в той или иной мере информационной избыточностью. Наличие такой избыточности во многих случаях позволяет достаточно успешно предсказывать значения отдельных отсутствующих элементов таблицы. Один из возможных подходов к решению задачи был предложен в работе Н.Г. Загоруйко [3]. Алгоритм SPACE является модифицированным вариантом изложенного там метода. Идея его достаточно проста и состоит в следующем. Пусть на пересечении i -й строки и j -го столбца таблицы имеется пропуск (отсутствие значения) и ставится задача по возможности более точно восстановить отсутствующее значение на основе анализа имеющихся в таблице данных. Для решения задачи формируется предсказывающая подматрица, содержащая элементы строк и столбцов, наиболее близких соответственно к i -й строке и j -му столбцу. Далее предпринимаются попытки построения регрессионных зависимостей, связывающих известные элементы строки и (или) столбца подматрицы, содержащих пропущенное значение, соответственно с другими строками и (или) столбцами подматрицы. В случае построения регрессионных зависимостей, обеспечивающих заданную точность предсказания известных элементов подматрицы, эти зависимости могут быть использованы для предсказания пропущенного значения.

Вышеупомянутый алгоритм SPACE может работать как в режиме предсказания отсутствующих значений, так и в режиме контроля достоверности (правдоподобности) присутствующих в таблице данных. При этом могут контролироваться или отдельные значения, или указанные столбцы (строки) таблицы, или вся таблица. Результатом работы алгоритма в режиме контроля данных является информация об ошибках предсказания отдельных элементов, а также средних ошибках по столбцам и строкам. Анализируя результаты, следует иметь в виду, что более определенные выводы относительно достоверности данных можно делать лишь в случае, если значения ошибок невелики (до 20%). В этом случае можно говорить о высокой

достоверности контролируемых данных. В случае если ошибки значительны, категорически утверждать, что достоверность данных является низкой, нельзя, так как возможно, что таблица просто не обладает информационной избыточностью. Хорошо интерпретируемой можно считать ситуацию, когда при невысоком среднем значении ошибки по столбцу (строке) один или несколько элементов этого столбца (строки) имеют большие значения ошибки предсказания. В этом случае есть серьезные основания говорить о недостоверности представления этих элементов в таблице.

Подобный контроль исходной информации позволяет существенно повысить ее качество. В случае обоснованных сомнений в достоверности тех или иных показателей и невозможности их уточнения эти показатели не рекомендуется использовать при последующем анализе.

Методические подходы к классификации и ранжированию территорий

Среди различных видов анализа данных наиболее важными для формирования управленческих решений в сфере общественного здоровья населения являются классификация и ранжирование территорий по состоянию популяционного здоровья на них и ряду других показателей. Под классификацией территорий понимается разбиение всей их совокупности на заданное или произвольное количество групп (классов, кластеров, таксонов) таким образом, чтобы каждая из них содержала близкие в том или ином отношении территории. Под ранжированием территорий понимается присвоение каждой территории порядкового номера (ранга), в соответствии с которым они могут быть расположены в порядке возрастания или убывания некоторой их характеристики, которая может быть выражена количественно.

Существуют различные подходы к классификации территорий, например:

- 1) классификация на основе экспертных оценок,
- 2) многофакторная классификация,
- 3) классификация по отдельным первичным или интегральным показателям.

Первый способ предполагает ранжирование или классификацию территорий группой экспертов с последующей обработкой полученных вариантов ранжирования (классификации) стандартными методами анализа экспертных оценок. Получаемая при этом классификация во многом зависит от опытности, информированности, профессиональных интересов и добросовестности экспертов, а также от численности экспертной группы, то есть в значительной мере является субъективной.

Второй способ классификации, обычно называемый таксономией, предполагает разбиение территорий на группы непосредственно в выбранном признаком пространстве. Для решения задачи существуют

специальные алгоритмы. Количество получаемых таксонов и распределение территорий по ним обычно зависит от применяемого алгоритма и его параметров, а также от выбранного набора признаков. Как правило, варианты таксономии, полученные разными алгоритмами в одном и том же пространстве признаков, в значительной мере совпадают. Многофакторная таксономия позволяет выделить группы территорий, имеющих близкие значения рассматриваемых признаков. Однако возможности ранжирования территорий в этом случае ограничены.

Третий способ — классификация по отдельным первичным или интегральным показателям — предполагает разбиение имеющейся совокупности территорий на группы территорий с близкими значениями выбранного показателя. Данный способ классификации территорий достаточно широко используется на практике и при квалифицированном выборе интегральных показателей позволяет получать интересные, нетривиальные результаты. Использование при классификации интегральных показателей позволяет количественно оценивать многофакторные ситуации на территориях. Основу процедуры классификации по отдельным показателям фактически составляет выбор граничных значений, разделяющих интервалы значений показателя, соответствующие разным классам.

Ключевым моментом при классификации является выбор количества классов разбиения. Существуют алгоритмы классификации, автоматически оценивающие их количество для данной совокупности классифицируемых объектов (территорий), но они работают устойчиво лишь при наличии в выбранном признаковом пространстве ярко выраженных кластеров, то есть достаточно изолированных друг от друга групп близких между собой объектов. Однако в реальных задачах хорошо выраженные кластеры нередко отсутствуют, что значительно осложняет работу алгоритма. Может также оказаться, что число естественных классов не отвечает задачам анализа (управления). Поэтому на практике иногда используются алгоритмы классификации на заданное число классов, и число это зависит от целей и задач проводимого анализа. Набор признаков, учитываемых при классификации, также может быть различным в зависимости от поставленной задачи и в значительной мере определяет характер разбиения. В связи с этим наличие универсального программного средства, способного выполнять классификацию совокупности территорий на заданное число классов в заданном признаковом пространстве, представляется весьма полезным.

Однако наряду с наличием возможности гибкого подхода к решению задач классификации территорий представляется целесообразным создание некоторой базовой системы классификации территорий (БСКТ) конкретного региона (области, округа), в рамках которой было бы достаточно удобно проводить сравнительный анализ популяционного здоровья на разных

территориях, проследивать динамику его изменения на каждой из этих территорий, выявлять критические звенья в структуре заболеваемости населения. В основу такой системы может быть положен алгоритм разбиения всех территорий на заранее фиксированное и оптимальное в определенном смысле количество классов с ранжированием отдельных территорий как в пределах каждого класса, так и всей их совокупности в целом. Классификация должна осуществляться на основе набора интегральных и первичных показателей. Таким образом, система должна предоставлять несколько вариантов классификации соответственно набору выбранных показателей с целью отражения как общей ситуации со здоровьем населения в регионе, так и более детальных вопросов.

БСКТ создается в рамках упоминавшейся выше универсальной информационно-аналитической системы (ИАС) КЛАСТЕР и фактически является ее настройкой на работу с территориями конкретного региона. Настройка эта осуществляется на основе анализа с помощью ИАС КЛАСТЕР информации о здоровье населения региона за несколько последних лет и заключается в формировании критериев разбиения территорий на классы по каждому из анализируемых показателей.

Что касается числа классов, то в условиях каждого региона этот вопрос может быть решен отдельно, однако достаточно оптимальным с точки зрения поставленных задач и с учетом возможности дополнительного ранжирования территорий является разбиение на три класса, которые условно могут легко интерпретироваться как классы территорий с хорошим, средним и плохим популяционным здоровьем.

Формирование критериев разбиения территорий на классы технически представляет собой установление границ, разделяющих интервалы значений, соответствующие разным классам, для каждого из используемых показателей. Содержательный же смысл этой процедуры состоит в некоем осмыслении информации о здоровье населения за выбранный период времени с целью формирования представления о различных его уровнях (например, хорошем, среднем и плохом).

Важным элементом анализа является использование обобщающих (интегральных) показателей, позволяющих осуществить свертывание информации в виде, удобном для понимания ЛПР и интерпретации. В ИАС КЛАСТЕР реализован алгоритм расчета интегральных показателей. Суть его следующая.

1. Фиксируется набор первичных показателей, используемых при расчете данного конкретного интегрального показателя.
2. Выбранные первичные показатели нормируются к интервалу 0 — 1:

$$\bar{x}_j^{(i)} = \frac{x_j^{(i)} - x_{\min}^{(i)}}{x_{\max}^{(i)} - x_{\min}^{(i)}}, \text{ где}$$

$X_j^{(i)}$ — исходное значение i -го показателя для j -й территории,

$X_{\min}^{(i)}$ — минимальное значение i -го показателя,

$X_{\max}^{(i)}$ — максимальное значение i -го показателя,

$\bar{X}_j^{(i)}$ — нормированное значение i -го показателя для j -й территории.

Такое нормирование позволяет избавиться от априорной неравнозначности признаков, обусловленной наличием у каждого из них своего интервала принимаемых значений.

3. Значение интегрального показателя для конкретной территории рассчитывается по формуле:

$$I_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |p_i| \cdot \left(\frac{1 - \text{sign}(p_i)}{2} + \text{sign}(p_i) \cdot \bar{X}_j^{(i)} \right), \text{ где}$$

$$\text{sign}(p_i) = \begin{cases} +1, & \text{если } p_i \geq 0, \\ -1, & \text{если } p_i < 0, \end{cases}$$

n — число рассматриваемых территорий,

p_i — весовой коэффициент i -го показателя,

I_j — значение интегрального показателя для j -й территории.

Методика оценки связи уровней популяционного здоровья и комплекса средовых факторов

Здоровье населения формируется под влиянием многих факторов, в частности оно зависит от социально-экономических условий, качества окружающей среды, организации медицинского обслуживания. Для разработки конкретных мероприятий, направленных на улучшение здоровья населения, менеджру здравоохранения необходимо знать, в какой мере популяционное здоровье зависит от этих факторов.

Решение этой задачи может быть осуществлено на основе выборочного анализа двух групп (классов) территорий, первая из которых включает территории с условно низким уровнем популяционного здоровья, вторая — с условно высоким его уровнем.

Корректное решение поставленных задач возможно, на наш взгляд, лишь на основе комплексного, системного подхода к анализу данных. В связи с этим, наряду с традиционным подходом, опирающимся в основном на математическую статистику, представляется целесообразным воспользоваться методами распознавания образов (РО), обратившись к постановке основной задачи РО — задачи дискриминантного анализа (называемой также задачей обучения с учителем или обучения по прецедентам).

Под образом, или классом в РО обычно понимается множество всех объектов (либо явлений, процессов,

ситуаций), сходных между собой в некотором фиксированном отношении. Распознать объект — значит указать класс, которому данный объект принадлежит. Распознавание объекта производится при помощи решающего правила (дискриминантной функции), которое может быть получено на этапе обучения, предшествующем распознаванию. Обучающая выборка — это множество объектов, которыми классы представлены при обучении, т.е. это объединение некоторых подмножеств рассматриваемых классов. Экзаменующая (проверочная) выборка — множество объектов, на которых проверяются результаты обучения.

Признак — описание того или иного свойства объекта. Признаки могут быть как количественными, так и качественными. При решении задач распознавания работают с n -мерными векторами, моделирующими реальные объекты. При этом каждая компонента моделирующего вектора представляет собой значение соответствующего признака. В геометрической интерпретации образ отождествляется с областью многомерного пространства признаков, каждая точка которой соответствует конкретной реализации этого образа.

Задача дискриминантного анализа может быть поставлена следующим образом. Предположим, известны k классов объектов $X_1, \dots, X_k$, которые в заданном обучающем множестве $X \subset R^n$ представлены своими конечными подмножествами $\bar{X}_1, \dots, \bar{X}_k$ векторов, моделирующих соответствующие объекты из указанных классов; при этом данные подмножества не должны пересекаться: $\bar{X}_i \cap \bar{X}_j = \emptyset \quad \forall i \neq j$. Задача заключается в том, чтобы построить решающее правило, с помощью которого можно было бы достаточно надежно классифицировать векторы, как участвовавшие в процессе обучения, так и предъявленные впервые. Критерием качества решающего правила может служить процент правильного распознавания векторов экзаменационной выборки, включающей наблюдения, классификация которых известна, но которые не участвовали в обучении. В проверочную выборку обычно включается 10 — 20% от общего числа имеющихся наблюдений. Очевидно, что факт построения решающего правила, обеспечивающего достаточно высокий процент правильной классификации наблюдений (80 — 100%), свидетельствует о хорошей различимости классов в выбранном признаковом пространстве.

Построению решающего правила может предшествовать решение задачи анализа информативности и поиска наиболее информативных подсистем признаков. Понятие информативности в данном случае связывается с качеством решения задачи обучения. При этом задача поиска информативной подсистемы признаков состоит в выборе части признаков (из их общего числа), в пространстве которых заданные подмножества векторов из разных классов разделяются наиболее просто и экономично.

Так же, как и при использовании статистических методов, качество решения задачи обучения в значительной мере зависит от объема используемых выборок. Выборка считается достаточно представительной, если число векторов в обучающей выборке каждого класса по крайней мере в 5 — 10 раз превосходит число существенных признаков. Окончательный же вывод относительно качества решения задачи обучения может быть сделан лишь после проведения процедуры экзамена. Таким образом, доля правильно классифицированных векторов (или, наоборот, доля допущенных ошибок классификации) из экзаменационной выборки является окончательным критерием информативности выбранной системы признаков и репрезентативности обучающих выборок.

Хотя при решении задач дискриминантного анализа на основе детерминистских (т.е. не использующих каких-либо предположений о статистических свойствах образов) подходов интервальные оценки показателей качества разделения классов используются редко, тем не менее возможность их расчета существует. Поскольку при случайном выборе векторов для экзамена распределение вероятностей ошибочных классификаций подчиняется биномиальному закону [5], то для оценки доверительного интервала истинного уровня ошибки классификатора можно воспользоваться классической схемой независимых статистических испытаний Бернулли. Алгоритм построения интервала описан в литературе по математической статистике. В [5] приводятся графики для оценки доверительных интервалов вероятности ошибочной классификации, построенные на основе схемы Бернулли. С помощью данного алгоритма могут быть получены оценки для размера экзаменационной выборки. Исходной информацией для этого являются уровень значимости и ожидаемая доля ошибок классификации на экзамене.

Возвращаясь к сформулированным в начале раздела задачам, можно предложить следующую схему их решения с использованием методов распознавания образов.

1. Ранжирование и классификация наблюдений на основе использования одного из первичных или интегральных показателей здоровья населения.

2. Выбор классов наблюдений для анализа методами РО. Число классов анализируемых территорий не должно быть большим, поскольку в противном случае сложно будет обеспечить представительность обучающих выборок. Обычно при анализе используется разбиение на три или даже на два класса. Для формирования выборок можно воспользоваться результатами ранжирования и классификации территорий.

3. Оценка влияния комплекса факторов и/или входящих в него субкомплексов на исследуемое явление. Задача решается методами дискриминантного анализа в соответствии с приведенной выше постановкой. В процессе решения задачи производится оценка информативности признаков и характера их связи с

уровнем популяционного здоровья. В случае хорошей разделимости классов производится построение решающих правил.

4. Моделирование процессов управления популяционным здоровьем на основе решающих правил. Решающие правила, получающиеся при решении задач дискриминантного анализа, представляют собой модели разделения двух или большего числа классов наблюдений в заданном признаковом пространстве и могут быть использованы при моделировании результатов управляющих воздействий. Другим вариантом использования решающих правил является поиск оптимальных управляющих воздействий, обеспечивающих заданную классификацию наблюдений. Задача состоит в том, чтобы найти минимальную коррекцию классифицируемого вектора (наблюдения), обеспечивающую его переход в заданный класс.

Заключение

Представленные компьютерные программы представляются достаточно универсальными, позволяющими решить широкий спектр задач в сфере управления общественным здоровьем и здравоохранением. Они прошли широкую апробацию и могут использоваться в практике управления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение. — М. Наука, 1990, 135с.
2. Kazantsev V.S. The KVAZAR Package for Pattern Recognition and its Applications. International Journal of Software Engineering and Knowledge Engineering. Vol. 3, № 4 (1993).
3. Загоруйко Н.Г. Эмпирическое предсказание. Новосибирск: Наука, 1979. 124 с.
4. Joseph L. Fleiss. Statistical Methods for Rates and Proportions. John Wiley & sons. New York — Chichester — Brisbane — Toronto — Singapore.
5. Richard O. Duda, Peter E. Hart. Pattern Classification and Scene Analysis. A Wiley-interscience publication. John Wiley & sons. New York — London — Sydney — Toronto, 1973.

Nikiforov S.A., Kazantsev V.S.

SYSTEM ANALYSIS TECHNOLOGIES IN PUBLIC HEALTH MANAGEMENT ON REGIONAL LEVEL

The article presents new informational technologies of system analysis of public health on regional level. In particular the methodological approaches to classification and ranking the territories by various parameters along with application of pattern recognition methods for evaluating the influence of different factors on health state of population, are considered.

Ш.И. Спектор¹, С.И. Богданов^{1, 2, 3}, В.Г. Сенцов^{1, 2, 3}

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ НАРКОМАНИИ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ ГУЗ Свердловской области «Центр организации специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»»,

² ГОУВПО «Уральская государственная медицинская академия»

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,

³ Региональный Центр мониторинга проблем, связанных с распространением наркомании, алкоголизма и других зависимостей Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн, г. Екатеринбург

Введение

Тенденции распространения злоупотребления наркотиками и алкоголизмом в Российской Федерации имеют выраженные региональные особенности [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 7, 10]. В связи с этим особую важность приобретает изучение распространения злоупотребления наркотиками в конкретных территориях.

Цель исследования

На основании анализа данных официальной медицинской статистики в Российской Федерации и крупном промышленном регионе оценить актуальность наркологических проблем в отдельном субъекте Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Провести анализ динамики наркологических показателей по наркомании в Российской Федерации и Свердловской области за 1998 — 2005 годы.
2. Определить напряженность наркологической ситуации в крупном промышленном регионе страны.

Методика исследования

Для решения поставленных задач использовалась методика анализа данных официальной медицинской статистики.

Материалы исследования

Первичное обращение за лечением является важнейшим показателем тенденций в злоупотреблении наркотиками. В данных о первичной обращаемости мы можем обнаружить новые тенденции в характере потребления наркотиков, а именно, свидетельства об увеличении спроса на них и росте числа лиц, зависимых от наркотиков.

Как видно из представленных данных (табл. 1), уровень заболеваемости наркоманией в Свердлов-

ской области с 1998 года составлял 51,9 на 100 тыс. населения и был в 1,6 раза выше среднероссийского показателя, а число больных, впервые в жизни взятых под наблюдение с диагнозом наркомания, составляло 2319 человек. Максимального уровня заболеваемости в Свердловской области достигла в 2000 г., когда в течение года было взято под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом 3433 человека, что согласуется со среднероссийскими тенденциями. В Свердловской области, как и в среднем по России, первичная обращаемость стала снижаться с 2001-го вначале на 24% по отношению к предыдущему году (по Российской Федерации — 14%), а затем на 69,4% (56,3%). При этом первичная обращаемость в области в 2002 г. вернулась к уровню 1995 г., а в России — 1996 г. В 2002 г. впервые за восемь лет в Свердловской области заболеваемость наркоманиями стала ниже среднероссийского показателя. В 2004 г. число больных, взятых

Таблица 1
Заболеваемость наркоманией в Свердловской области и в Российской Федерации

Год	Взято под наблюдение в течение года с впервые в жизни установленным диагнозом наркомания			
	Свердловская область			Российская Федерация
	Абс.	на 100 тыс. населения	Темпы прироста, % по отношению к предыдущему году	на 100 тыс. населения
1998	2319	51,9	+43,1	32,4
1999	3325	74,6	+43,4	41,9
2000	3433	77,6	+3,2	50,7
2001	2615	59,1	-23,8	43,7
2002	788	18,1	-69,9	19,1
2003	520	11,9	-34,0	16,1
2004	478	11,1	-8,1	14,7
2005	1059	23,9	+121,5	17,1

Таблица 2

Заболеваемость наркоманией среди женщин

Год	Взято под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом наркомания			Доля женщин от общего числа первичных больных, %
	Всего, абс.	Женщины		
		абс.	на 100 тыс. женского населения	
1998	2319	349	14,1	15,0
1999	3325	517	21,0	15,6
2000	3433	566	24,0	16,5
2001	2615	515	22,4	19,7
2002	788	128	5,2	16,2
2003	520	67	2,7	12,9
2004	478	70	2,9	14,6
2005	1059	189	7,9	17,8

под наблюдение в течение жизни с диагнозом наркомания, составило 478 человек (11,1 на 100 тыс. нас.), что явилось самым низким показателем за весь исследуемый период. Однако в 2005 г. заболеваемость увеличилась на 121,5% (23,9 на 100 тыс. нас.).

Важным фактором для оценки ситуации с распространенностью наркоманий является изучение особенностей заболеваемости среди женщин.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что рост заболеваемости наркоманией среди женщин в Свердловской области продолжался до 2000 г. включительно, когда показатель достиг уровня 24,0 на 100 тыс. женского населения. С 2001 г. отмечается снижение первичной обращаемости в этой половой группе, которое достигло минимума в 2003 г. Однако в 2005 г. был отмечен новый всплеск заболеваемости в этой половой группе, превысив уровень предыдущего года более чем в два раза.

Доля женщин в общем числе первичных обращений в Свердловской области к 2001 г. возросла до

Таблица 3

Заболеваемость наркоманией среди детей (0 — 14 лет)

Год	Взято под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом наркомания			Доля детей от общего числа первичных больных, %
	Всего, абс.	Дети		
		абс.	на 100 тыс. детского населения	
1998	2319	26	3,1	1,1
1999	3325	19	2,3	0,6
2000	3433	5	1,9	0,1
2001	2615	8	0,9	0,3
2002	788	0	0,0	0,0
2003	520	1	0,1	0,2
2004	478	2	0,3	0,4
2005	1059	1	0,2	0,09

Таблица 4

Заболеваемость наркоманией среди подростков (15 — 17 лет)

Год	Взято под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом наркомания			Доля подростков от общего числа первичных больных, %
	Всего, абс.	Подростки		
		абс.	на 100 тыс. подросткового населения	
1998	2319	383	191,5	16,5
1999	3325	473	228,3	14,2
2000	3433	298	143,8	8,7
2001	2615	191	92,2	7,3
2002	788	40	17,9	5,1
2003	520	15	6,7	2,9
2004	478	23	9,9	4,8
2005	1059	26	11,9	2,5

19,7%. Затем до 2003 г. отмечалось снижение удельного веса женщин в общем числе первичных больных. В 2005 г. доля женщин возросла до 17,8%.

О динамике заболеваемости наркоманиями среди детей (0 — 14 лет) в Свердловской области свидетельствуют данные, приведенные в табл. 3.

В 1998 г. заболеваемость наркоманиями среди детей в Свердловской области составляла 3,1 на 100 тыс. детского населения. В последующие годы уровень первичной обращаемости больных этой возрастной группы стал снижаться, а в 2002 г. не было выявлено ни одного ребенка с наркоманией. В последующие два года вновь стала наблюдаться тенденция роста первичных случаев наркомании в данной возрастной группе.

Первичная обращаемость в связи с наркоманией среди возрастной категории 15 — 17 лет в Свердловской области (табл. 4) в 1998 г. составлял 191,5 на 100 тыс. подросткового населения и достигла своего максимума к 1999 г. (228,3). С 2000 по 2003 гг. отмечалось выраженное снижение показателя, который в своем минимуме опустился до 6,7, что в 29 раз меньше, чем в 1998 г. Однако в 2004 г. заболеваемость в этой возрастной группе выросла на 48%, составив 9,9 на 100 тыс. подросткового населения. Почти в два раза увеличилась и доля подростков в общем числе наркоманов. В 2005 г. ситуация в этой возрастной группе продолжала ухудшаться, а заболеваемость наркоманиями повысилась до 11,9 на 100 тыс. населения.

Графически эти закономерности отражены на рис. 1.

Следующим важным критерием оценки ситуации с наркоманиями является анализ болезненности наркоманией. Данные о ней косвенно отражают ситуацию с распространением наркоманий в обществе.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, уровень болезненности наркоманией в Свердлов-

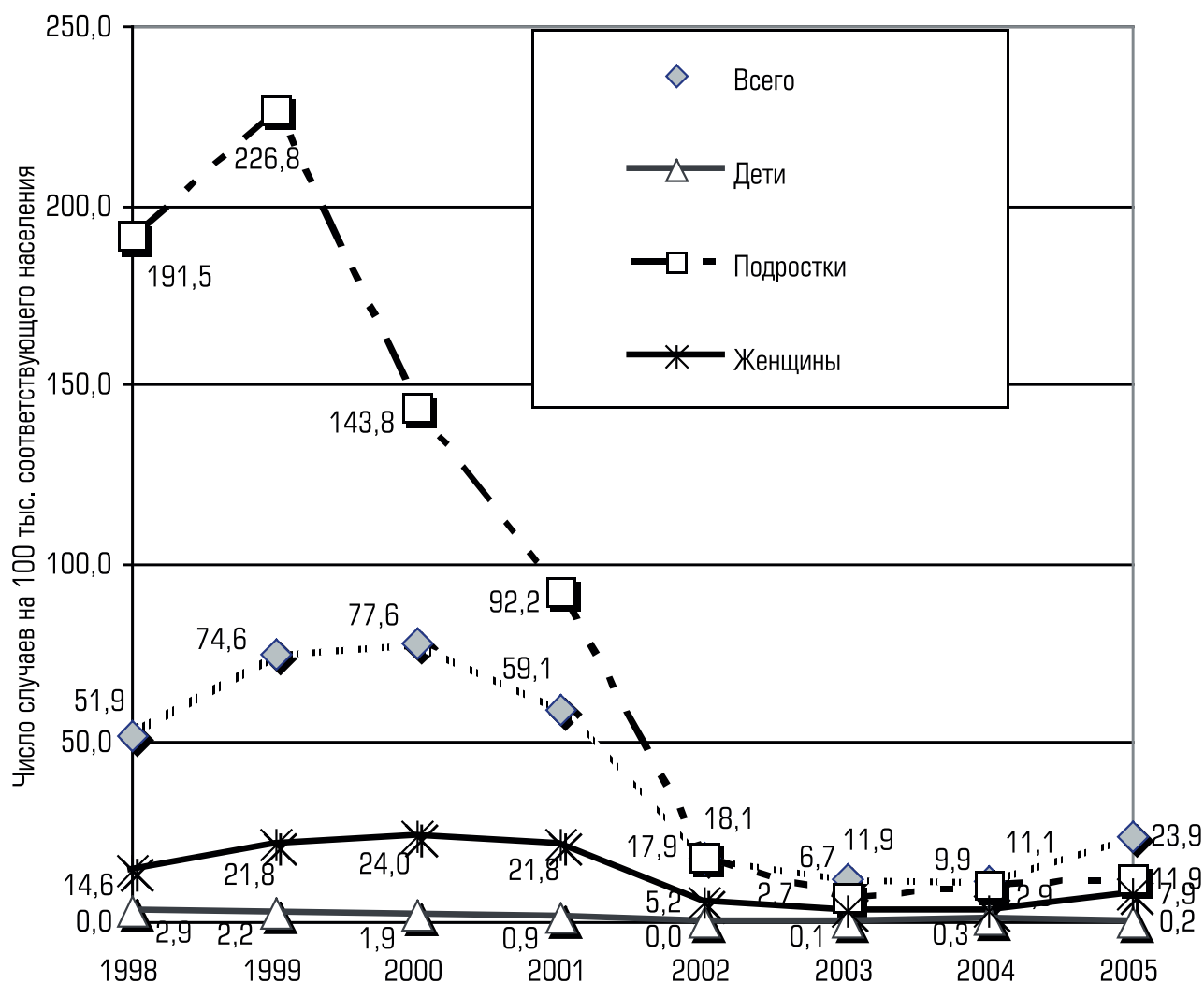


Рис. 1. Заболеваемость наркоманиями среди различных половозрастных групп населения Свердловской области

Таблица 5
Болезненность наркоманий в Свердловской области и Российской Федерации

Год	Состоит под наблюдением на конец отчетного года с диагнозом наркомания			
	Свердловская область			Российская Федерация
	Абс.	на 100 тыс. населения	Темпы прироста, % по отношению к предыдущему году	на 100 тыс. населения
1998	6430	143,8	—	109,9
1999	9354	210,0	+45,5	144,4
2000	11982	270,7	+28,1	186,6
2001	13522	305,5	+12,9	221,3
2002	12381	284,3	-8,4	225,3
2003	11589	266,1	-6,4	241,0
2004	10647	247,5	-8,1	239,6
2005	10646	240,4	-0,01	241,31

ской области с 1998 г. постоянно возрастал, достигнув своего максимума в 2001 г. (305,5 на 100 тыс. нас.). С 2002 г. появилась отчетливая тенденция к снижению показателя. В то же время в Российской Федерации болезненность продолжала расти. Несмотря на то, что с 2004 г. среднероссийский показатель стал также снижаться, говорить о какой-либо его стабилизации не представляется возможным.

Динамике болезненности наркоманий среди женщин и удельного веса женщин в общем числе первичных больных, состоящих под диспансерным наблюдением в Свердловской области свидетельствуют данные, представленные в табл. 6.

Как видно из представленных данных, уровень болезненности в 1998 г. составлял 33,2 на 100 тыс. нас. В дальнейшем отмечался поступательный рост (до 91,0 в 2001 г.), а в последующие 3 года отмечается снижение исследуемого показателя, сменившееся незначительным ростом в 2005 г. Доля женщин в общем числе наблюдаемых больных к 2005 г. достигла своего максимума — 16,3%, а соотношение мужчин

Таблица 6

Болезненность наркоманией среди женщин

Год	Состоит под наблюдением на конец отчетного года с диагнозом нарко- мания			Доля женщин от общего числа боль- ных наркомания- ми, %
	Всего, абс.	Женщины		
		абс.	на 100 тыс. жен- ского населения	
1998	6430	822	33,2	12,8
1999	9354	1286	52,2	13,8
2000	11982	1759	74,6	14,7
2001	13522	2095	91,0	15,5
2002	12381	1933	79,3	15,6
2003	11589	1834	75,2	15,8
2004	10647	1703	71,0	16,0
2005	10646	1737	72,7	16,3

Таблица 7

Болезненность наркоманией среди детей

Год	Состоит под диспансерным наблюдением с диагнозом наркомания			Доля детей от общего числа больных, %
	Всего, абс.	Дети		
		абс.	на 100 тыс. детского на- селения	
1998	6430	29	3,4	0,50
1999	9354	29	3,4	0,30
2000	11982	49	5,8	0,40
2001	13522	15	1,8	0,10
2002	12381	3	0,4	0,02
2003	11589	2	0,3	0,02
2004	10647	3	0,5	0,03
2005	10646	2	0,3	0,02

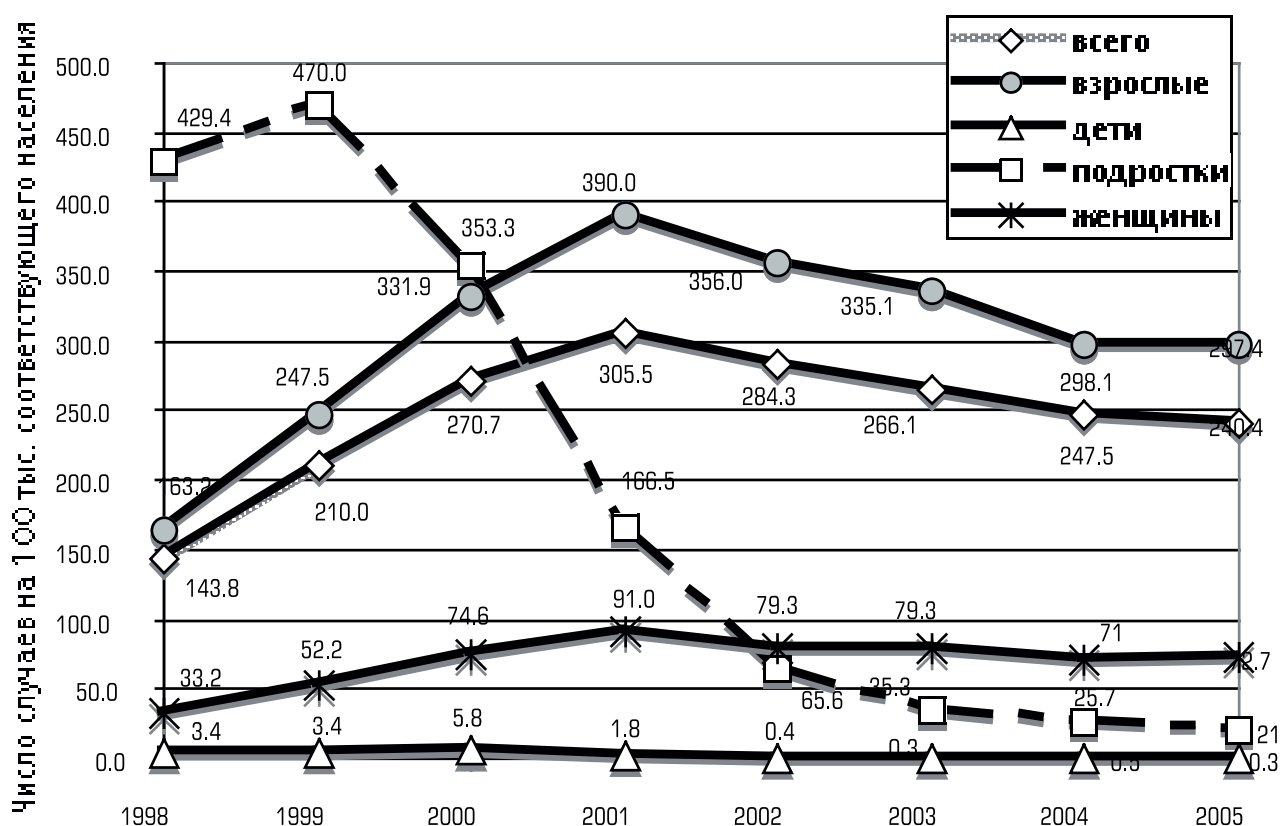


Рис. 2. Болезненность наркоманией среди различных половозрастных групп населения Свердловской области

и женщин, больных наркоманией, составило — 1 : 5 (в 1999 г. — 1 : 7, в 2000 — 1 : 6), что говорит о росте наркотизации женщин.

Данные о болезненности наркоманиями среди детей (0 — 14 лет) и удельного веса детей в общем числе больных, состоящих под диспансерным наблюдением, с диагнозом наркомания в Свердловской области приведены в табл. 7. Максимальное число детей с диагнозом наркомания было отмечено в 2000 г. — 5,8 на 100 тыс. детского населения. С 2002 г. число детей, больных наркоманией, не превышало 3 человек, а удельный вес детей в общем числе больных наркоманиями

в течение всего исследуемого периода не превышал 0,5%.

Динамика болезненности наркоманией среди подростков (15 — 17 лет) и их удельный вес в общем числе больных, состоящих под диспансерным наблюдением, с диагнозом наркомания в Свердловской области представлены в табл. 8.

В начале исследуемого периода число подростков, находящихся под наблюдением с диагнозом наркомания составляло 859 человек (411,9 на 100 тыс. подросткового населения). Своего максимума болезненность наркоманиями в этой возрастной группе

Таблица 8

Болезненность наркоманией среди подростков

Год	Состоит под диспансерным наблюдением с диагнозом наркомания			Доля подростков от общего числа больных, %
	Всего, абс.	Подростки		
		абс.	на 100 тыс. подросткового населения	
1998	6430	859	411,9	13,4
1999	9354	974	470,0	10,4
2000	11982	732	353,3	6,1
2001	13522	345	166,5	2,6
2002	12381	147	65,6	1,2
2003	11589	79	35,3	0,7
2004	10647	57	25,7	0,5
2005	10646	46	21,0	0,4

Таблица 9

Соотношение числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом наркомания и числа больных, состоящих под диспансерным наблюдением

Год	Больные наркоманиями		Доля первичных больных наркоманиями от общего числа больных, находящихся под диспансерным наблюдением, %
	Взято под диспансерное наблюдение, абс.	Состоит под диспансерным наблюдением, абс.	
1998	2319	6430	36,1
1999	3325	9354	35,5
2000	3433	11982	28,7
2001	2615	13522	19,3
2002	788	12381	6,4
2003	520	11589	4,5
2004	478	10647	4,5
2005	1059	10646	9,9

достигла в 1999 г. (470,0). В дальнейшем было отмечено снижение показателя, который в 2005 г. достиг своего минимума, снизившись по отношению к 1999 году в 21 раз. Доля подростков в общем числе больных наркоманиями в течение исследуемого периода снизилась с 13,4 % до 0,4 %.

Более наглядно динамика болезненности наркоманиями в различных половозрастных группах в исследуемый период в Свердловской области показана на рис. 2.

Важным критерием напряженности ситуации, связанной с наркоманиями, является изменение соотношения числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом наркомания к общему числу лиц, состоящих под диспансерным наблюдением с этим диагнозом (табл. 9.).

Как видно из приведенных данных, доля первичных больных наркоманиями от общего числа больных, находящихся под диспансерным наблюдением, в Свердловской области к 2004 г. значительно

снизилась (с 36,1 % в 1998 г. до 4,5 % в 2004 г.), что свидетельствовало о снижении напряженности ситуации, связанной с распространением злоупотребления наркотиками в период исследования. Однако в 2005 г. доля первичных больных в общем числе больных наркоманией выросла более чем в два раза. Данный факт со всей очевидностью подтверждает факт актуализации проблемы распространения злоупотребления наркотическими средствами в Свердловской области.

Резюме

Подводя итог всему вышесказанному, необходимо отметить следующие важные моменты, связанные с распространением наркомании.

На Среднем Урале до 2000 г. первичная заболеваемость наркоманиями росла, а в последующие годы снижалась, что полностью совпадало со среднероссийскими тенденциями. Однако до 2002 г. областные показатели заболеваемости значительно превосходили среднероссийские по уровню, а темп роста и снижения показателя был более интенсивным. С 2002 г. заболеваемость наркоманиями в Свердловской области стала ниже среднероссийского уровня, что было расценено как весьма позитивная тенденция. Данные о динамике заболеваемости наркоманиями среди различных возрастных групп наглядно продемонстрировали наличие особенностей эпидемиологического процесса. Так, наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдался в подростковой возрастной группе. Среди подростков снижение заболеваемости было отмечено на год ранее, чем в других группах. В 2002 г. показатели заболеваемости среди различных половозрастных групп максимально сблизились на относительно низком уровне. В 2004 г. были выявлены негативные тенденции в развитии наркоситуации, которые выражались в росте заболеваемости наркоманией среди групп-маркеров — детей, подростков и женщин. Подобным образом вели себя показатели в 1994 г., перед началом эпидемии наркомании в Свердловской области. В 2005 г. был отмечен рост заболеваемости наркоманией и общей популяции.

Исходный уровень болезненности наркоманиями в Свердловской области был существенно выше, чем в среднем по Российской Федерации. Под диспансерным наблюдением на 01.01.2005 г. находилось 10 647 человек с диагнозом наркомания. Тенденции развития ситуации совпадали с общероссийскими, что выражалось в постоянном росте показателей. Однако снижение болезненности наркоманией в Свердловской области стало отмечаться на 2 года раньше, чем в среднем по России.

В целом в настоящий момент в Свердловской области началась вторая волна наркомании, о чем свидетельствует рост заболеваемости наркоманией в группах-маркерах наркоманической ситуации

(женщины, дети, подростки) и в популяции в целом.

Учитывая актуальность проблемы наркомании, необходимо проводить активную работу по разработке современных методов лечения наркологической патологии, активизации и оптимизации форм обучения врачей наркологов, психиатров.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богданов С.И.* Медико-социальные последствия злоупотребления наркотиками (клинико-эпидемиологическое исследование в Екатеринбурге): Дисс... канд. мед. наук. — М., 2002. — 30 с.

2. *Вышинский К.В.* Изучение распространенности употребления психоактивных веществ на примере г. Москвы. — Автореф. дисс... канд. мед. наук — М.:— 1999, 26 с.

3. *Горный Б.Э., Кутумова О.Ю.* Территориальные различия в распространенности заболеваний, связанных с немедицинским потреблением психоактивных веществ, в зависимости от уровня урбанизации // Вопросы наркологии. 2003. № 6. С. 69 — 72.

4. *Гречаная Т.А.* Динамика и структура выявления заболеваемости хроническим алкоголизмом и алкогольными психозами в Москве в 1983 — 1990 гг. // Вопросы наркологии. — 1992. — № 3 — 4. — С. 12 — 15.

5. *Киржанова В.В.* Распространенность психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в Российской Федерации в 2002 г. // Вопросы наркологии. — 2003. № 3. С. 47 — 58.

6. *Корчагина Г.А.* Новые подходы к организации лечения наркоманий в современных условиях (клинико-эпидемиологическое исследование): Дисс. ... док. мед. наук. — М. — 2000. — С. 120 — 145.

7. *Кошкина Е.А., Корчагина Г.А., Шамота А.З.* Заболеваемость и болезненность алкоголизмом и наркоманиями в Российской Федерации: Пособие для врачей психиатров-наркологов. М., 2000.

8. *Кошкина Е.А.* Разработка моделей оценки, прогноза ситуации, связанной с потреблением наркотиков и стратегией, профилактических действий Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 1998.

9. *Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гуртовенко В.М.* Оценка распространенности употребления психоактивных веществ в различных регионах Российской Федерации: Аналитический обзор. — М., 2002. — 52 с.

10. *Спектор С.И., Богданов С.И.* Наркомании в Свердловской области: история, современное состояние, прогноз. — Екатеринбург: Изд-во Уральского университета. — 2003 г.

Spector S.I., Bogdanov S.I., Sencov V.G.

MODERN TRENDS OF EPYDEMOIOLOGY OF DRUG ADDICTIONS IN SVERDLOVSK AREA

This report was developed by Ural State Medical Academy (Chief — profes-sor Kutepov S.M.), Institute Medicine Cell Technology (Chief — Spector S. I.) and Sverdlovsk Region Clinics Psychoneurology Hospital for Veterans of Wars (Chief — Bashkov V.S.).

In work are presented results of the analysis of the given official medical statistics of the region on Drug Addiction and are presented main trends speakers to Drug Addictions in Sverdlovsk area at period since 1998 on 2005.

В.В. Базарный, О.Г. Макеев, О.Н. Селянина, А.И. Улыбин, П.С. Зубанов

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФИБРОБЛАСТОВ IN VITRO РИБОМУНИЛОМ

Уральская государственная медицинская академия,

ГУЗ «Институт клеточных медицинских технологий», г. Екатеринбург

Изучение межклеточных взаимодействий на протяжении многих десятилетий остается актуальной медико-биологической проблемой. Это определяется ее фундаментальным значением для понимания закономерностей функционирования органов и тканей в норме и патологии. Прикладное значение данной проблемы связано с потребностями клинической практики в новых способах замещения кожных и костных дефектов. В решении этих проблем распространение получают современные методы с использованием рекомбинантных ростовых факторов, создание искусственных эквивалентов тканей и другие [9]. В настоящее время существуют предпосылки использования для указанных целей клеточных технологий, например — трансплантация фибробластов [2, 3]. Фибробласты как один из центральных клеточных элементов соединительной ткани находятся в тесном морфо-функциональном взаимодействии с иммунной системой, что хорошо известно [6]. Однако возможности фармакологической иммуномодуляции функций фибробластов не до конца определены, что и обусловило цель данного исследования — изучить влияние иммуномодулятора рибомунила на функциональную активность фибробластов в клеточной культуре.

Материалы и методы

Исследование выполнено на культуре фибробластов кожи кролика (породы шиншилла, массой 2,0 — 2,5 кг), выделение и культивирование которых выполняли по стандартной методике [3], в которой учтены особые требования к питательным средам, обеспечивающие сбалансированное поддержание клеток [4].

Перед началом культивирования фрагмент ткани площадью около 1 кв. см промывали PBS (MP Biomedicals, США), содержащим пенициллин, стрептомицин, тилозин (Sigma, США) и амфотерицин (MP Biomedicals, США). Затем ткань нарезали на мелкие кусочки и инкубировали в среде следующего состава: D-MEM (Sigma, США) — 60%, Hams F-10 (MP Biomedicals, США) — 30%, эмбриональная телячья сыворотка (HyClone, США) — 10%. Полученную

смесь титровали до pH 7,3 при 5% CO₂ и фильтровали через стерилизующий ацетатцеллюлозный фильтр (0, мкм, Sarstedt, Германия). Культивирование проводили в инкубаторе Sanyo (Япония) при 37 °C, 5% CO₂ и 95% влажности. Культивирование неферментированных биоптатов позволяет провести отбор наиболее жизнеспособных мезенхимальных стволовых клеток. Трипсинизацию осуществляли смесью растворов версена и трипсина (Sigma, США) при 30 °C. По 1 мл взвеси клеток вносили на сульфатированные чашки Петри диаметром 40 мм с последующим пересевом на вентилируемые пластиковые матрасы (Sarstedt, Германия). Культуральную среду меняли один раз в три дня. Ежедневно оценивали динамику роста культуры с помощью фазово-контрастной микроскопии. Эффективность клонирования (способность клеток образовывать колонии из 16 и более клеток) составляла от 12 до 60%.

Для оценки влияния препаратов на функциональную (пролиферативную) активность фибробластов 0,5x10⁶ фибробластов из 30-суточной культуры вносили на пластиковый матрас (75 кв. см) одновременно с 2¹⁴C-тимидином (37 кБк/мл среды), куда добавляли стерильный водный раствор рибомунила (Франция). Через трое суток подсчитывали радиоактивность на сцинтилляционном счетчике СБС-2 в простом толуоловом сцинтилляторе (эффективность счета по углероду — 98%) и выражали в беккерелях на 10⁶ клеток.

Статистическая обработка результатов выполнялась на основе принципов вариационной статистики. Для количественных исследований была проверена гипотеза о том, что выборка извлечена из нормально распределенной совокупности с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Для проверки статистических гипотез были использованы непараметрические критерии [1].

Описательная статистика включала вычисление простой арифметической средней (M) и ошибки средней арифметической (m).

Для выявления различий между группами по количественному признаку применяли непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу — Уоллису с

последующим использованием критерия множественных сравнений Z Крускала — Уоллиса с поправкой Бонферони для выявления различий между конкретными признаками. Для выявления связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Статистические гипотезы считали подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи персонального компьютера IBM PC под управлением операционной системы Microsoft Windows ME. Для ввода первичных данных использовался табличный процессор Microsoft Excell 2000, а для обработки — статистический программный пакет NCSS&PASS 2001 [1].

Результаты

Иммуномодулятор рибомунил представляет собой рибосомную фракцию *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*. Он характеризуется способностью стимулировать как специфический иммунный ответ, так и активизировать неспецифическую иммунореактивность организма [5].

В нашем исследовании, проведенном в условиях культуры *in vitro*, было установлено, что рибомунил повышает пролиферативную активность фибробластов, о чем можно судить по включению меченого тимидина. Если в контрольных пробах с физиологическим раствором включение ^3H -тимидина составляло $0,53 \pm 0,03$ Бк/ 10^6 клеток, то под влиянием рибомунила оно возросло на 163% и составило $1,39 \pm 0,09$ Бк/ 10^6 клеток ($p < 0,05$).

Многочисленными исследованиями на основе использования данной методики культивирования фибробластов была показана высокая жизнеспособность клеток во все сроки клонирования, их высокая пролиферативная активность и способность к колониеобразованию [4]. Это дает основание утверждать, что на данной культуральной модели действительно зарегистрировано положительное влияние рибомунила на функциональную активность фибробластов.

Обсуждение

Фибробласты обладают способностью к синтезу и продукции широкого спектра цитокинов (факторы роста фибробластов и кератиноцитов, трансформирующих факторов и других), белков внеклеточного матрикса (в том числе — структурных гликопротеинов), ферментов металлопротеиназ [7, 8]. Благодаря этому они активно участвуют в процессах новообразования и деструкции соединительной ткани. Следовательно, воздействие на функции фибробласта может повысить эффективность клеточных технологий, в которых реализуется трансплантация фибробластических клеток. Обнаруженное свойство рибомунила стимулировать популяцию диплоидных фибробластов позволяет ставить вопрос о более широких исследованиях по изуче-

нию его неиммунных функций в целях стимуляции регенерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц, пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Колокольчикова Е.Г., Будкевич А.И., Борбровников А.Э., Бадикова А.К., Туманов В.П. Морфологические изменения ожоговых ран после пересадки аллогенных фибробластов // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2001. — № 1. — С. 107 — 109.
3. Макеев О.Г., Зубанов П.С., Улыбин А.И., Измайлов И.Х. Применение аутогенных фибробластов для коррекции возрастных изменений кожи // Вестн. уральской академич. науки. — 2005. — № 4. — С. 59 — 65.
4. Макеев О.Г., Улыбин А.И., Зубанов П.С., Измайлов И.Х. Перспективы применения культивируемых клеток кожи в терапии деструктивных заболеваний парадонта // Вестн. Уральской академич. науки. — 2006. — № 2. — С. 23 — 32.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4 — 7.
6. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. патологии. — 1991. — № 7. — С. 7 — 14.
7. Ghalbzouri A., Gibbs S., Lamme E., Van Blitterswijk C.A., Ponc M. Effect of fibroblasts on epidermal regeneration // Br. J. Dermatol. — 2002. — Vol. 147, № 2. — P. 230 — 243.
8. Lee D.-Y., Cho K.-H. The effects of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts on the formation of cutaneous basement membrane in three-dimensional culture systems // Arch. Dermatol. Research. — 2005. — Vol. 296, № 7. — P. 296 — 302.
9. Pomahac B., Svensjo T., Yao F., Brown H., Eriksson E. Tissue engineering of skin // Critical Rev. Oral Biol. & Med. — 1998. — V. 9. — P. 333 — 344.

*Bazarnyi V.V., Makeev O.G.,
Selyanina O.N., Ulybin A.I.,
Zubanov P.S.*

IMMUNOMODULATION OF FIBROBLAST FUNCTIONAL ACTIVITY IN VITRO BY RIBOMUNIL

Effect of ribomunil on allogenic postnatal skin-derived fibroblasts *in vitro* is described. Incorporation of ^3H -thymidine test was used. The stimulation of fibroblastic cells proliferation capacities has been demonstrated.

И.Б. Башкирова, А.Г. Сергеев, В.Ф. Голиков, Л.П. Ларионов
**АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА CO₂-ЭКСТРАКТОВ ЗВЕРОБОЯ
ПРОДЫРЯВЛЕННОГО, БОЯРЫШНИКА КРОВАВО-КРАСНОГО,
РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ, СОЛОДКИ ГОЛОЙ**

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, кафедра фармакологии

Микробная контаминация лекарственных препаратов приводит к деструктивным и необратимым изменениям их физических, химических и органолептических свойств, причем изменения химического состава чаще всего сопровождаются разложением основных лекарственных веществ, содержащихся в препарате, а иногда и превращением их в токсичные производные [4], [9]. Кроме того, специфика биохимического состава многих лекарственных препаратов, содержащих биологически активные вещества, такова, что эти препараты зачастую являются идеальной средой для размножения и роста многих микроорганизмов и грибов. Это делает их чрезвычайно опасными для организма в отношении возможного развития инфекции или возникновения пирогенной реакции в ответ на введение лекарственных веществ, обсемененных микроорганизмами.

Как один из методов предотвращения развития микроорганизмов в лекарственных средствах можно считать метод добавки к этим лекарственным средствам CO₂-экстрактов, безопасных для организма животных и человека с токсикологической точки зрения [3]. CO₂-экстракты широко используются для этих целей в пищевой и консервной промышленности [5].

В данной экспериментальной работе были изучены антимикробные свойства CO₂-экстрактов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) и солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.). Определение чувствительности микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания, к вышеуказанным препаратам может также иметь важное значение для борьбы с формированием антибиотикорезистентности бактерий [6].

Материалы и методы

Стандартные методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) — диско-диффузионных и серийных разведений — были разработаны во второй половине 60-х — начале 70-х годов XX века и с тех пор с методической точки зрения не претерпели принципиальных изменений. В диско-диффузионном методе в качестве носителя

АБП используют бумажный диск. Образование зоны подавления роста происходит в результате диффузии АБП из носителя в питательную среду. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста обратно пропорциональна максимальной подавляющей концентрации.

Оценка антимикробного действия лекарственных веществ независимо от конкретного метода предполагает последовательное выполнение нескольких этапов: приготовление питательных сред, приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма), инокуляцию, инкубацию, учет и интерпретацию результатов [8].

Диффузионный метод включает также этап наложения дисков на плотную питательную среду.

Концентрация суспензии исследуемых микроорганизмов должна составлять 1,5x10⁸ КОЕ/мл. Практически наиболее приемлемым методом оценки концентрации бактериальной суспензии является измерение ее оптической плотности. Оптическая плотность бактериальной суспензии с концентрацией 1,5x10⁸ КОЕ/мл при визуальном контроле соответствует стандарту мутности 0,5 по МакФарланду.

В настоящей работе мы попытались выявить CO₂-экстракты, обладающие антимикробным действием в отношении тест-культур грамположительных (*Staphylococcus aureus* (209)), грамотрицательных (*Escherichia coli* (35218)) и спорообразующих (*Bacillus subtilis* (ATCC 6633)) микроорганизмов, а также установить титр, при котором это действие максимально (штаммы *Staphylococcus aureus* (209) и *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) предоставлено Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Тарасевича Минздрава России, а штамм *Escherichia coli* (35218) предоставлен фирмой Becton Dickinson (США)). Применяемые в данной работе культуры микроорганизмов сами синтезируют нужные для их жизнедеятельности витамины, поэтому поливитаминные свойства лекарственных растений не должны оказывать на их рост существенного влияния.

При изучении воздействия CO₂-экстрактов на тест-микробы методом диффузии в мясо-пептонный агар

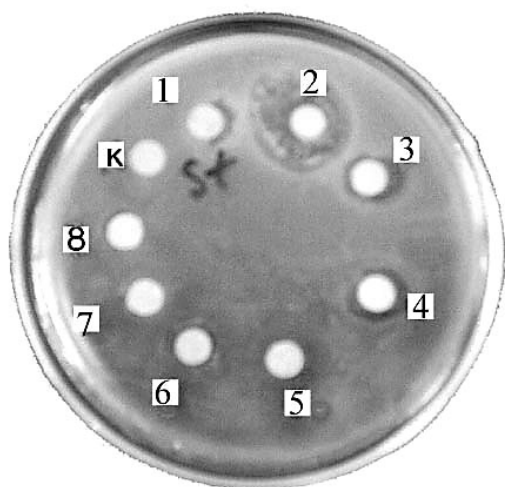


Рис. 1. Антимикробное действие CO_2 -экстрактов на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209 методом диффузии в агар. К-контроль; под № 1, № 2, № 3, № 4 — 1:10, 1:20, 1:30 и 1:40 (соответственно) CO_2 -экстракт боярышника кроваво-красного, разведенный в ацетоне. Под № 5, № 6, № 7, № 8 — 1:10, 1:20, 1:30 и 1:40 (соответственно) CO_2 -экстракт родиолы розовой, разведенный в ацетоне

(МПА) с использованием бумажных дисков 18 — 20-часовую культуру, содержащую 500 млн Кл/мл, засекали «газоном» в чашке Петри с МПА. После подсушивания в чашки помещали стерильные бумажные диски, пропитанные испытуемыми CO_2 -экстрактами. Чашки выдерживали в термостате при 37 °С 18 — 20 часов, после чего учитывали результаты. Антибактериальную активность CO_2 -экстрактов оценивали по диаметру зоны подавления роста бактерий вокруг диска. В эк-

сперименте использовали один и тот же CO_2 -экстракт каждого вида растений в 6 повторностях. CO_2 -экстракты были изготовлены промышленным способом из стандартизованного сырья фирмой «Абицея-2».

В качестве контроля применяли бумажный диск, пропитанный растворителем (ацетоном, разведенным 1:10 дистиллированной водой).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Excel.

Для получения разведений углекислотных экстрактов в качестве растворителя использовали ацетон особой чистоты [1].

Результаты и обсуждение

В результате сравнения антимикробного действия CO_2 -экстракта боярышника кроваво-красного на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209 (рис. 1), *Escherichia coli*-35218 и *Bacillus subtilis*-6633 методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков выявлено (рис. 2), что наибольшим антимикробным действием CO_2 -экстракт боярышника обладает против кокковой грамположительной микрофлоры при разведении в ацетоне 1:20 (210±3 мкг CO_2 -экстракта на 1 бумажном диске), а против спорообразующей микрофлоры — при разведении 1:40 (95±2 мкг CO_2 -экстракта на 1 бумажном диске). По нашему мнению, при разведении 1:10 в ацетоне CO_2 -экстракт боярышника (440±4 мкг на 1 бумажном диске) имеет слишком густую консистенцию, поэтому его диффузия в агар затруднена и, следовательно, зона подавления роста микробов меньше, чем для более разбавленного 1:20 раствора. При разведениях 1:30 (140±2 мкг CO_2 -экс-

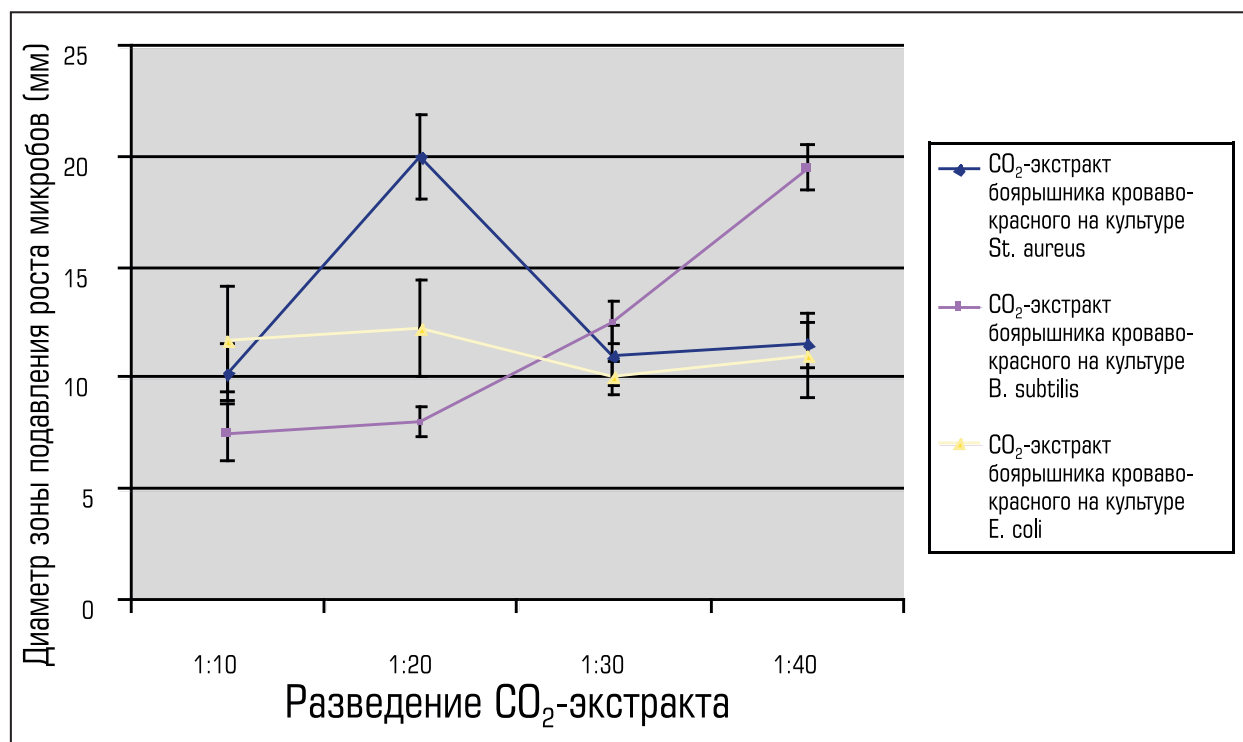


Рис. 2. Антимикробное действие CO_2 -экстракта боярышника кроваво-красного на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209, *Bacillus subtilis*-6633 и *Escherichia coli*-35218 методом диффузии в агар

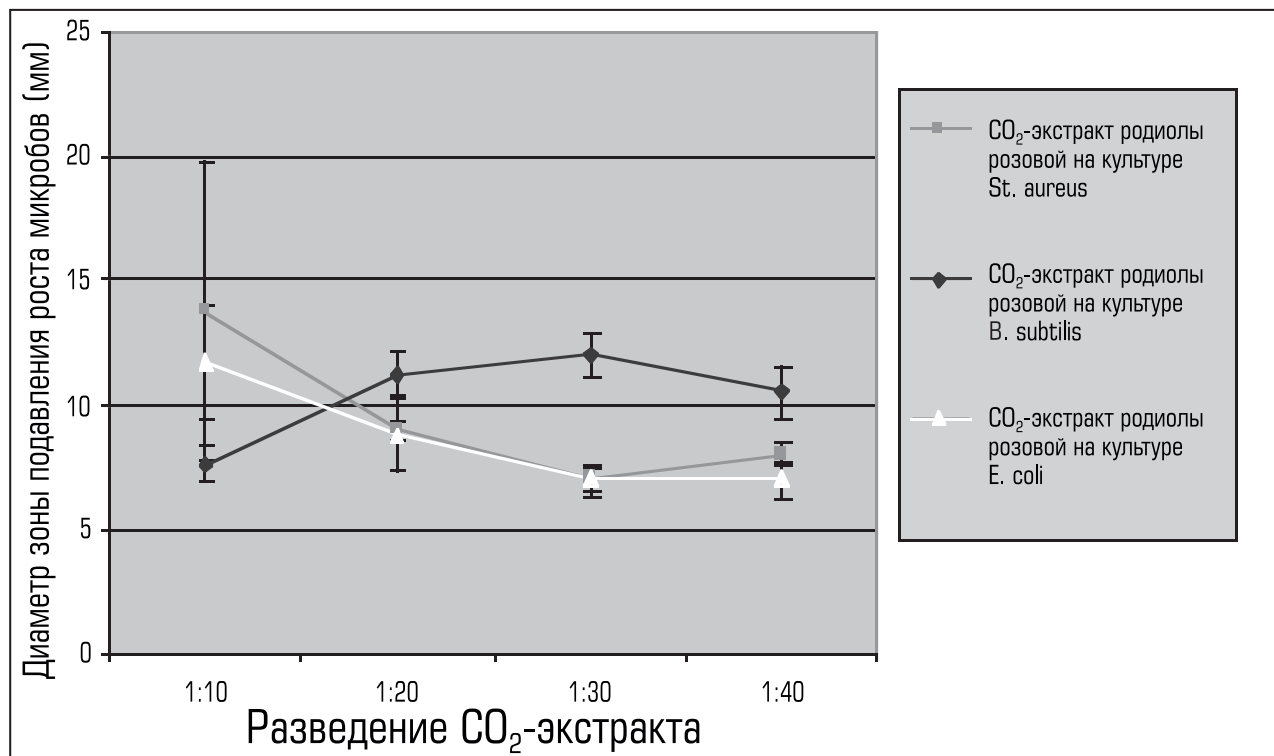


Рис. 3. Антимикробное действие CO₂-экстракта родиолы розовой на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209, *Bacillus subtilis*-6633 и *Escherichia coli*-35218 методом диффузии в агар

тракта на 1 бумажном диске) и 1:40 воздействие этого экстракта на 18-часовую культуру микробов стабильное, зона подавления роста микробов в среднем равна 11 — 12 мм, что примерно в 100 раз слабее антибиотика оксациллина с содержанием на диске 1 мкг (для резистентных [Р] диаметр зон подавления роста ≤10 мм, штаммов с промежуточной чувствительностью [П] — 10 — 12 мм, чувствительных [Ч] ≥13 мм). Но все же следует отметить, что антимикробное действие CO₂-экстракта боярышника выражено в достаточной степени.

Из сравнения результатов проведенного микробиологического исследования и данных, опубликованных в методических указаниях [8], следует отметить, что CO₂-экстракт боярышника уступает по антимикробному действию на стафилококк доксициклину примерно в 3 раза. Доксициклин с содержанием на диске 30 мкг подавляет рост Р-штаммов стафилококка с диаметром зоны подавления роста ≤12 мм, штаммов с П-чувствительностью — 13 — 15 мм, штаммов с Ч-чувствительностью — 16 мм и более (рис. 2). Нитрофурантоин действует на стафилококки в сравнимых с CO₂-экстрактом боярышника дозах 300 мкг с диаметром зоны подавления роста для Р-штаммов — до 14 мм, штаммов с П-чувствительностью — 15 — 16 мм, штаммов с Ч-чувствительностью — 17 мм и более (рис. 2).

CO₂-экстракт боярышника, как выяснилось в результате сравнения его действия на кокковую микрофлору, обладает более сильным антимикробным действием по сравнению с CO₂-экстрактами родиолы розовой и солодки голой, сравнимым лишь с антимикробным

действием CO₂-экстракта зверобоя продырявленного. Интересным фактом явилось то, что диаметр зоны подавления роста спорообразующих микробов (*Bacillus subtilis*) обратно пропорционален концентрации CO₂-экстракта боярышника, то есть, чем меньше концентрация CO₂-экстракта, тем больше проявляется его антимикробное действие, причем в контроле особо чистый ацетон, используемый в качестве растворителя и разведенный в воде 1:10, не обладал антимикробным действием. Мы этот факт связываем с тем, что с уменьшением вязкости раствора CO₂-экстракта увеличивается его способность к диффузии. На граммотрицательную микрофлору (*Escherichia coli*) CO₂-экстракт боярышника оказывает стабильное воздействие, интенсивность которого почти линейна в диапазоне всех изученных нами концентраций (в среднем 11 — 12 мм).

В результате сравнения антимикробного действия CO₂-экстракта родиолы розовой на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209 (рис. 1), *Escherichia coli*-35218 и *Bacillus subtilis*-6633 методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков выявлено (рис. 3), что наибольшим антимикробным действием CO₂-экстракт родиолы розовой обладает против грамположительной кокковой микрофлоры в разведении в ацетоне 1:20, 1:30 и 1:40, а против спорообразующей микрофлоры в концентрации 1:10. Антибактериальное действие CO₂-экстракта родиолы розовой на граммотрицательную микрофлору на примере *Escherichia coli* максимально проявляется также при разведении CO₂-экстракта 1:10.

В результате сравнения антимикробного действия

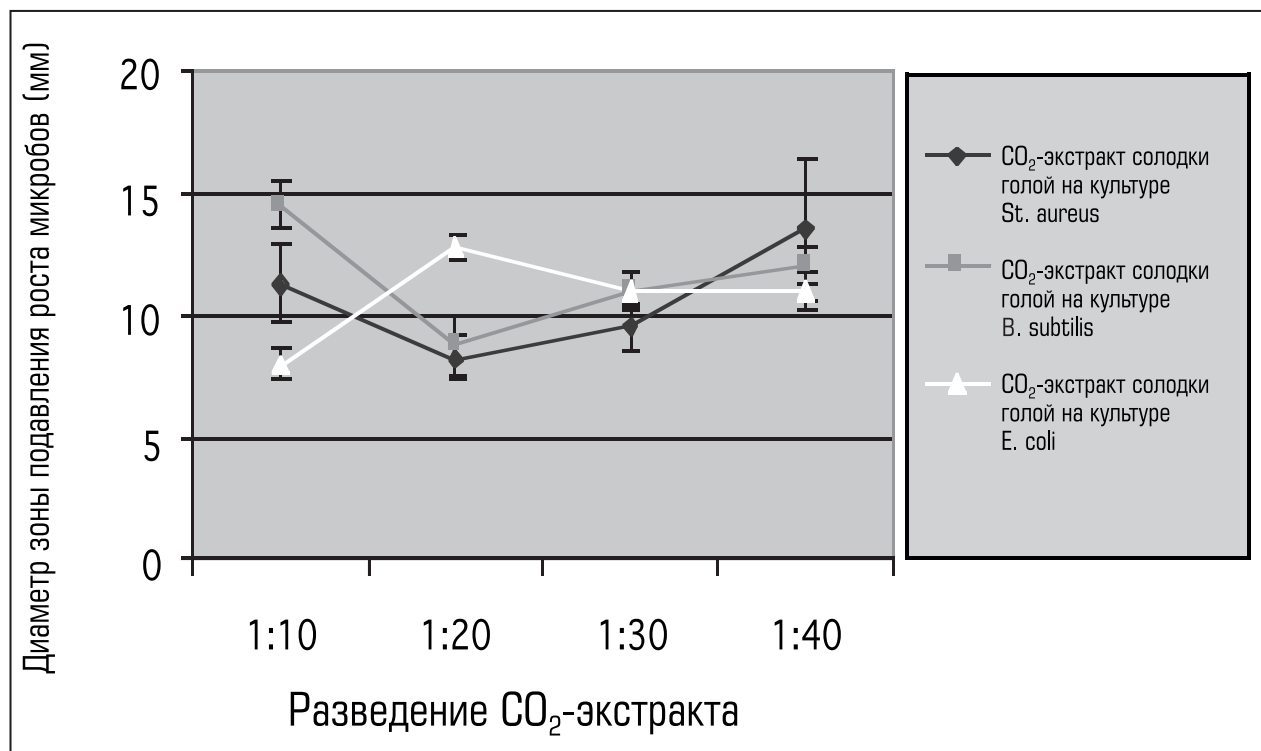


Рис. 4. Антимикробное действие CO₂-экстракта солодки голой на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*-35218 методом диффузии в агар

CO₂-экстракта солодки голой на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209, *Escherichia coli*-35218 и *Bacillus subtilis*-6633 методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков выявлено (рис. 4), что CO₂-экстракт солодки голой оказывает наибольшее антимикробное действие против спорообразующей микрофлоры в разведении 1:10, а против грамотрицательной — в разведении 1:20. Антибактериальные свойства в отношении грамположительных микробов на примере *Staphylococcus aureus* CO₂-экстракт солодки голой проявляет максимально в разведении 1:40. Диаметр зоны подавления роста золотистого стафилококка под действием CO₂-экстракта солодки голой изменяется в широких пределах — от 8,25 до 13,5 мм. В этом он схож по противомикробному действию с неразбавленным масляным экстрактом из корней солодки, изученным Алдияровой Н.Т. [2], [6], [7], который через 24 часа вызывает задержку роста микроорганизмов *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (зона подавления роста 10 — 15 мм).

В результате изучения антимикробного действия CO₂-экстракта зверобоя продырявленного при разведениях 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50 и 1:60 на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209 методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков (рис. 5) установлено, что при разведении CO₂-экстракта 1:10 диаметр зоны подавления роста кокковой грамположительной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*-209) равен 17±0,80 мм, при разведении 1:20 — 19±1,02 мм, при разведении 1:30 — 17±1,05 мм, при 1:40

— 14±0,95 мм, при 1:50 — 12±1,10 мм, а при 1:60 — 7±1,06 мм ($p < 0,05$, $n = 6$), что свидетельствует о наиболее выраженном антимикробном действии CO₂-экстракта зверобоя продырявленного на кокковую грамположительную микрофлору по сравнению со всеми другими изученными в ходе данной работы CO₂-экстрактами.

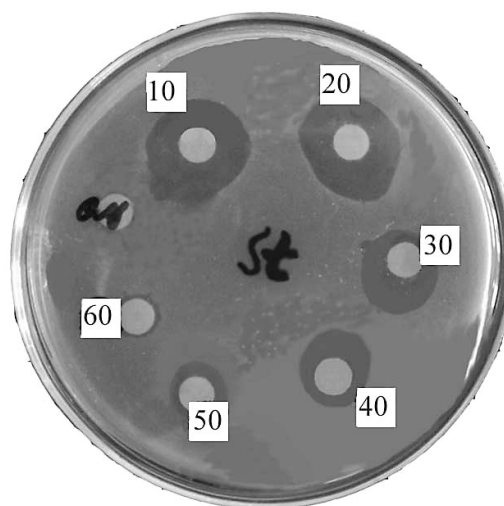


Рис. 5. Антимикробное действие CO₂-экстракта зверобоя продырявленного на 18-часовую культуру *Staphylococcus aureus*-209 методом диффузии в агар. 10 — разведением 1:10, 20 — разведением 1:20, 30 — разведением 1:30, 40 — разведением 1:40, 50 — разведением 1:50, 60 — разведением 1:60, ак. — контроль (раствор уксуса в воде 1:10)

Выводы

1. Наиболее выраженным антимикробным действием на кокковую грамположительную микрофлору — *Staphylococcus aureus*-209 по сравнению со всеми другими изученными в ходе данной работы обладает CO_2 -экстракт зверобоя продырявленного, затем по силе антимикробного действия следует CO_2 -экстракт боярышника кроваво-красного, затем CO_2 -экстракт солодки голой и CO_2 -экстракт родиолы розовой.

2. Диаметр зоны подавления роста спорообразующих микробов (*Bacillus subtilis*) обратно пропорционален концентрации CO_2 -экстракта боярышника, то есть чем меньше концентрация CO_2 -экстракта, тем больше проявляется его антимикробное действие.

3. На грамотрицательную микрофлору (*Escherichia coli*) CO_2 -экстракт зверобоя продырявленного, боярышника кроваво-красного, солодки голой оказывают стабильное антимикробное воздействие, интенсивность которого почти линейна в диапазоне всех изученных нами концентраций (в среднем 11 — 12 мм). CO_2 -экстракт родиолы розовой максимально подавляет рост *Escherichia coli* в разведении 1:10 (12 мм), но с увеличением разведения его антимикробное действие понижается до 7 мм.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Антимікробна активність рослин роду щавель (*Rumex L.*) / Абу Захер Кхалед, Журавльов М.С., Ковальов В.М., Дикий І.Л., Стрілець О.П. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 97 — 99.

[2] Алдиярова Н.Т. Фармакологическое обоснование применения масляных экстрактов лекарственных растений при бронхолегочной патологии (экспериментальное исследование). Автореферат дисс. доктора медицинских наук. — Казахстан. — Астана, 2006. — 36 с.

[3] Буханова Н.В. Возрастные особенности чувствительности организма к некоторым препаратам растительного происхождения. Автореферат дисс. канд. медицинских наук. — Челябинск, 2001. — С. 11.

[4] Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения // Хим.-фарм. журнал. — 1990. — № 7. — С. 10 — 15.

[5] Касьянов Г.И., Пехов А.В., Таран А.А. Натуральные пищевые ароматизаторы CO_2 -экстракты. — М., 1978. — 176 с.

[6]. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-3-№008663 от 02 июня 2004 г.

[7] «Способ получения масляного экстракта из растений солодки», № 16094 от 15.01.2001.

[8] Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудина С.А., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Ведьмина Е.А., Столярова Л.Г., Власова И.В., Середа З.С. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2. 1890-04) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — № 4. — Т. 6. — 2004 г. — С. 306 — 357.

[9]. Сюбаев Р.Д., Гуськова Т.А., Смольникова Н.М., Скосьерева А.М., Верстакова О.Л. Категории риска репродуктивной токсичности / Новые лекарственные препараты. — 2003. — вып. 9. — С. 19 — 25.

Bashkirova I.B., Sergeev A.G.,

Golikov V.F., Larionov L.P.

ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF CO_2 -EXTRACTS OF *HYPERICUM PERFORATUM L., CRATAEGUS SANGUINEA PALL., RHODIOLA ROSEA L., GLYCYRRHIZA GLABRA L.*

In the given experimental work antimicrobial properties of CO_2 -extracts of *Hypericum perforatum L.*, *Crataegus sanguinea Pall.*, *Rhodiola rosea L.* and *Glycyrrhiza glabra L.*, prepared in various concentration in acetone, had been investigated. In the work it was found out, that CO_2 -extract of *Hypericum Perforatum L.* possesses the greatest antimicrobial action on *Staphylococcus aureus*-209 from all these extracts, then, in process of downturn of force of antimicrobial action, follow CO_2 -extracts of *Crataegus sanguinea Pall.*, *Glycyrrhiza glabra L.*, *Rhodiola rosea L.*

While studying influence of CO_2 -extracts on dynamics of *Bacillus Subtilis* microbes' amount it was found out, that for CO_2 -extracts of hawthorn diameter of zone of amount suppression is inversely proportional to concentration of extract, is equal the less concentration of extract, the more shown is antimicrobial action. In checkup experience with zero extract concentration the substratum consisted of only a solution of acetone in water in the ratio 1:10, and decrease of microbes amount was not observed. Apparently, the increase of a zone of microbes' amount suppression at downturn of hawthorn CO_2 -extract strength is caused by reduction of solution viscosity and, in this case, increase solution diffusibility.

On experiments with Gram-negative microflora (*Escherichia coli*) CO_2 -extracts of *Hypericum perforatum L.*, *Crataegus sanguinea Pall.* And *Glycyrrhiza glabra L.* are showing stable antimicrobial influence, which intensity is almost linear in a range of all concentrations studied by us (on the average 11 — 12 mm). Extract of *Rhodiola rosea L.* as much as possible suppresses *Escherichia coli* in cultivation 1:10 (12 mm), with increase in cultivation size its antimicrobial action goes down.

*Т.Н. Захарова***ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТА НА РАЗВИТИЕ РЕЧИ У ДОШКОЛЬНИКОВ**

Министерство образования и науки Челябинской области, г. Челябинск

Исследования нейропсихологических механизмов познавательной деятельности показывают, что эффективность восприятия информации определяется не только состоянием специфических анализаторных систем, но и уровнем сформированности механизмов активации, регуляции, слепообразования, что находит отражение в специфике когнитивных функций (внимания, памяти, мышления).

Исследования детской психофизиологии, с одной стороны, и физиологии мозга — с другой, показали, что способность и характер человека не predetermined, а большей степенью формируются в определенный период жизни. Все зависит от стимуляции и степени развития головного мозга в решающие годы жизни ребенка, т. е. в наиболее сензитивный период — дошкольное детство. Для правильной дифференцировки дошкольников 5 — 7 лет необходимо выбрать более точные тесты. Такими точными критериями является умственная работоспособность.

Методика исследования

В основу оценки интеллектуального и психического развития мы выбрали показатели умственной работоспособности, которую определяли по нескольким параметрам работы мозга: «устойчивости внимания», «логического мышления и памяти», «образного восприятия», «распределения внимания» [9].

Определение церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке проводили по модифицированному методу Ревина (Бестужева С.В., Колб В.Г., 1976).

Результаты исследования

У дошкольников снижение работоспособности и неустойчивость внимания проявляются в зависимости от их индивидуальных особенностей. У одних детей наиболее высокий уровень напряжения внимания и работоспособности обнаруживается в начале выполнения задания и снижается к концу работы; у других — наибольшая работоспособность наступает через какое-то время после начала работы (т. е. им необходим период вратывания); у третьих — отмечаются периодические колебания внимания и работоспособности на протяжении выполнения задания.

Внимание у дошкольников характеризуется неустойчивостью, повышенной отвлекаемостью, недостаточной концентрированностью на объекте. Наличие посторонних раздражителей вызывает значительное замедление выполняемой этими учащимися деятельности и увеличивает количество ошибок.

Недостатки внимания отрицательно сказываются

на процессах ощущения и восприятия. У детей наблюдается более низкий, по сравнению с нормой, уровень восприятия. Это проявляется в недостаточности, ограниченности, фрагментарности знаний детей об окружающем мире. Кроме того, следует отметить, что восприятие не сводится к сумме отдельных ощущений, так как формирование целостного образа предмета — это результат сложного взаимодействия ощущений уже имеющих в коре головного мозга следов прошлых восприятий. По-видимому, у дошкольников 5 — 7 лет этот процесс недостаточно развит [2, 6].

Существенными недостатками восприятия являются замедленный темп переработки получаемой ребенком информации, нарушение функций поиска. Особенно следует отметить недостатки пространственного восприятия, которое формируется в процессе взаимодействия зрения, двигательного анализатора и осязания. По мнению ряда зарубежных психологов, отставание в развитии пространственного восприятия является одной из причин трудностей в обучении дошкольников [2, 6, 7].

Изучение процессов памяти у дошкольников показало их недостаточную продуктивность, малый объем памяти, неточность и сложности в воспроизведении. Поэтому необходимо специально активизировать познавательную деятельность дошкольников путем усиления мотивации, сосредоточения внимания детей на задании. Особенно важное значение для повышения эффективности запоминания имеет умение использовать необходимые рациональные приемы запоминания (группировка слов и картинок, установление связей).

С ростом нервно-психических и соматических заболеваний дошкольников, задерживается формирование всех психических функций (Н.С. Жукова, 1990; М. Критчли, 1974; Р.Е. Левина, А.Т. Лурия, 1979; В.В. Лебединский, 1985) и, как следствие, все больше появляется детей с нарушениями речи. Развитие речи базируется на четырех процессах: внимании, восприятии различной модальности, памяти и мышлении. Именно сформированность этих процессов является первичной базой для развития речи. Поэтому нарушения внимания, восприятия, памяти или мышления могут непосредственно вызвать какие-либо речевые отклонения или усугубить их. Индивидуализация и дифференциация связана с готовностью ребенка к процессу овладения правильной, грамотной, связной речью, так как развитие определяется социальным статусом семьи, соматическим здоровьем и психофизическим развитием дошкольника. Исследования физиологии мозга, с одной стороны, и детской психологии — с другой стороны, показали, что способности и характер человека не пред-

пределены от рождения, а большей частью формируются в определенный период жизни. Все зависит от стимуляции и степени развития головного мозга в решающие годы жизни ребенка, т.е. в наиболее сензитивный период — дошкольное детство.

Устная речь дошкольников содержит негрубые нарушения как в произношении, так и грамматическом построении. Для многих детей характерна недостаточность звукопроизношения свистящих и шипящих звуков (сигматизм), нарушение произношения звука «р» (ротацизм), которое обусловлено вялостью артикуляции. У таких детей недостаточно сформированы фонематический слух и фонематическое восприятие. У них наблюдается недостаточность межанализаторного взаимодействия, т.е. дети с трудом образуют слуходвигательные, зрительно-двигательные, слухозрительные связи. У детей данной группы обычно беден словарный запас, который в основном представлен прилагательными, местоимениями, наречиями, причастиями и деепричастиями. Нарушено логическое построение связанных высказываний. Наблюдаются застревание на второстепенных деталях и пропуск важного логического звена, нарушение передачи последовательности событий. Такие дети легко соскальзывают с одной темы на другую.

По этим показателям мы дошкольников 5 — 7 лет разделили на две группы. Первая группа была взята как контрольная, дети которой были оценены с нормой интеллектуального и психического развития.

Результаты исследования умственной работоспособности детей представлены на рис. 1.

Внимание и запоминание являются одним из основных условий, обеспечивающих успешное усвоение детьми доступного для них объема знаний, умений. Поэтому наряду с развитием эмоционального контакта ребенка со взрослыми необходимо с самого начала обучения проводить занятия (игры и упражнения), способствующие формированию внимания и запоминания [1, 3].

Как следует из данных диаграммы, параметр умственной работоспособности — «устойчивость внимания» или корректурная проба, является одним из основных показателей работы мозга, показал, что во второй груп-

пе он был снижен на 47,06% ($p < 0,01$), в третьей — на 64,7% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Параметр — «логическое мышление» во второй группе детей был снижен на 23,4% ($p < 0,05$), а в третьей группе — на 36,7% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными величинами.

Показано, что особые трудности в развитии мыслительной деятельности этих детей связаны, видимо, с выраженной недостаточностью наглядно-образного мышления.

В отечественной психологии и дошкольной педагогике показано, что важной составной частью содержания умственного воспитания является развитие мышления. При этом отечественные психофизиологи рассматривают развитие мышления как единый диалектический процесс, где каждый вид мышления выступает как необходимый компонент общего мыслительного процесса.

В дошкольном возрасте тесно взаимодействуют три основные формы: наглядно-действенное, наглядно-образное и словесно-логическое. Данные формы мышления образуют тот единый процесс познания реального мира, в котором в различные моменты может преобладать то одна, то другая форма мышления, и в связи с этим познавательный процесс в целом приобретает специфический характер. При этом в познавательную деятельность рано включается речь, которая выступает здесь в качестве носителя опыта действия, в ней этот опыт закреплен и через нее передается. На разных стадиях развития различных форм мышления функции речи существенно меняются [5, 7, 8].

Далее, как следует из рис. 1, показатели параметра «образное восприятие» во второй группе были снижены на 37,8% ($p < 0,01$), в третьей группе — на 69,6 ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными показателями.

Существенно отметить, что результаты обследования методом «восприятия» умеренно коррелируются с показателями оперативной и зрительной памяти, объемом внимания.

Показатели «распределение внимания» во второй группе были снижены на 31,8% ($p < 0,01$), в третьей группе — на 47,88% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными данными. Таким образом, умственная работоспособность во второй группе снижена на 23% ($p < 0,01$), в третьей — на 54,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными данными.

Выступая против тестовой оценки интеллектуальности, вычисления так называемого коэффициента одаренности и т.п., вполне возможно исследовать некоторые индивидуальные особенности мыслительных процессов и выявить случаи их очень низкого развития. Так, полная неспособность выполнять задания на логичность мышления даже после повторного объяснения обычно свидетельствует о недостаточной логичности, критичности ума, низкой способности к общению, к образованию понятий, что не исключает возможности психомоторной одаренности. Так как мышление, в особенности дискурсивное, опосредовано прошлым

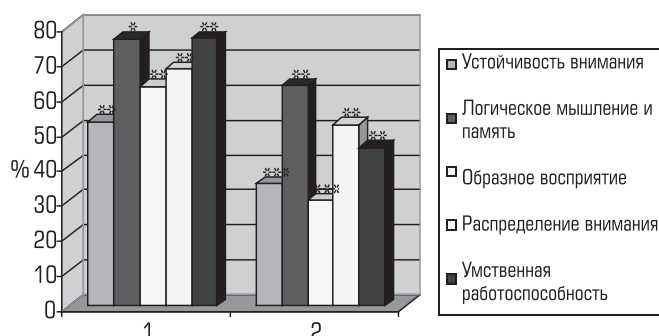


Рис. 1. Показатели умственной работоспособности двух групп дошкольников

Примечание: * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$, *** — $p \leq 0,001$ — достоверность отличий от соответствующего контроля.

Таблица 1

Сравнительные данные по содержанию церулоплазмина в сыворотке крови у детей старшего дошкольного возраста (5 — 7 лет)

Показатели	Содержание церулоплазмина в сыворотке крови (мг/л)
Контроль I группа n=25	271,68±11,69 100%
II группа n=25	136,00±10,23** 50,05%
III группа n=25	120,00±15,54*** 44,17%

Примечание: * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$, *** — $p \leq 0,001$ — достоверность отличий от соответствующего контроля.

опытом, для определения его развития и состояния памяти мы использовали анализ отношений и понятий.

Наиболее высокий уровень умственной работоспособности наблюдается у детей I контрольной группы, самый низкий — у детей III группы.

Наименее развитой у всех детей является функция обр-ного восприятия. Тем не менее во второй группе уровень умственного развития оценивался как средний, в третьей — низкий.

Таким образом, дети-дошкольники по умственной работоспособности были разделены на две группы (II и III).

Чтобы подтвердить данные по умственной работоспособности, мы провели биохимические исследования по содержанию церулоплазмина — переносчика кислорода, который необходим для работы мозга.

При изучении умственной работоспособности, которая отражает нейropsychические процессы в коре головного мозга, необходимо кроме психических функций изучить и биохимические процессы.

Известно, что нарушение синтеза ЦП в организме ведет к развитию гиперкупремии и накоплению меди в нервной ткани и спинномозговой жидкости. Накопление меди наиболее значительно при поражении высших отделов ЦНС (корковых отделов головного мозга, подкорковых структур), что ведет к торможению условных рефлексов. Положение, что активация синтеза РНК и белка составляет необходимое звено в механизме формирования памяти мозга, а тем самым временных связей и новых навыков, обосновано в исследованиях последних десятилетий [6].

Данные изучения содержания церулоплазмина в сыворотке крови у детей дошкольного возраста представлены в табл. 1. Анализ результатов таблицы показывает, что у детей дошкольного возраста наблюдалось снижение содержания церулоплазмина в сыворотке крови по сравнению с контролем (I группа). Существенно отметить, что снижение во II, III группах было достоверным. Так, содержание церулоплазмина снизилось у детей II группы на 47,21% ($p < 0,01$) от контрольной величины. Самое низкое содержание церулоплазмина выявлено в III группе детей, которое снижено на 55,83% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными величинами.

Необходимо подчеркнуть, что наибольшее снижение содержания церулоплазмина в сыворотке крови зарегистрировано у детей с самыми низкими баллами по уровню умственной работоспособности. Менее заметное изменение этих показателей у детей со средними баллами умственной работоспособности.

Результаты диагностики выполнения речевых и неречевых проб дошкольниками двух интеллектуальных групп показали достаточное отличие результатов, что говорит о разном уровне не только интеллектуального, но и речевого развития у детей. Так, среднее значение всех речевых параметров каждого ребенка у дошкольников II группы умственной работоспособности было снижено на 39%, у дошкольников III группы — на 36%.

На основе дифференцированного подхода была разработана методика, направленная на формирование взаимодействия воспитателей и родителей по предупреждению речевых нарушений у дошкольников двух групп умственной работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глухов В.П. Из опыта логопедической работы по формированию связной речи детей с ОНР дошкольного возраста на занятиях по обучению рассказыванию // Дефектология. — 1994. — № 4.
2. Долгова Л.А. Психологические основы развития навыков речевой коммуникации у учащихся общеобразовательной школы. — М., 1996.
3. Зикеев А.Г. Развитие речи учащихся. — М., 2000.
4. Казарцева О.М. Культура речевого общения: теория и практика обучения. — М., 1998.
5. Кащенко В.П. Педагогическая коррекция. М., 1994.
6. Меерсон Ф.З., Павлова В.И., Сухих Г.Т., Пшеничникова М.Г. и др. Пострессорная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адапционных реакциях организма. // Пат. физиология. — 1982. — № 5. — С. 3 — 14.
7. Мурашов Г.В. Речевые дефекты в дошкольном возрасте. М., 1992.
8. Репина З.А. Нейropsychологическое изучение детей с тяжелыми дефектами речи. — Екатеринбург, 1996.
9. Экспресс-метод определения физической и умственной работоспособности детей. /Под ред. Павловой В.И., 1996. — С. 37.

Zaharova T.N.

THE INFLUENCE OF THE LEVEL OF INTELLECT ON THE SPEECH DEVELOPMENT OF CHILDREN

This work shows the speech development of the children which depends on their level of mind and the contents of ceruloplasmin in the blood. The best result of the development of speech was observed in the first group of the children whose level of ceruloplasmin is increased.

Н.А. Кудинова

ГЕМОСТАЗИОПАТИИ НА ФОНЕ ВНУТРЕННИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет РОСЗДРАВА», г. Самара

Полиморбидность (множественность заболеваний у одного человека) — одна из самых сложных проблем, с которой сталкиваются врачи при работе с больными [12]. У современного пациента нередко отмечается сочетание нескольких нозологических форм или диагнозов. Взаимное влияние заболеваний приводит к изменению «классического» течения имеющейся патологии: она представляет собой не просто сумму двух или нескольких изменений в организме, а сложную его реакцию — синдром «взаимного отягощения» [4, 12]. При этом увеличивается количество осложнений и их тяжесть, ограничиваются возможности лечебно-диагностического процесса, ухудшается качество жизни, а нередко и жизненный прогноз [12].

Особое значение приобретает проблема сочетания нарушений тромбоцитарного гемостаза и заболеваний внутренних органов.

Гемостаз — это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой — предупреждение и остановку кровотечения путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбообразования последних при повреждении [1]. Гемостаз реализуется тремя взаимодействующими между собой функциональными компонентами — стенками кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментативными системами: свертывающей, фибринолитической, антикоагулянтной, калликреин-кининовой и другими [2, 9].

Нарушения тромбоцитарного (первичного) звена гемостаза являются причиной кровоточивости у 36 — 82% больных гемостазиопатиями [1, 6]. Тромбоцитопатии преобладают как среди наследственных, так и среди приобретенных форм геморрагических заболеваний и синдромов [1]. В городской популяции у взрослых тромбоцитопатии встречаются с частотой 110 на 10 000 респондентов, аутоиммунные тромбоцитопении 6 на 10 000 человек [3].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся генерализованным геморрагическим синдромом, изолированной тромбоцитопенией (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном или повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге без сплено-

мегалии [10, 11, 19, 21]. Клиническая картина ИТП характеризуется кожным геморрагическим синдромом в виде петехий и экхимозов, петехиальными кровоизлияниями на слизистых оболочках (полости рта, конъюнктивы), кровотечениями со слизистых оболочек (носовыми, маточными, реже почечными и желудочно-кишечными), положительными пробами на ломкость сосудов [1, 22, 23].

Изменения свертывающей системы крови при ИТП характеризуются снижением числа тромбоцитов, увеличением времени кровотечения; нарушением ретракции кровяного сгустка, адгезивно-агрегационных свойств пластинок при нормальных показателях коагуляционного гемостаза, за исключением тестов, связанных с фактором 3 пластинок [1].

Тромбоцитопатии (ТП) — группа заболеваний, при которых кровоточивость обусловлена качественной неполноценностью или дисфункцией кровяных пластинок при нормальном или субнормальном их количестве в периферической крови [17].

Для ТП характерен микроциркуляторный (системный капиллярный) тип кровоточивости: кровоизлияния в кожу (петехии) и в подкожно-жировую клетчатку (экхимозы), кровоточивость слизистых оболочек носа, рта, мочеполовых путей (гематурия, маточные кровотечения), посттравматические и послеоперационные кровотечения, реже — в склеру и сетчатку глаза, а также в вещество головного мозга [1, 6, 7].

С другой стороны, имеются весьма убедительные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что в патогенезе и прогрессировании многих распространенных заболеваний внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта, почек и др.) важное место занимают гемостазиологические расстройства [5, 8, 13, 14, 15, 16, 20, 24].

Система гемостаза почти всегда включается в компенсаторно-приспособительные или защитные реакции организма, становясь неперенным звеном очень многих патологических состояний. Даже при локальном изменении гемостатического потенциала в процесс вовлекается система гемостаза всего организма, начинают действовать механизмы, направленные на поддержание регуляции агрегатного состояния крови [4].

Несмотря на достаточно большой объем фактического материала, работ, посвященных особенностям течения тромбоцитопатий и тромбоцитопений в сочетании с полиморбидностью в доступной литературе не встречалось. Не разработаны подходы к рациональному ведению геморрагических болезней в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Все сказанное позволяет считать сочетание нарушений тромбоцитарного гемостаза и заболеваний внутренних органов актуальной и далеко не решенной проблемой современной клинической медицины. Необходимы исследования по подбору наиболее информативных методов диагностики геморрагических болезней и синдромов при наличии сопутствующей патологии. Все это позволит разработать более эффективные способы коррекции отклонений состояния пациента.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация диагностики геморрагических гемостазиопатий, протекающих на фоне распространенных внутренних заболеваний.

Были поставлены следующие задачи:

1. Выявить особенности клинического течения геморрагических гемостазиопатий на фоне распространенных заболеваний внутренних органов.

2. Изучить динамику лабораторных гемостазиологических показателей у больных геморрагическими болезнями на фоне распространенных внутренних заболеваний.

3. Определить зависимость клинических проявлений от гемостазиологических показателей у соответствующих больных.

Материалы и методы исследования

На базе клиники госпитальной терапии с курсом трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета обследовано 110 человек. Исследование проводилось дважды — в фазе выраженных клинических проявлений (при поступлении больных в клинику на стационарное лечение) и в фазе полной или неполной клинико-гематологической ремиссии. Контрольную группу, аналогичную по полу и возрасту, составили 30 здоровых доноров Самарской областной станции переливания крови.

Группу больных ИТП составили 50 человек — 8 мужчин (16%) и 42 женщины (84%) в возрасте от 16 до 79 лет (средний возраст $48,8 \pm 18,8$ лет).

Группу больных геморрагическими ТП составили 60 человек — 29 мужчин (48,3%) и 31 женщина (51,7%) в возрасте от 16 до 72 лет (средний возраст $32,4 \pm 16,3$ года).

При сочетании ИТП или ТП с заболеваниями внутренних органов пациентов относили в основную группу (60 (54,5%) человек). Больные с изолированным течением ИТП или ТП (50 (45,5%) человек) составили группу сравнения. В исследование не включались пациенты с инфарктом миокарда до

6 месяцев, заболеваниями печени, онкологическими заболеваниями, травмами, в том числе операциями, хроническими заболеваниями в периоде обострения и в стадии декомпенсации.

Чаще всего гемостазиопатии сочетались с болезнями сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией), желудочно-кишечного тракта (хроническим гастритом, хроническим холециститом), почек (хроническим пиелонефритом) и анемией. У 43,4% больных имелось сочетание 3 и более заболеваний.

Пациентам всех групп были применены следующие лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (общий белок, билирубин и его фракции, остаточный азот, мочевины, аминотрансферазы, холестерин), электрокардиография, флюорография грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопия (по показаниям), женщинам — гинекологическое обследование. Больным ИТП для верификации диагноза проведено исследование стерильного пунктата. Обнаружение в костном мозге большого числа мегакариоцитов, преимущественно в виде «голых ядер» в окружении новообразованных кровяных пластинок, являлось важным критерием диагностики ИТП.

Для исследования системы гемостаза кровь брали без шприца в силиконизированные центрифужные пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Все исследования проведены в плазме, содержащей стандартное количество тромбоцитов $100 \cdot 10^9/\text{л}$ или $200 \cdot 10^9/\text{л}$.

Определены следующие показатели тромбоцитарного звена системы гемостаза: подсчет количества тромбоцитов в счетной камере Н.К. Горяева; адгезия тромбоцитов к стекловолкну (Одесская Т.А. и соавт., 1971); агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, ристомидином и универсальным индуктором агрегации (УИА) (Born G.V.R., 1962); индекс ретракции кровяного сгустка (Балуда В.П. и соавт., 1980); «реакция освобождения» тромбоцитарных факторов 3 и 4 (ТФ3 и ТФ4) (принцип Сирмаи Э., 1957, в модификации Юрлова В.М. и Промахиной Е.К., 1978).

Изучение коагуляционного гемостаза проведено с помощью следующих показателей: активированное время рекальцификации плазмы (АВР) со стандартизацией контактной активации свертывания суспензией каолина (Bergerhof F., Roka L., 1954, в модификации Caen J. Et al., 1968); потребление протромбина в плазме (Мессинова Н.А., Карасева Е.Б., 1962); тромбопластиновая активность крови (Graham J.B. et al., в модификации Балуды В.П. с соавторами, 1980); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (Caen J. et al., 1968); международное нормализованное отноше-

ние (МНО); тромбиновое время (Сирмаи Э., 1957).

Для исследования фибринолитической системы крови определены следующие показатели: время спонтанного фибринолиза (Иванов Е.П., 1983); определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме ортофенантролиновым тестом (Елыкомов В.А., Момот А.П., 1987); фибриноген В (Gummine H., Lyons R.H., 1948, методика описана в книге Балуды В.П. с соавторами, 1980).

Количественные характеристики системы гемостаза подвергли статистической обработке, заключающейся в вычислении средних арифметических значений и средних квадратичных отклонений. Проверка значимости полученных данных проведена с помощью Т-критерия Стьюдента (для $n < 100$) при заданном уровне надежности $P=0,95$ [18]. Математическая обработка данных осуществлена на персональном компьютере с использованием программ Microsoft/XP, Statistica w.5.0.

Результаты и обсуждение

1.1. Клинические и гемостазиологические особенности ИТП в сочетании с полиморбидностью.

30 больных (60%), у которых ИТП сочеталось с внутренними болезнями, составили основную группу (ИТП ПМ), а 20 (40%) с изолированным течением заболевания — контрольную.

Среди пациентов обеих групп преобладали женщины, что характерно для тромбоцитопенической пурпуры. Причем при ИТП ПМ таковые составили подавляющее большинство (90%).

Средний возраст у больных ИТП ПМ оказался гораздо выше, чем при изолированном течении заболевания ($59,3 \pm 13,1$ года и $33,2 \pm 10,7$ года соответственно, $p < 0,05$).

Однако клинические признаки основного заболевания у пациентов двух групп прослеживались в течение одинаковых промежутков времени ($7,1 \pm 6,8$ и $8,3 \pm 7,9$ года, $p > 0,05$). То есть тромбоцитопения в группе ИТП ПМ возникала в более старшем возрастном периоде, когда у больных, как правило, уже имелись какие-либо заболевания внутренних органов.

Более половины (65,0%) больных с изолированным течением ИТП поступали в клинику в весенне-летний период (с апреля по июль). А наибольший процент (60,0%) госпитализации пациентов с ИТП ПМ приходился на зимне-весенний период. Обострение процесса, вероятно, связано с тем, что в апреле происходит «первая встреча» с активным солнцем, в июле самая высокая температура воздуха в году, а зимой возрастает частота бактериально-вирусных инфекций.

При ИТП ПМ в ходе лечения улучшение наступало медленнее: увеличивались длительность рецидива ($25,6 \pm 2,5$ и $20,6 \pm 2,3$ суток соответственно, $p < 0,05$) и сроки купирования геморрагического синдрома ($20,8 \pm 1,8$ и $16,8 \pm 1,9$ суток соответствен-

но, $p < 0,05$). У пациентов с ИТП ПМ чаще встречалось тяжелое течение заболевания (56,7%), и реже — умеренное (13,3%), чем в группе сравнения (45,0% и 25,0% соответственно).

У больных ИТП ПМ петехии и экхимозы носили более распространенный характер, гораздо чаще возникали не только на коже нижних конечностей, но и груди, живота, ягодиц. У пациентов группы сравнения геморрагии в основном ограничивались областью голеней, бедер и предплечий.

Анализируя показатели периферической крови, необходимо отметить повышение СОЭ у больных ИТП ПМ ($12,6 \pm 1,5$ и $8,7 \pm 2,1$ мм/ч, $p < 0,05$). Это связано, вероятно, с наличием сопутствующих заболеваний у данных пациентов. По остальным показателям периферической крови у больных обеих групп статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Проведено изучение гемостазиологических особенностей ИТП в сочетании с полиморбидностью, сравнение их с аналогичными показателями у больных с изолированным течением заболевания.

При рассматриваемой патологии в обеих группах по сравнению с контролем имелось существенное снижение числа тромбоцитов и угнетение их функциональной активности: замедление всех видов стимулированной агрегации, уменьшение высвобождения тромбоцитарных факторов, снижение индекса ретракции ($p < 0,05$).

Однако у больных ИТП ПМ изменения тромбоцитарного гемостаза были существеннее, что проявлялось большим снижением количества кровяных пластинок, худшими показателями УИА-агрегации, меньшим высвобождением ТФЗ ($p < 0,05$).

Со стороны плазменного гемостаза у больных ИТП обеих групп, в отличие от здоровых, наблюдались гипокоагуляционные сдвиги: замедлялось капилярное время, снижались потребление протромбина и тромбопластиновая активность ($p < 0,05$). Одновременно происходила некоторая активация свертывающей системы крови — уменьшалось тромбиновое время ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что у больных с изолированным течением ИТП компенсаторные гиперкоагуляционные сдвиги были более выражены за счет укорочения АПТВ, чего не наблюдалось при ИТП ПМ ($p < 0,05$). По остальным показателям достоверных различий не обнаружено.

У больных ИТП ПМ, в отличие от контроля и группы сравнения, отмечалась статистически значимая активация фибринолиза, что сопровождалось повышением концентрации РФМК в плазме крови ($p < 0,05$).

После стационарного лечения суммарный коагуляционный потенциал у больных ИТП и ИТП ПМ оставался сниженным. Все показатели сосудистотромбоцитарного гемостаза оставались хуже таковых у здоровых ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп повышалось количество тромбоцитов и ускорялась АДФ-агрегация ($p < 0,05$).

У больных с изолированным течением ИТП кроме того улучшались стимулированная ристомидином и УИА-агрегация тромбоцитов, высвобождение ТФЗ ($p < 0,05$).

У лиц, страдающих ИТП ПМ, сохранялись более низкие значения количества тромбоцитов и реакции высвобождения 3 фактора пластинок, большее время агрегации с УИА, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Изменения со стороны плазменного гемостаза менее значительны. При изолированном течении ИТП отмечалось ускорение АВР, а при ИТП ПМ замедление фибринолиза и, как следствие, уменьшение количества РФМК ($p < 0,05$).

Итак, ИТП ПМ имела следующие особенности:

- преимущественно наблюдалась у женщин;
- возникала в более позднем периоде жизни (в зрелом и пожилом возрасте);
- обострение процесса чаще происходило зимой и весной;
- ремиссия наступала медленнее (увеличивались длительность рецидива и сроки купирования геморрагического синдрома);
- чаще встречалось тяжелое течение заболевания, и реже — умеренное;
- петехии и экхимозы были более распространенными;
- в периоде обострения сопровождалась повышением СОЭ.

Большая выраженность геморрагического синдрома и утяжеление заболевания у данной категории больных были вызваны гемостазиологическими особенностями ИТП ПМ. Период обострения характеризовался более существенными гипокоагуляционными сдвигами гемостаза, чем при изолированном течении заболевания. Свидетельством этого являются:

- большее снижение количества кровяных пластинок;
- более значительные нарушения функций тромбоцитов (снижение агрегационных и ретрактивных свойств, угнетение высвобождения ТФЗ);
- ускорение фибринолиза;
- менее выраженные компенсаторные гиперкоагуляционные сдвиги плазменного звена гемостаза.

В период ремиссии сохранялись худшие показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количества тромбоцитов, агрегации с УИА и реакции высвобождения ТФЗ), в то время как со стороны плазменного звена существенных различий не стало.

1.2. Клинические и гемостазиологические особенности ТП в сочетании с полиморбидностью.

В группу больных геморрагическими ТП вошли 60 человек с нарушениями различных функций

кровяных пластинок (адгезии, агрегации, высвобождения тромбоцитарных факторов, ретракции кровяного сгустка) врожденного и приобретенного характера. Основную группу составили 30 (50%) больных ТП ПМ, контрольную — 30 (50%) пациентов с изолированным течением ТП.

При ТП ПМ преобладали женщины (70,0%), тогда как в группе сравнения подавляющее большинство составили мужчины (66,7%).

Средний возраст у больных ТП ПМ оказался гораздо выше, чем при изолированном течении тромбоцитопатии ($40,9 \pm 7,9$ года и $23,9 \pm 8,5$ года соответственно, $p < 0,05$).

Однако продолжительность заболевания у пациентов обеих групп оказалась одинаковой и составила $8,2 \pm 7,5$ лет при ТП и $8,9 \pm 8,5$ лет при ТП ПМ ($p > 0,05$). Следовательно, можно сказать, что клинические признаки тромбоцитопатии в группе ТП ПМ возникали в более старшем возрастном периоде, когда у больных, как правило, имелись какие-либо заболевания внутренних органов.

Больные с изолированным течением ТП чаще всего поступали в клинику весной (40,0%), а пациенты с ТП ПМ — равномерно в течение всего года. Однако необходимо отметить более высокий процент госпитализации последних осенью, чем в группе сравнения (26,7% и 16,7% соответственно). Осенний период характеризуется перепадами температуры воздуха и увеличением частоты инфекционных заболеваний, что и провоцировало, по-видимому, обострение ТП ПМ.

Клиническое течение ТП ПМ имело отличия: достоверно больше были длительность рецидива ($18,9 \pm 2,2$ и $13,0 \pm 2,5$ суток соответственно, $p < 0,05$) и сроки купирования геморрагического синдрома ($10,2 \pm 2,6$ и $5,3 \pm 1,8$ суток соответственно, $p < 0,05$).

У больных ТП ПМ геморрагический синдром был более выраженным: петехии и экхимозы различных локализаций возникали гораздо чаще, носили более распространенный характер. В рассматриваемой группе чаще наблюдались и кровотечения из разных источников, особенно из полости носа и десневые.

Анализируя показатели периферической крови, необходимо отметить достоверно более низкие значения эритроцитов ($4,1 \pm 0,2$ и $4,7 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$, $p < 0,05$) и гемоглобина ($121,7 \pm 7,0$ и $143,3 \pm 10,2$ г/л, $p < 0,05$) у больных ТП ПМ, что закономерно при выраженном геморрагическом синдроме. Повышение СОЭ при ТП ПМ ($14,7 \pm 3,8$ и $6,6 \pm 3,1$ мм/ч, $p < 0,05$), вероятно, связано с наличием сопутствующих заболеваний у данных пациентов. По остальным показателям периферической крови у больных обеих групп статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Проведено сравнение функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных в зависимости от наличия сопутствующей па-

тологии. В группе пациентов с ТП ПМ чаще встречалось снижение высвобождения ТФ4, а в группе сравнения — ТФ3.

Число тромбоцитов у здоровых и больных ТП и ТП ПМ существенно не отличалось ($p > 0,05$).

При ТП и ТП ПМ по сравнению со здоровыми замедлялась УИА-агрегация и уменьшалась реакция освобождения ТФ3 ($p < 0,05$), что свидетельствовало о гипокоагуляционных сдвигах гемостаза.

Однако у страдающих ТП ПМ снижение функциональных свойств тромбоцитов было более выражено за счет худших показателей УИА-агрегации и высвобождения 3 тромбоцитарного фактора ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение адгезивности тромбоцитов и индекса ретракции, вероятно, компенсаторного характера ($p < 0,05$). Однако ретракция не происходила полностью у 26,7% больных в каждой группе.

Со стороны плазменного гемостаза у больных геморрагическими ТП и ТП ПМ отмечались сдвиги, которые также можно рассматривать как компенсаторные: ускорение АПТВ и уменьшение тромбинового времени ($p < 0,05$).

Однако у больных с изолированным течением ТП, в отличие от ТП ПМ, гиперкоагуляционные сдвиги имелись и в системе фибринолиза, а именно замедление последнего ($p < 0,05$). Иными словами, при ТП ПМ фибринолиз происходил активнее, и общий коагуляционный потенциал в данной группе был ниже ($p < 0,05$).

После стационарного лечения у пациентов обеих групп отмечалось ускорение УИА-агрегации и увеличение высвобождения ТФ3 ($p < 0,05$). Но у страдающих ТП ПМ указанные показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза оставались хуже таковых у пациентов с изолированным течением ТП ($p < 0,05$). При изолированном течении ТП отмечалось ускорение фибринолиза ($p < 0,05$).

Суммируя изложенное выше, можно выделить следующие особенности ТП ПМ:

- наблюдались преимущественно у женщин;
- возникали в зрелом возрасте;
- сезонных колебаний обострения процесса не было, но осенью число госпитализированных выше, чем с изолированным течением ТП;
- ремиссия наступала медленнее (увеличивались длительность рецидива и сроки купирования геморрагического синдрома);
- петехии и экхимозы были более распространенными;
- чаще возникала кровоточивость из разных источников, особенно слизистой оболочки полости носа и десен;
- характеризовались более низким содержанием эритроцитов в периферической крови и гемоглобина;
- в периоде обострения сопровождалась повышением СОЭ.

Выраженность геморрагического синдрома в период обострения ТП ПМ была связана с более существенными гипокоагуляционными сдвигами гемостаза, чем при изолированном течении заболевания. Свидетельством этого являются:

- более значительные нарушения функций тромбоцитов (снижение агрегационных свойств, угнетение высвобождения ТФ3);
- большая активность фибринолиза.

В период ремиссии сохранялись худшие показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (агрегации с УИА и реакции высвобождения ТФ3), а со стороны плазменного звена существенных различий не стало.

Заключение

Итак, проведенное исследование выявило определенные закономерности течения геморрагических гемостазиопатий (тромбоцитопений и тромбоцитопатий) в сочетании с полиморбидностью. Заболевания чаще возникали у женщин зрелого и пожилого возраста. Геморрагический синдром был более распространенным, труднее купируемым современными лекарственными средствами. Обострение процесса происходило преимущественно в холодное время года (осенью, зимой, ранней весной) и сопровождалось повышением СОЭ.

Изменения свертывающей системы крови при гемостазиопатиях на фоне полиморбидности характеризовались более существенными гипокоагуляционными сдвигами гемостаза, в основном сосудисто-тромбоцитарного звена (снижение агрегационных и ретрактивных свойств пластинок, угнетение высвобождения ТФ3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
2. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: «Нью-мед-АО», 1999. — 217 с.
3. Белова И.И. Разработка скрининга для выявления геморрагических диатезов и железодефицитных анемий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.И. Белова; Алтайский гос. мед. университет. — Барнаул, 2004. — 26 с.
4. Гембицкий Е.В. Военно-полевая терапия / Е.В. Гембицкий, Ф.И. Комаров. — М.: Медицина, 1983. — 256 с.
5. Гутнова С.К. Влияние лазерной терапии на некоторые показатели гемостаза и иммунную систему больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / С.К. Гутнова; Северо-Осет. гос. мед. академия. — Владикавказ, 2003. — 23 с.
6. Дорошенко Л.А. Диагностика, лечение и диспансеризация детей, страдающих кровоточивостью,

в условиях поликлиники: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Л.А. Дорошенко. — Новосибирск, 1989. — 159 с.

7. Ермолаева Т.А. Программа дифференциальной диагностики тромбоцитопатий / Т.А. Ермолаева // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — Т. 42, № 4. — С. 33 — 36.

8. Зорина Е.В. Синдром взаимного отягощения в клинике внутренних болезней: ишемическая болезнь сердца в сочетании с посттромбофлебитической болезнью глубоких вен нижних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Е.В. Зорина. — Самара, 2003. — 185 с.

9. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии / Е.П. Иванов. — Минск, 1991. — 302 с.

10. Карелин А.Ф. Особенности течения и лечения рефрактерной иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / А.Ф. Карелин. — Воронеж, 2000. — 129 с.

11. Куртов И.В. Изменения клинко-иммунологических и гемостазиологических показателей в отдаленном периоде при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре / И.В. Куртов, Р.К. Хайретдинов // Вопросы теоретической и практической медицины: Тезисы докладов XXXIV научно-практической конференции врачей Ульяновской области. — Ульяновск, 1999. — С. 443 — 445.

12. Лазебник Л.Б. Генез полиморбидности / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Клинич. геронтология. — 2001. — № 1 — 2. — С. 3 — 5.

13. Мовчан Е.А. Роль системы гемостаза в прогрессировании острого гломерулонефрита / Е.А. Мовчан, Н.Л. Тов, С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова // Тер. архив. — 2001. — № 6. — С. 40 — 43.

14. Паршина С.С. Возможности электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в коррекции функционального состояния системы гемостаза у больных стенокардией / С.С. Паршина, В.Ф. Киричук, Т.В. Головачева // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2004. — № 2. — С. 55 — 62.

15. Романова С.Б. Оптимизация диагностики и лечения бронхиальной астмы с позиций клинической иммунологии и гемостаза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / С.Б. Романова. — Самара, 2002. — 178 с.

16. Россошанская С.И. Клиническое значение нарушений гемореологии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, 03.00.13 / С.И. Россошанская; Саратов. гос. мед. универ. — Саратов, 2005. — 24 с.

17. Суворова А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани: Дис. ... докт. мед. наук / А.В. Суворова. — Барнаул, 2000. — 213

18. Углов Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Ко-

тельников, М.В. Углова. — Самара, 1994. — 66 с.

19. Цымбал И.Н. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей / И.Н. Цымбал // Лечащий врач. — 2000. — № 2. — С. 38 — 42.

20. Шибанова Н.Н. Особенности системы гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Н.Н. Шибанова. — Самара, 2004. — 137 с.

21. Blanchette V.S. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adult / V.S. Blanchette, J. Freedman, B. Garvey // Semin Haematol. — 1998. — Vol. 35. — № 1. — P. 36 — 51.

22. Bussel J.B. Do the Acute Platelet Responses of Patients With Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) to IV Anti-D and to IV Gammaglobulin Predict Response to Subsequent Splenectomy? / J.B. Bussel, C.P. Kaufmann, R.E. Ware, B.M.R. Woloski // Am. J. of Hemat. — 2001. — Vol. 67. — P. 27 — 33.

23. Ghobrial M.W. Immune Thrombocytopenia: A Rare Presenting Manifestation of Tuberculosis / M.W. Ghobrial, M.A. Albornoz // Am. J. of Hemat. — 2001. — Vol. 67. — P. 139 — 143.

24. Rumsfeld J.S. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass heart surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures and Outcomes of Care in Cardiac Surgery / J.S. Rumsfeld, S. McWhinney, M. McCarthy et al. // JAMA. — 1999. — № 281 (14). — P. 1298 — 1303.

Kudinova N.A.

HEMOSTASIOPATIAS WITH INTERNAL DISEASES: CLINICAL AND LABORATORY SPECIALTIES

Were examined 110 patients with hemostasiopatias. In 54,5% (60 cases) were different internal diseases. Hemostasiopatias in combination with different internal diseases frequently developed in ripe women. Activation of process were attended with elevation ESR. Manifestation of hemorrhagic syndrome were tied with more significant hypocoagulation displacements of hemostasis, essential in vessel-thrombocyte link.

П.А. Ильиных, Л.П. Ларионов, Н.Н. Семенова
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО
ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «ПРЕБИОСТИМ»**

Уральская государственная медицинская академия,
Уральская государственная сельскохозяйственная академия, г. Екатеринбург

Создание высокопродуктивного животноводства является огромным достижением науки и практики двадцатого столетия. При этом высокая продуктивность животных сопряжена с высокой интенсивностью течения обменных процессов в их организме и напряженной функциональной деятельностью всех органов и систем [12].

Интенсивная эксплуатация высокопродуктивных коров и многочисленные стрессы, как правило, сопровождаются функциональными расстройствами системы органов размножения и их высокой заболеваемостью во время беременности, родов и в послеродовом периоде. По данным ряда авторов, акушерская патология принимает массовый характер и сопровождается снижением воспроизводительной функции. Родовые и послеродовые осложнения у коров снижают их оплодотворяемость, увеличивают продолжительность бесплодия, уменьшают выход приплода [5]. Во время беременности и в послеродовой период организм животных испытывает как общий, так и локальный иммунодефицит (находится в состоянии физиологически пониженной резистентности), обуславливающий повышенную его чувствительность к действию бактериальных и вирусных агентов и создающий объективные предпосылки для активизации жизнедеятельности резистентной микрофлоры [6].

Вместе с тем терапевтическая активность многих лекарственных препаратов (антибиотиков и других антимикробных средств) при длительном их применении снижается с параллельным ослаблением иммунной системы организма. В большинстве случаев антибиотик подавляет размножение возбудителя заболевания, но конечная его элиминация из организма является результатом деятельности факторов иммунитета. Вот почему на фоне подавленной иммунореактивности действие антибиотиков, а также других химиотерапевтических средств будет неэффективным или малоэффективным [11]. Очевидно, что оптимальный клинический эффект может быть достигнут только при наличии синергизма в действии защитных

сил организма и антимикробных лекарственных средств. В связи с этим в настоящее время резко возрос интерес к препаратам, воздействующим на иммунитет.

Помимо препаратов и средств иммуносупрессирующего типа в арсенале лечебных средств важно иметь широкий спектр препаратов, стимулирующих реакции иммунитета. Р.В. Петров и соавт. сформулировали принципиально новые подходы к проблеме иммунодепрессии и иммуностимуляции. В соответствии с разработанными положениями «идеальными» иммуномодуляторами являются те, которые содействуют функциональной активности иммунокомпетентных клеток — миграции, пролиферации, дифференцировке, кооперации (иммуностимуляция) или ее блокируют (иммунодепрессия) [4]. В создании новых иммуномодуляторов наиболее важен принцип специфичности их действия с определением точек приложения.

В последние годы все большее развитие получают исследования, направленные на выделение из различных трав, семян, морских водорослей, грибов и др. биологически активных субстанций, характеризующихся иммуномоделирующим действием, и создание на их основе фармакологических иммуномоделирующих препаратов.

Плацента и другие провизорные органы плода включают ткани, различные по генетической, тканевой принадлежности, антигенной структуре и гистобластическим свойствам. Морфофункциональные особенности и химический состав тканей плаценты, внеплацентарных оболочек и околоплодных вод изучены достаточно полно у всех видов животных, как в динамике беременности, так и в конце гестационного периода.

В настоящее время установлено, что особенностью состава и биологического действия тканевых препаратов является наличие пептидов и свободных нуклеотидов, потенциально способных стимулировать общую резистентность организма животных. В настоящее время в литературе есть много указаний на то, что активность хемотаксиса в плацентах (эффект привлечения гранулоцитов)

является важным условием для физиологического отделения последа. Одно из объяснений причин и регуляции активности хемотаксиса полиморфноядерных нуклеотидов дает М. Hoedemaker et al. [16, 17, 18]. Автор считает, что повышение активности хемотаксиса лейкоцитов, вызываемое тканевым экстрактом из котиленонов, связано с субстанцией, выделяемой плодной частью плаценты. В связи с этим, по нашему мнению, применение препаратов из плаценты для коррекции фетоплацентарной недостаточности, а следовательно, и для профилактики акушерской патологии у крупного рогатого скота, является более обоснованным, так как не исключает и специфическое действие данных препаратов.

Богатый химический состав околоплодных вод, плаценты, оболочек плода давно используется для получения тканевых препаратов. Широко плаценту используют для приготовления тканевых препаратов по В.П. Филатову: взвесь плаценты, экстракт плаценты, амниоцен. Тканевые препараты, изготовленные по методу академика В.П. Филатова, являются наиболее эффективными и дешевыми иммуномодуляторами. Недостатками указанных биостимуляторов является то, что они изготавливаются из плаценты человека, что не может удовлетворить ветеринарную практику. Кроме того, имеющиеся препараты содержат ядовитые вещества (хлор, формалин, мочевины и др.).

В связи с этим до настоящего времени актуальным остается изучение особенностей и механизма действия иммуномодуляторов из плаценты крупного рогатого скота [1].

С 1959 года в ветеринарной акушерской практике используется биостимульгин, предложенный В.П. Савинцевым, который готовят из последов здоровых коров после рождения телят. Послед помещают в холодильник, затем пропускают через мясорубку и заливают физиологическим раствором из расчета 5 литров на 1 кг фарша. Полученную массу перемешивают и помещают в холодильник для экстрагирования. Через сутки массу процеживают, фильтрат кипятят 9 — 10 минут. Оставшуюся взвесь центрифугируют, надосадочную жидкость отделяют, расфасовывают и стерилизуют [13].

Биостимульгин, полученный по такому способу, применяют при эндометритах, вагинитах, сальпингитах, при задержании последа, для стимулирования стадии возбуждения полового цикла у коров, телок и свиноматок, не приходящих в охоту. Однократная доза применения препарата 30 мл.

Недостатками этого способа получения биостимульгина является длительностью процесса и то, что ткань последа с плацентой при переработке подвергается механическому измельчению на мясорубке, при этом сырье контактирует с металлом

и может окисляться, вследствие чего возможно снижение активности препарата. Кроме того, технология приготовления включает много операций и связана с большим отходом сырья, а при применении такого биостимульгина рекомендуется использовать высокие дозы препарата (30 мл).

Известен также «Способ получения биостимулятора из плаценты коров» [14], при котором отделение жидкой составляющей из плаценты производят путем обработки микроволновым излучением с частотой (2450 ± 50) МГц при нагреве сырья не выше 60°C циклами по 15 — 20 мин. Жидкая составляющая отделяется самотеком, выделяющуюся за цикл жидкую составляющую сливают, объединяют и используют все слитые фракции. В качестве разбавляющей среды для отделенной жидкой фазы из плаценты используют 0,9%-ный раствор натрия хлорида при соотношении с жидкой фазой 1:4 — 1:5 по массе. Препарат, названный «Биостимульгин-СВЧ», используют для профилактики задержания последа и лечения послеродовой патологии у коров в дозе 20 мл за 10 — 15 дней до отела и вторично в течение 12 часов после отела [15].

При высоком качестве получаемого по СВЧ технологии «Биостимульгина-СВЧ» и хороших результатов при его применении ограничением производства биостимуляторов из плаценты коров является некоторая дефицитность сырья и сложность сбора последов при отелах коров, проходящих часто в ночное время. Послед считают вторичным продуктом отела и в процессе его подбора возможно загрязнение в условиях родильного отделения фермы, что затрудняет дальнейшую переработку и может снижать качество сырья и выход препарата. Кроме того, первичная обработка в условиях фермы и доставка последа для переработки должны производиться оперативно, что в условиях сельской местности не всегда возможно, а это сдерживает производство ценных и нужных в животноводстве биостимулирующих препаратов из плаценты коров.

По технологии получения нового биостимулятора, условно названного «Пребиостим», препарат готовили в лабораторных условиях на базе производственного отдела Свердловской областной ветеринарной лаборатории. За основу приготовления препарата «Пребиостим» взята технология изготовления «Биостимульгина-СВЧ» (патент на изобретение РФ № 2138273 «Способ получения биостимулятора из плаценты коров»).

Новым оригинальным сырьем для изготовления биостимулятора «Пребиостим» служат плодные оболочки 4 — 5-месячных плодов крупного рогатого скота, не имеющие патологических изменений тканей, полученные от здоровых, прошедших ветеринарный контроль животных на Екатеринбургском мясокомбинате.

Целью работы было изучение иммуотропных свойств нового препарата «Пребиостим», полученного из плаценты коров. Для реализации указанной цели были поставлены следующие задачи: изучение влияния препарата «Пребиостим» на антителообразование, повышенную чувствительность замедленного типа и ряд показателей состояния полисегментарных лейкоцитов.

Материалы и методы

Первичный гуморальный иммунный ответ оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей иммунизированных эритроцитами барана (ЭБ), методом Jerne N., Nordin A. (1963) в модификации Gunningham H.S. (1965). ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили внутрибрюшинно в объеме 0,5 мл изотонического раствора NaCl мышам массой 20 г. На пятые сутки животных декапитировали. Селезенку гомогенизировали в 10 мл раствора Хенкса (ГУП «Иммунопрепарат», г. Уфа). Суспензию пропускали через 4-слойный капроновый фильтр. В камере Горяева подсчитывали количество спленоцитов и рассчитывали их число на всю селезенку. Смесь для заполнения камер готовили путем добавления к 0,6 мл раствора Хенкса 0,1 мл взвеси спленоцитов и 0,2 мл комплемента морской свинки (разведение 1:5). После инкубации подсчитывали число зон гемолиза. Количество АОК рассчитывали как во всей селезенке, так и на миллион спленоцитов. Эритроциты барана вводили внутрибрюшинно одновременно с первым введением «Пребиостима» в дозе 0,3 мл на 20 г массы мышей (0 день). На 5-е сутки, спустя 24 часа после последнего введения препарата, проводили тестирование: определение количества антителообразующих клеток (АОК) путем подсчета числа зон гемолиза. Количество АОК рассчитывали как во всей селезенке, так и на миллион спленоцитов.

Для характеристики влияния препарата на клеточные иммунные реакции использовали феномен повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ) к эритроцитам барана, по методу Bloksma N. (1979). ПЧЗТ воспроизводили у мышей-самцов путем однократной иммунизации 0,25% раствором отмытых физиологическим раствором NaCl ЭБ. Разведение проводили в изотоническом растворе NaCl и вводили подкожно по 0,5 мл на мыш (сенсibilизация). На 5-е сутки после сенсibilизации в подошву левой лапы под апоневроз вводили 20% раствор отмытых ЭБ по 0,05 мл на мыш. Индекс ПЧЗТ оценивали по приросту массы левой лапы по отношению к контралатеральной, через 24 часа после введения разрешающей дозы антигена. Взвешивание ампутированных лапок проводили на торсионных весах с точностью ± 1 мг. При изучении влияния «Пребиостима» на ПЧЗТ к эритроцитам барана у мышей препарат вводили

подкожно двукратно (0; +1 день) в дозе 15 мл/кг массы. Иммунизацию проводили подкожным введением ЭБ (0 день) одновременно с первым введением препарата. На 5-е сутки субплантарно вводили разрешающую дозу ЭБ, через 24 часа проводили тестирование реакции ПЧЗТ.

Функциональное состояние полинуклеарных нейтрофилов периферической крови оценивали по способности поглощать стандартные микросферы латекса (Brock P.I. van den. et al., 1988 — 1989) и интенсивности кислородного метаболизма в тесте восстановления нитротетразолиевого синего (Шубич М.Г., Медникова В.Г., 1978, в модификации Нагоева Б.С., 1983). Лейкоконцентрат получали общепринятым способом из образцов крови, полученных пункцией ретроорбитального венозного синуса. Макрофаги выделяли адсорбцией из перитонеального экссудата. Оценку фагоцитарной активности проводили в реакциях с конечным объемом 0,08 мл при соотношении фагоцит-латекс 1:20. Поглотительную активность оценивали после 20 минут инкубации при 37°C в CO₂-инкубаторе микроскопически в мазках фиксированных спирт-формалиновой смесью и окрашенных по Романовскому-Гимзе. Исходя из количества поглощенных частиц латекса, вычисляли фагоцитарное число (ФЧ) — процент активных фагоцитов; показатель интенсивности фагоцитоза (ПИФ) — среднее количество поглощенных тест-частиц каждой участвующей в фагоцитозе клеткой.

Результаты НСТ-теста оценивали после 30 минутной инкубации суспензии фагоцитов с 0,1% раствором НСТ («Chemapol») морфологическим методом. В окрашенных 2% метиловым зеленым мазках определяли долю активных фагоцитов (содержащих гранулы восстановленного диформаза) и индекс активации, характеризующийся степенью активации в перераспределении на один фагоцит. Показатели вычисляли в интактных клетках (спонтанный НСТ), а также в суспензии фагоцитов в процессе фагоцитоза микросфер латекса (индуцированный НСТ-тест) и при воздействии БЦЖ. «Пребиостим» вводили подкожно, двукратно (0; +1 день) в дозе 15 мл/кг массы мышей, которая вызывает выраженную индукцию МОС. Через 24 часа после последнего введения оценивали

Таблица 1
Влияние «Пребиостима» на количество спленоцитов и АОК в селезенке мышей

Показатель	Контрольная группа n=17 M $\pm$ m	Опытная группа n=17 M $\pm$ m	P
Спленоциты, 10 ⁸	1,51 $\pm$ 0,16	1,64 $\pm$ 0,21	>0,1
Антителообразующие клетки	87306 $\pm$ 9301	63392 $\pm$ 9215	>0,1

Таблица 2

Влияние «Пребиостима» на показатели поглотительной активности нейтрофилов периферической крови

Показатель	Контрольная группа n=7 M±m	Опытная группа n=8 M±m	P
Фагоцитарное число	5,14±0,68	8,88±1,47	<0,05
Показатель интенсивности фагоцитоза	1,87±0,19	2,05±0,14	>0,1

функциональное состояние фагоцитов по способности поглощать стандартные микросферы латекса и интенсивности кислородозависимого метаболизма по тесту восстановления нитротетразолиевого синего (НСТ-тест) [3, 8, 9].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показывают, что введение «Пребиостима» приводило к статистически достоверному, но небольшому снижению количества антителообразующих клеток в пересчете на 10^6 ядродержащих клеток селезенки.

Общее количество АОК во всей селезенке не существенно уменьшалось. Препарат не влияет на число спленоцитов в селезенке, что свидетельствует об отсутствии у него цитотоксического действия (табл. 1).

Таким образом, изучаемый препарат умеренно супрессирует индукцию первичного гуморального иммунного ответа у мышей на эритроциты барана.

Исследование влияния «Пребиостима» на повышенную чувствительность замедленного типа представляет большой интерес, потому что сведения о действии препаратов из плаценты на клеточный вариант иммунного ответа малочисленны, разрознены и противоречивы.

Выраженность контактной гиперчувствительности к ЭБ при введении «Пребиостима» не изменялась и была сравнима с контрольными значениями, что позволяет заключить, что препарат не влияет на экспрессию повышенной чувствительности замедленного типа к эритроцитам барана.

Важным является и изучение влияния «Пребиостима» на функциональную активность фагоцитов, поскольку экспериментальные данные о влиянии активации МОС на их активность весьма отрывочны и противоречивы. Нами исследовано влияние «Пребиостима» на фагоцитоз и оксидантный метаболизм нейтрофилов периферической крови.

В качестве объекта фагоцитоза выбрали полистироловые частицы, поглощение которых не зависит от сывороточных опсоинов. Они же были использованы (наряду с БЦЖ) для индукции НСТ-теста, что позволило проанализировать в условиях одного эксперимента, сопровождаются ли изме-

Таблица 3

Влияние «Пребиостима» на индуцированный оксидантный метаболизм нейтрофилов в % НСТ-положительных клеток

Показатель	Контрольная группа M±m n=7	Опытная группа M±m n=8	P
Индукция латексом	6,63±0,49	11,22±1,17	<0,05
Индукция БЦЖ	15,0±1,62	19,25±3,71	>0,1

нения поглотительной активности синхронными сдвигами наработки антиоксидантов в индуцированном НСТ-тесте, отражающем в основном функциональные резервы клеток.

Полученные результаты показывают, что влияние «Пребиостима» на нейтрофилы оказалось сложным. Суммарная поглотительная активность нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитарный индекс), как и количество фагоцитирующих клеток (фагоцитарное число), существенно увеличивались, показатель же интенсивности фагоцитоза оставался на уровне контрольных значений (табл. 2).

Параллельно повышению показателей фагоцитоза росла и напряженность оксидантного метаболизма как в условиях индукции микросферами латекса, так и при использовании в качестве стимулятора «респираторного взрыва» БЦЖ (табл. 3).

Таким образом, «Пребиостим» вызывает отчетливую активацию поглотительной функции нейтрофильных гранулоцитов и стимуляцию их индуцированного оксидантного метаболизма.

Полученные результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что препарат «Пребиостим» не обладает цитотоксическим действием, умеренно супрессирует индукцию первичного гуморального иммунного ответа, не влияет на экспрессию ПЧЗТ и вызывает отчетливую активацию фагоцитоза нейтрофилов и стимуляцию их индуцированного оксидантного метаболизма. Это позволяет сделать заключение о перспективности его использования в ветеринарной практике в качестве иммуномодулятора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев В.И. Биологическая активность препаратов из плаценты / В.И. Беляев, А.Г. Нежданов, К.А. Лободин и др. // Ветеринария. — 2002. — № 5. — С. 33 — 36.
2. Востроилова Г.А. Антиоксидантные свойства тканевых препаратов из плаценты, полученных методом криогенной сублимации / Г.А. Востроилова, И.Е. Шабанов // Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных. — Мат. междунар. науч.-практ. конференции. — Воронеж, 2004. — С. 334.

3. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая; под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

4. *Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 132 — 137.

5. *Нежданов А.Г., Дашукаева К.Г.* // Ветеринария. — 1999. — № 7. — С. 6 — 11.

6. *Нежданов А.Г., Мисайлов В.Д., Шахов А.Г.* Болезни органов размножения у коров и проблемы их диагностики, терапии и профилактики: материалы международной науч.-практ. конф. Воронеж, 2005 г. — Воронеж, 2005. — С. 8 — 11.

7. *Нежданов А.Г.* Болезни органов размножения у коров и проблемы их диагностики, терапии и профилактики / А.Г. Нежданов, В.Д. Мисайлов, А.Г. Шахов // Болезни органов размножения у коров и проблемы их диагностики, терапии и профилактики. — Мат. междунар. науч.-практ. конференции. — Воронеж, 2005. — С. 8.

8. *Петров Р.В.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии/ Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 1994. — № 6. — С. 6 — 9.

9. *Смирнов П.Н.* Оценка естественной резистентности крупного рогатого скота и овец: Методические рекомендации / П.Н. Смирнов. — Новосибирск, 1989. — 20 с.

10. *Воронин, Е.С.* Иммунология / Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых, Д.А. Дервишов; под ред. Е. С. Воронина. — М.: Колос-Пресс, 2002. — 408 с.

11. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4 — 7.

12. *Шахов А.Г., Бузлума В.С., Самохин В.Т. и др.* Эколого-адаптационная стратегия защиты здоровья и продуктивности животных в современных условиях. — Воронеж, 2001. — 20 с.

13. Справочник. Ветеринарные препараты. — М.: Колос, 1981. С. 404.

14. Патент РФ №2138273, А61К35/50, опубл. 27.09.99. Бюл. № 27.

15. Патент РФ № 2178705, А61К35/50, опубл. 27.01.2002. Бюл. № 3

16. *Hoedermaker M., Lund L.A., Wagner W.W.* Influence of arachidonic acid metabolites and steroids on function of bovine polymorphonuclear neutrophils // Am. J. vet. Res. — 1992. — № 53. — P. 1534 — 1539.

17. *Hoedermaker M., Lund L.A., Wagner W.W.* Function of neutrophils and chemoattractant properties of fetal placental tissue during the last month of pregnancy in cows // Am. J. vet. Res. — 1992. — № 53. — P. 1524 — 1529.

18. *Hoedermaker M., Lund L.A., Wagner W.W.*

Influence of conditioned media from bovine foetal placental tissue cultures on function of bovine neutrophils // Am. J. vet. Res. — 1992. — № 53. — P. 1530 — 1533.

*Ilyin P.A., Larionov L.P.,
Semenova N.N.*

EXPERIMENTAL MEASUREMENT OF IMMUNOTROPIC PREPARATION'S EFFECTS OF «PREBIOSTIM»

Thus «Prebiostim» stimulates the intelligible activation of absorbing function of neutrophilic granulocytes and stimulation of their oxidant metabolism.

These results of experimental research showed that the medication «Prebiostim» doesn't have any cytotoxic action. It gently suppresses the induction of primary humoral immune reply, has no influence on expression of PCHZT, produces the phagocytosis' intelligible activation of neutrophils and stimulates their induced oxidant metabolism.

That let us make a conclusion of its using availability in a veterinary practice as an immunomodulator.

В.А. Лукаш, В.Н. Мещанинов

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Актуальность проблемы

Старение — это разрушительный процесс, который развивается из-за нарастающего с возрастом повреждения организма внешними и внутренними факторами. Оно заключается в изменении обмена веществ, недостаточности физиологических функций, гибели клеток, ограничению приспособительных возможностей организма, снижению его надежности, развитию возрастной патологии, увеличению вероятности смерти [8].

Свободно-радикальная гипотеза [17] пользуется в последнее время, наряду с генетической, наибольшей популярностью. Согласно данной гипотезе, одной из важных систем организма, с которой в настоящее время связывают процессы старения, является антиоксидантная система [АОС] и процессы липопероксидации [ПОЛ]. Однако, если в здоровом молодом организме система «ПОЛ — АОС» полностью сбалансирована и функционирует по принципу обратной связи, то в пожилом возрасте возникает ее дисбаланс. Многие исследователи сходятся во мнении, что одной из главных причин старения является постепенное изменение соотношения прооксидантных и антиоксидантных систем в организме, а основной виновник этого — митохондриальная дыхательная цепь, участвующая в энергетическом обеспечении клеток и по совместительству продуцирующая основное количество реакционно-способных радикалов [4, 6, 7, 11, 10, 14].

Репаративная регенерация в клинике тесно связана с патологическими процессами и, как правило, сопровождается усилением ПОЛ и (или) снижением АОЗ. Кроме того, известна обратная взаимная зависимость скорости репаративной регенерации и развития процессов старения. Репаративную регенерацию удобно рассматривать на примере такого органа, как печень, где также высок уровень окислительных процессов, что удобно при изучении ПОЛ и АОЗ.

Было показано, что способность печени к регенерации с возрастом не снижается, а происходит смена стратегии сохранения гомеостаза в организме. У молодых животных — пролиферативная стратегия

(т.е. преобладание процессов пролиферации над процессами усиления метаболизма). У старых животных — стратегия интенсификации метаболизма (т.е. преобладания процессов ускорения метаболизма над пролиферативными процессами). При выборе такой стратегии наблюдается большая активность энергетических систем старых животных на ранних этапах регенерации [2]. Одним из следствий интенсификации метаболизма в регенерирующей печени у старых животных может стать высокий уровень перекисного окисления липидов.

Высокая устойчивость к оксидативному стрессу выступает в роли одного из факторов, предопределяющих уникальное свойство этого органа сохранять высокую функциональную активность вплоть до позднего онтогенеза [23, 12].

Особый интерес в этом отношении представляет исследование органелл клеточных фракций, например — митохондрий. Митохондрии выбраны не случайно, так как участие их в механизмах старения организма можно рассматривать как минимум в трех аспектах. Митохондрии как источники свободных радикалов [16, 17], как индуктор апоптоза [22] и как мишень мутационных изменений митохондриального генома продуктами СРО [19].

Во всех трех случаях центральным звеном выступает перекисное окисление липидов, что обуславливает наш интерес именно к показателям ПОЛ в эксперименте. Согласно современным представлениям, изменения в митохондриях играют одну из ключевых ролей в старении клеток [13]. Характерный признак старения клетки — изменение митохондрий: просветление матрикса, расширение межкristных промежутков, набухание, повреждение их внутренней и наружной мембраны. В процессе онтогенеза в клетках изменяется как морфология и относительное количество митохондрий, так и их качество, определяемое прежде всего их способностью осуществлять функцию преобразования энергии. Дисбаланс в генерации активных форм кислорода и энергетическом метаболизме может становиться и причиной, и следствием старения [21].

Первичными мишенями действия повреждающих агентов служат мембранные структуры клетки, в которых могут подвергаться разрушению липидный бислой, рецепторы, белковые переносчики ионов и молекул, ионные каналы, а также встроенные в мембраны ферменты, включая ионные насосы. Увеличение проницаемости мембран и подавление работы ионных насосов, непосредственно вызванные действием повреждающих факторов (токсические соединения, свободные радикалы и продукты липидной перекисидации, недостаток АТФ и т.д.) приводят к увеличению концентрации натрия и кальция в цитоплазме. Последнее сопровождается дисбалансом внутриклеточных сигнальных систем и активацией ряда ферментов, включая некоторые протеазы, эндонуклеазы и фосфолипазу A_2 . Гидролиз фосфолипидов мембран фосфолипазой приводит к дальнейшему нарушению барьерных свойств липидного бислоя, что вызывает еще больший рост уровня кальция в цитоплазме, набухание митохондрий и еще большее их повреждение [1]. Все это заканчивается гибелью митохондрий, а затем и клетки.

Первичным повреждающим агентом может являться перекисное окисление липидов, и деятельность фосфолипазы рассматривается как основное разрушительное следствие. Столь же отрицательной роль активной фосфолипазы будет, вероятно, и при регенераторных процессах, когда только что синтезированные мембраны новых органелл клетки будут подвергаться ее разрушительному действию.

В то же время известно, что гидролиз окисленных фосфолипидов под действием фосфолипазы A_2 происходит значительно быстрее, чем в случае неокисленных молекул [5]. Фермент выборочно удаляет из субстратной среды уже окисленные молекулы, способные инициировать процессы ПОЛ. Таким образом, фосфолипаза A_2 выполняет роль антиоксиданта, препятствуя развитию процессов ПОЛ. Ее значение для клетки не однозначно, и ее влияние на метаболизм фосфолипидов, особенно в процессах регенерации, требует изучения.

В настоящее время активно изучаются нарушения клеточного обмена при заболеваниях человека. Поэтому актуальность приобретают исследования регуляции ключевых процессов, происходящих в митохондриях. Установлено, активация и торможение митохондриальных функций могут производиться напрямую адреналином и ацетилхолином. Доказано, что адреналин избирательно активирует окисление сукцината и притормаживает окисление кетоглутарата, а ацетилхолин оказывает противоположный эффект. Активность митохондрий в организме регулируется пульсациями уровня этих медиаторов в крови. После релаксации митохондрии пробуждаются к активности импульсом адреналина. Исследования с использованием адrenoблокато-

ров показало предотвращение изменения параметров клеточного энергообмена при иммобилизационном стрессе [3]. Действие адреналина приводит к активации катаболизма углеводов и липидов, т. е. увеличивает количество энергетических субстратов. Таким образом стимулируется клеточный обмен в целом. Решающим сигналом к торможению митохондрий является, по-видимому, устранение адреналина моноаминоксидазой и выделение ацетилхолина, который, активируя окисление кетоглутарата, дополнительно тормозит окисление сукцината [18]. Получены данные о стимуляции процессов пролиферации в регенерирующей печени при воздействии адреналином [10].

Сказанное выше требует нашего внимания к ацетилхолину и адреналину как к регуляторам внутриклеточного обмена, способным повлиять и на процессы регенерации, и на процессы ПОЛ.

Цель исследований

Определить возрастные особенности воздействия адреналина и ацетилхолина на ПОЛ, АОЗ и фосфолипидный обмен субклеточных фракций печени при стрессе и в условиях индуцированной регенерации.

Экспериментальные исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар зрелого (8 — 10 месяцев, массой 200 — 250 г) и старого (20 — 22 месяца, массой 400 — 500 г) возрастов. Использование нами в эксперименте крыс с возрастом в 20 — 22 месяца в качестве старых основывалось на рекомендациях Мещанинова В.Н.

Материалы и методы

Эксперименты проводили в две серии на 40 старых и 50 зрелых белых крысах-самцах в каждой из серий. В первой серии эксперимент проводился без предвоздействия нейрометаболитов. Животные обеих возрастных категорий были поделены на четыре группы: контрольную и три опытные. Животные опытных групп подвергались либо стрессу, либо двутретьней гепатэктомии по Стоксу, либо стрессу на фоне регенерации после гепатэктомии. В последнем случае животные подвергались стрессорному воздействию спустя 60 часов после проведения гепатэктомии. Через 84 часа после гепатэктомии либо через 12 часов после стресса животные умерщвлялись декапитацией.

Во второй серии эксперимента животные обеих возрастных категорий также были поделены на контрольную и две опытные группы. Животные контрольной группы подвергались двутретьней гепатэктомии и через 60 часов иммобилизационному стрессу. Спустя 12 ч после окончания стрессорного воздействия крыс умерщвляли декапитацией. Животные опытных групп подвергались тем же воздействиям, но перед гепатэктомией в течение

трех дней им проводились инъекции одним из двух выбранных нами нейрометаболитов: адреналином или ацетилхолином. Для чистоты эксперимента животным контрольной группы в течение трех дней перед гепатэктомией проводили инъекции физ. раствором.

Печень животных гомогенизировали в сахарозном буфере (рН 7,2). Все манипуляции с печенью производили на холоде (на льду при температуре от 0 до +4 °С).

В исследованиях использовались три субклеточные фракции, содержащие соответственно ядра и остатки клеточных мембран в первой, митохондрии во второй и малоплотные цитоплазматические включения в третьей.

Переокисление липидов (ПОЛ) субклеточных фракций печени оценивали по нескольким методам. Проводили измерение индуцированного хемилюминесцентного свечения в пробах (ХЛ), содержание молекулярного диальдегида (МДА) и содержание гидроперекисей липидов (Гп). Для оценки АОС проводилось исследование активности антиокислительных ферментов — каталазы и пероксидазы. Для комплексной оценки состояния процессов ПОЛ и АОЗ в субклеточных фракциях регенерирующей печени в условиях стресса при предвоздействии нейрометаболитами, и на основе предложенного С.Н. Нагорневым с соавт. (1996) коэффициент антиокислительной защиты (КАОЗ), во второй серии экспериментов нами был введен коэффициент переокисления липидов (КПОЛ) и подобный коэффициент: КАОЗ в несколько упрощенном виде.

Оценить значение переокисления для вновь образующихся мембран субклеточных органелл регенерирующего органа невозможно без оценки фосфолипидного обмена в этих мембранах. Участие процессов ПОЛ в регуляции формирования мембраны уже доказано [15, 20]. В нашей работе мы проводили измерение содержания в субклеточных фракциях фосфолипидов и измерение активности фосфолипазы A_2 , как основных показателей фосфолипидного обмена.

Результаты и их обсуждение

В условиях стресса у старых животных наблюдается повышение процессов ПОЛ в митохондриальной и в постмитохондриальной фракции (на 20% и 2%, соответственно, при $P < 0,05$) на фоне отсутствия достоверных изменений антиокислительной активности, в то время как у зрелых животных через 12 часов после стресса наблюдается повышение АОЗ в митохондриальной фракции на фоне неизменности уровня процессов ПОЛ. Таким образом, старые животные более подвержены процессам ПОЛ при стрессе, и наиболее уязвимыми оказываются митохондриальная фракция и фракция ПМС.

Возрастной особенностью фосфолипидного обме-

на при стрессе у старых животных можно назвать деструкцию фосфолипидсодержащих структур фракции ПМС при стрессе при активном их синтезе в митохондриальной и ядерной фракциях, в то время как у зрелых животных наблюдается только активное накопление фосфолипидсодержащих структур в постмитохондриальном супернатанте. Таким образом, у старых животных в ответ на стресс ярче выражены структурные внутриклеточные изменения, во всяком случае, изменения фосфолипидсодержащих структур — мембран клетки.

Дополнительно можно отметить особую роль фосфолипазы A_2 у старых животных. В условиях стресса на фоне активации процессов ПОЛ и бессилия АОЗ во фракции ПМС фосфолипаза A_2 (возрастает на 10% при $P < 0,05$) видится нам единственной причиной невысокого содержания конечных продуктов ПОЛ. У старых животных активность фосфолипазы A_2 становится дополнительным (а может быть, и основным) способом защиты от излишней активности процессов ПОЛ.

В условиях гепатэктомии снижение антиокислительной активности наблюдается у обеих возрастных групп, как и отсутствие достоверных изменений по содержанию фосфолипидов. Однако содержание продуктов ПОЛ достоверно ($P < 0,05$) повышается на 6% в митохондриальной фракции у зрелых животных. Таким образом, в условиях регенерации у зрелых животных колебания показателей ПОЛ больше, чем у старых. Можно предположить, даже в условиях гепатэктомии для старого организма наиболее важным оказывается не регенераторный процесс, а сохранение неизменности гомеостаза.

Активность фосфолипазы A_2 в митохондриальной фракции у зрелых животных в условиях гепатэктомии достоверно повышается, а у старых достоверно снижается. Можно предположить тенденцию к деструкции фосфолипидсодержащих структур в митохондриальной фракции в условиях пролиферативной активности у зрелых и попытку сохранения этих структур у старых животных. Таким образом, подтверждается предыдущий вывод о первоочередности сохранения гомеостаза у старых животных, возможно даже в ущерб регенераторным процессам.

При регенерации в условиях стресса снижение антиокислительной активности наблюдается во всех фракциях у старых животных (как и при регенерации без стресса), а у зрелых в митохондриальной и ядерной. Процессы ПОЛ у старых животных активнее и проявляются в митохондриальной и ядерной фракциях (возрастая на 16% и 6% соответственно), а у молодых только в митохондриальной (на 6%, все приведенные данные при $P < 0,05$). Таким образом, в условиях стресса регенерирующая печень более уязвима для процессов ПОЛ у старых животных, чем у молодых. Особенно в митохондриальной фракции.

Возрастной особенностью фосфолипидного обмена при регенерации в условиях стресса можно назвать вдвое большую деструкцию фосфолипидсодержащих структур митохондриальной фракции у старых животных. Можно сказать, что деструктивные последствия стресса при регенерации для старых животных вдвое сильнее, чем для зрелых.

При регенерации в условиях стресса при предвоздействии адреналином у старых животных наблюдается снижение содержания продуктов ПОЛ в митохондриальной фракции на 10% ($P < 0,01$), а у молодых повышение содержания продуктов ПОЛ в ядерной фракции на 11% ($P < 0,05$). Снижение ПОЛ у старых животных мы объясняем почти трехкратным повышением активности фосфолипаза A_2 в митохондриальной фракции (на 178% при $P < 0,01$). Таким образом, мы еще раз подтверждаем значение активности фосфолипаза A_2 для регуляции процессов ПОЛ у старых животных.

Небольшое повышение активности АОЗ у старых животных в условиях предвоздействия адреналином соответствуют резкому снижению АОЗ у старых животных при регенерации в условиях стресса без предвоздействия. Поскольку адреналин есть гормон стресса, мы считаем данное небольшое повышение АОЗ результатом привыкания и снижения чувствительности старого организма к гормону.

Повышение содержания фосфолипидов во всех субклеточных фракциях у старых животных (в митохондриальной на 17%, в цитозоле на 27%, а в ядерной на 65% при $P < 0,05$) при предвоздействии адреналином может свидетельствовать об активном образовании фосфолипидсодержащих структур и успешных регенераторных процессах. Наряду с вышесказанным, мы считаем этот факт достойным дальнейшего изучения для применения в конечном итоге в клинике при лечении пожилых больных.

При регенерации в условиях стресса при предвоздействии ацетилхолином можно отметить достоверное снижение КПОЛ в митохондриальной фракции и ПМС у животных обеих возрастных групп, но у молодых животных снижение КПОЛ почти вдвое больше. В отсутствии заметных увеличений КАОЗ в обеих фракциях и при наличии снижения активности фосфолипаза A_2 у животных обеих возрастных групп остается предположить антистрессовое релаксационное действие ацетилхолина на митохондрии. Тот факт, что на молодых животных действие ацетилхолина оказалось большим, можно считать очередным доказательством снижения чувствительности клетки к регуляторным сигналам с возрастом.

При предвоздействии ацетилхолином также заметно различие в стратегии метаболизма фосфолипидсодержащих структур субклеточных фракций. У зрелых животных наблюдается накопление резервов ПМС (содержание фосфолипидов повышается на 64% при $P < 0,001$), а у старых — деструкция

ПМС (содержание фосфолипидов снижается на 36% при $P < 0,001$) на фоне резкого повышения содержания фосфолипидов в ядерной фракции (на 72% при $P < 0,05$). Очевидно, здесь у старых животных усиливаются регенераторные процессы, а у зрелых — приспособление к стрессу.

Выводы

1. Старые животные более подвержены процессам ПОЛ при стрессе, и наиболее уязвимыми оказываются митохондриальная фракция и фракция ПМС.

2. У старых животных активность фосфолипазы A_2 становится дополнительным способом защиты от излишней активности процессов ПОЛ.

3. При регенерации в условиях стресса предвоздействие адреналина вызывает у старых животных привыкание и большую активацию регенераторных процессов.

4. Даже при предварительном воздействии ацетилхолин оказывает антистрессовое релаксационное действие на митохондрии и способствует снижению ПОЛ при регенерации в условиях стресса, особенно у молодых животных.

Таким образом, воздействие нейрометаболитов имеет четкие возрастные особенности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. [Текст]: Учебное пособие / А.Д. Адо, В.В. Новицкий // Томск: «Изд-во Томского университета», 2000. — 440 с.

2. Божков А.И. Снижается ли способность печени к регенерации с возрастом? Динамика функциональной активности митохондрий в процессе регенерации печени [Текст] / А.И. Божков, В.А. Малеев // Успехи геронтологии. — 2004. — Вып. 13. — С. 58 — 65.

3. Вишневский Е.Л. Показатели клеточного энергообмена при стрессе у лабораторных животных энерготропный эффект α_1 -адреноблокатора доксазозина. [Текст] / Е.Л. Вишневский, А.Е. Вишневский, Е.И. Шабельникова, О.Н. Сафронова, А.А. Древалъ и др. // Бюлл. эксп. биол. и медицины, 2004, Том 134, № 1. — С. 30 — 35.

4. Гродзинский В.Н. Надежность и старение биологических систем. [Текст] / В.Н. Гродзинский, В.П. Войтенко // Киев. Наукова Думка. 1987. — 200 с.

5. Кармалита Е.Г. Активность фосфолипазы A_2 в липосомах [Текст] / Е.Г. Кармалита, В.Ю. Серебров, С.В. Новицкий, Т.В. Новицкая // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2002. т. 134 № 9, — С. 40 — 45.

6. Климов М.Е. Взаимосвязь свободно-радикального окисления и биологического возраста при старении пациентов в условиях коррекции антиоксидантами. [Текст] / М.Е. Климов, С.В. Крашенинников // Актуальные вопросы внутренней медицины и стоматологии. ч. 1. СПб. — 1997. — С. 58 — 59.

7. Коркушко О.В. Значение изменения отдельных показателей внутрисосудистого гомеостаза в развитии циркуляторной гипоксии при старении. [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая // Успехи геронтологии. 2002, № 9, — С. 78 — 83.

8. Сорокин О.Г. Метод количественной оценки адаптационного состояния организма и возможности практического его использования [Текст] / О.Г. Сорокин, И.Б. Ушаков, Н.В. Щербинина, С.Н. Нагорнев // Валеология. — 1996. — № 2 — С. 38 — 41.

9. Финдлей Д. Биологические мембраны. Методы [Текст] / Д. Финдлей, У. Эванз Перевод с англ. (Барсуков Л.И., Верховская М.Л.) — М.: Мир, 1990 г. — 424 с.

10. Цвиренко С.В. Состояние регенераторных процессов тканей в условиях воздействия на организм экстремальных факторов [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16: / Сергей Васильевич Цвиренко — Екатеринбург, 1993. — 434 с.

11. Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. [Текст] / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов; — Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. — 220 с.

12. Anantharaju A., Feller A. // Gerontology. — 2002. — Vol. 48, № 6. — P. 343 — 353.

13. Cadenas E., Davies K.J.A. // Free Rad. Biol. Med. 2000. Vol. 29, № 3 — 4. P. 222 — 230

14. Cadenas E., Kelvin J.A.D. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. // Free Radical Biology and Medicine. 2000. — 29 (3 — 4). — P. 222 — 230.

15. Cavazzoni M., Baroi S., Baracca A. et al. The affect of aging and an oxidative stress on peroxide levels and the mitochondrial membrane potential in isolated rat hepatocytes // FEBS Lett. — 1999. — Vol. 36. — P. 53 — 56.

16. Culter R.G. Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species / R.G. Culter // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 621. — P. 1 — 28.

17. Harman D. Free-radical theory of aging: inverting the functional life span / D. Harman // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 717. — P. 1 — 15.

18. Kondrashova M.N., Dolida N.M. // FEBS Lett. 1988 Vol. 243, № 2. P. 153 — 155.

19. Kovalenko S.A., Kopsidas G., Kelso J. and Linnae A.W. Deltoid human muscle mtDNA is extensively rearranged in old age subjects // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 232. — P. 147 — 152.

20. Kowaltowski A.J., Vercesi A.E. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress // Free Radical Biol. Med. — 1999. — Vol. 26, № 3 — 4. — P. 463 — 471.

21. Nohl H., Staniek K., Gille L. // Exp. Gerontol. 1997. Vol. 32, № 4 — 5. P. 485 — 500.

22. Skulachev V.P. Cytochrome C in The apoptotic and antioxidant cascades // FEBS Lett. — 1998. — Vol. 423. — P. 275 — 280.

23. Schmucker D.L. // Gerontol. A: Biol. Sci. — 1998. — Vol. 53, № 5. — P. 315 — 320.

Lukash V.A., Meshaninov V.N.

AGE FEATURES OF NEUROMETABOLIC REGULATION OF FREE RADICAL LIPIDE OXIDATION AT LIVER REGENERATION UNDER STRESS

Age features of adrenaline and acetylcholine effect on products of lipid oxidation (PLO), antioxidant protection (AP) and phospholipin exchange of subcellular liver fractions under stress and induced regeneration were studied. Experiments were performed on Vistar line male rats of mature age (8 — 11 months, weight 200 — 250 g) and old age (20 — 22 months, weight 400 — 500 g). Induced regeneration was caused by two third liver hepatectomy. Neurometabolite Impact was performed during 3 days before the operation.

Content of PLO products, AP in subcellular liver fractions, phospholipin content and phospholipase A₂ activity were measured.

Phospholipase A₂ activity becomes an additional protective means from excessive activity of PLO processes in old rats. At regeneration under stress prior effect causes addiction and greater activation of regenerative processes in old rats. Prior acetylcholine introduction has antistress relaxation effect on mitochondria and contributes to PLO decrease at regeneration under stress especially in mature rats.

*Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов, Ю.С. Шамуров, А.В. Калмыкова,
Е.В. Давыдова, М.В. Миронов*
**КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

Особую популярность за последние 15 лет приобрели работы о клиническом применении анализа волновой variability синусового ритма сердца (ВСП), поскольку методологические физиологические разработки [2, 1, 4, 50, 14, 18, 19, 34, 35, 36, 33 и др.] аргументированно доказывают информативность и даже необходимость ее оценки в диагностике кардиоваскулярной патологии, занимающей первое ранговое место во всем мире по распространенности и преждевременным летальным исходам.

Целью двадцатидвухлетних исследований были разработки методологии и метода для анализа ВСП, адаптированных к медицинской практике, аппаратно-программного комплекса (АПК) для его обеспечения и апробация их для диагностики.

Материалы и методы

Исходно было очевидно, что для осуществления поставленной цели требуется параллельное ведение 3-х направлений исследовательских работ: по сопоставлению результатов регистрации и анализа ВСП с референсными клинико-инструментальными данными, соответствующими стандартным требованиям клинической диагностики, по разработке прибора, а также программного обеспечения АПК для математического анализа с удобными и понятными для врача выходными формами.

На основе оценки базы данных в 45 000 случаев заболеваний и 15-летнего опыта применения неинвазивного метода ритмокардиографии представляются результаты разработки и использования АПК КАП-РК-01-«Микор», а также анализа ВСП с изучением волновой структуры изменчивости временных интервалов между систолами у пациентов с различными нозологическими формами соматической патологии. Регистрация и анализ ВСП в представляемых исследованиях осуществлялись с помощью АПК, в состав которого включены для высокого разрешения при регистрации межсистолических интервалов (элементы ВСП) выносной портативный регистратор ПРКГ-01 (Патент РФ № 2199945), а также и пакет прикладных программ «Микор» (Свидетельство РосАПО, рег. № 950230, 1995 г.).

В разработку включены приоритетные способы диагностического анализа (Патенты РФ № 1718801, 2099004, 2068650).

Результаты исследования и их обсуждение. В зарубежных публикациях последнего десятилетия с интерпретацией ВСП связывают ближайшую перспективу функциональной диагностики кардиоваскулярной патологии [2, 48, 47 и др.]. Методология как научная основа фрагментированно создавалась результатами многих исследований [29, 32, 45, 27, 33, 34, 35, 36, 18, 19 и др.]. Один из вариантов метода, названный ритмокардиографией (РКГ), и АПК апробированы в 65 лечебных учреждениях Уральского региона.

Физиологической основой РКГ является оценка периферической вегетативной (автономной) симпатической и парасимпатической, а также гуморально-метаболически-медиаторной регуляции пейсмекерной активности синусового узла (СУ) по визуально-логической и математической характеристикам трех видов флуктуаций СР. Они формируются в соответствии с различиями скорости проведения импульсов по симпатическим и парасимпатическим волокнам, а также в зависимости от колебаний концентраций активных веществ в тканевых биосредах, влияющих на направленность хронотропных пейсмекерных эффектов. Данные анализа ВСП характеризуют периферическую регуляцию СУ и не экстраполируются на нижележащие отделы проводящей системы сердца, имеющих свои особенности автономного представительства.

Ритмокардиограмма — это графическое изображение последовательного временного ряда межсистолических интервалов в виде отрезков прямой линии, эквивалентных по длине межсистолическим паузам. Каждый из отрезков начинается на оси абсцисс и продолжается вверх параллельно оси ординат со шкалой времени в секундах (с). РКГ показатели измерялись и анализировались с точностью до 0,001 с. В физиологической основе РКГ анализа — выделение на «короткой» 300-интервальной записи разночастотных волн ВСП — 0,003 — 0,04; 0,04 — 0,15 и 0,15 — 0,4 Гц, получивших в зарубежной литературе названия — very low frequency (VLF), low

frequency (LF), high frequency (HF) составляющие энергетического спектра ВСР [4, 50, 2, 31, 36, 23 и др.], а также их статистических аналогов — l, m, s-волн.

В эксперименте [24, 22, 44 и др.] доказана физиологическая обусловленность высокочастотных (HF) волн СР преимущественно парасимпатическими отрицательными хронотропными влияниями на пейсмекеры СУ. Это воздействие формируется эфферентными импульсами надсегментарного уровня и, в большей мере, реципрокной передачей по вагусным волокнам раздражения ирритантных, юсткапиллярных и механических рецепторов легочной паренхимы при вдохах [13]. Скорость передачи импульсов по парасимпатическим волокнам велика, по Warner (1962), латентный период раздражения в них составляет всего лишь 200 миллисекунд (мс), поэтому отрицательный эффект удлинения фазы диастолической деполяризации при формировании медленных потенциалов действия в СУ успевает реализоваться лишь увеличением 1 — 2-х интервалов, что и образует волны короткого периода-s, или HF в частотном анализе. Поскольку в настоящих разработках сочетаются временной и спектральный виды анализа, этим флуктуациям дано обобщающее название «s-волны». Их частота и амплитуда характеризуют вагусные влияния в СУ, хотя известны в пределах 0,15 — 0,4 Гц поддиапазоны смешанной физиологической природы [19, 38, 12]. Впервые симпатические волновые укорочения межсистолических пауз обнаружены Мауер в 1876 г., позднее эти волны связали с симпатической и барорецепторной активностью [46], и еще позднее в экспериментах и клинических наблюдениях доказали связь волн Майера с симпатической активностью и сосудистым тонусом [34, 35, 20, 40, 26, 37, 11]. Период этих волн длиннее и, соответственно, частота ниже из-за медленной (1 — 3 с) скорости проведения импульсов по симпатическим волокнам [49]. Эти флуктуации соотносятся с низкочастотной периодикой СР (0,04 — 0,15 Гц), называются LF, или «m-волны» и характеризуют преимущественно симпатические влияния в СУ, хотя теперь найдены поддиапазоны несимпатического происхождения. Третий вид волн СР — VLF, или «l-волны», с периодом колебаний более 30 с и частотой 0,003 — 0,04 Гц, связан с суммарными гуморально-метаболическими влияниями на пейсмекеры СУ. Косвенные доказательства содержатся в работах лаборатории нейрогуморальной регуляции (МГМА им. Сеченова), в которых временные параметры колебаний концентраций активных веществ совпадают с частотными характеристиками l — волн [8, 9]. Показана связь колебаний менее 0,04 Гц с ангиотензин-рениновой системой [18]. В многолетних обследованиях пациентов с ИБС также прослеживается сопряженность VLF с гуморально-метаболическими воздействи-

ями на СР [1, 4, 50]. К примеру, патология гормонопродуцирующих органов сопровождалась увеличением мощности спектральной плотности VLF [5, 3 и др.]. Четвертый вид волн — ultra low frequency (ULF), связанных с терморегуляцией, циркадными перепадами и церебральными влияниями на СР, в представляемом методе не рассматривается из-за кратковременной (5 мин) регистрации интервалограммы. По данным Zemaityte et al. (1999), сопоставивших диагностическую ценность HF, LF, VLF и ULF волн СР, наибольшая информативность о периферической вегетативной регуляции содержится в частотных бандах HF, LF, VLF, ультранизкие же частоты (ULF) опосредуются интегральной ЧСС. В последние годы наметилась тенденция связывать все волны ВСР исключительно с влиянием церебральных вегетативных образований надсегментарного уровня [14, 17, 6 и др.] со ссылками на разрозненные неконцептуальные литературные источники. Кардиологам же легче понять обусловленность дизрегуляций в СУ повреждением интрамуральных вегетативных структур при деструктивно-дистрофических изменениях тканей сердца, в том числе и узловой, как это уже многократно доказывалось исследованиями [4, 16, 15, 21, 39, 25, 28 и др.]. Логично представить, что первичное поражение сердца изменяет церебральную эфферентацию с формированием на постганглионарном синаптическом уровне, конечном адресе всех нисходящих и экстракардиальных влияний, патологических ответов. В частности — в виде нарушений пейсмекерной активности СУ из-за снижения перфузии узловой ткани и/или других причин, изменяющих нормальный метаболизм. Афферентно-эфферентные соотношения церебральных и сегментарно-периферических вегетативных образований исключают прохождение надсегментарных вегетативных импульсов до периферической регуляции в неизменном виде. Иначе принятие постулатов «крайнего нервизма» перечеркивает всю 50-летнюю историю изучения клинической вегетологии, в том числе теорию лимбико-ретикулярного комплекса и его интегральной связи с соматической сферой. Эта связь не является и не может быть утилитарной и однонаправленной. Первичное поражение внутренних органов непременно изменяет весь вегетативный статус, включая и функции надсегментарных его отделов, это — нейрофизиологическая классика со времен М.И. Аствацатурова. Но на периферии все надсегментарные послы преформируются через особенности собственного вегетативного представительства органа, его нормального или патологического состояния. К примеру, вегетативная регуляция СУ сердца отличается от нижерасположенных структур «акцентированным антагонизмом», преобладанием парасимпатического влияния, повышенной активностью системы ацетилхолин-холинэстераза. И эти

особенности не могут не отразиться на конечном результате всей многоуровневой автономной регуляции синусового ритма сердца. Поэтому современные достижения в анализе синусовой ВСП не переложимы на патологию сердца с замещающими ритмами. В последнем случае более детерминированные, чем в СУ, симпатические и вагусные эффекты атрио-вентрикулярного узла, двойной системы баро- и хеморефлексов, асимметрия и неравномерность интрамурального автономного представительства в сердце требуют специального изучения.

В математической обработке программы «Микор» сочетание статистического и спектрального видов анализа ВСП позволяло на основе сопоставления значений РКГ показателей, полученных разными способами, дифференцированно охарактеризовать интенсивность и частоту действия регулирующих факторов. Проводились временной анализ данных, полученных прямым измерением последовательных RR (NN) интервалов, и спектральный анализ с определением мощности спектральной плотности волн CP непараметрическим периодограммным методом с применением в формуле спектрального разложения последовательности величин NN быстрого преобразования Фурье, а также спектральных окон Хамминга и Парсена. Интерпретация РКГ результатов включала оценку средних значений показателей ВСП, а также графического изображения РКГ и спектрограммы с синхронной регистрацией ЭКГ в реальном текущем времени, что обеспечивало контроль артефактов и нестационарностей, устраняемых перед проведением автоматизированной обработки данных. Сопоставлялись РКГ одинаковой длины, по 300 интервалов, а не 5-минутные записи. Дрейф нулевого уровня ЭКГ устранялся системой управляемых схмотехнических и программных фильтров. Запись осуществлялась в строго стационарных контролируемых условиях с частотой дискретизации ЭКС в 1000 Гц. Эпизоды аритмий удалялись графическим редактором и окнами вручную или автоматизированно специализированной подпрограммой. Необходимость точности съема электрокардиосигнала до 1 миллисекунды и таких же математических расчетов потребовали разработки специального прибора регистратора электрокардиосигналов, обеспечивающего последовательность разночастотной фильтрации и усиления оцифрованного сигнала перед передачей в компьютер.

В РКГ исследовании применялись стимулы, направленные преимущественно на один из факторов регуляции, что значительно расширяло возможности оценки периферического автономного влияния на CP. Использовались пробы: модифицированная парасимпатическая Вальсальвы (Vm), гуморальная Ашнера (pA), симпатическая активная ортостатическая (Aop) и для суммарной оцен-

ки состояния адаптивных процессов дозированная проба с физической нагрузкой (PWC₁₂₀). РКГ в пробах сопоставлялись с записью в покое лежа (Ph).

Выделялись средние значения РКГ признаков: RR — интегральный показатель временного анализа RR (NN — в других исследованиях), дает общую характеристику CP для оценки тахи-, нормо- или брадикардии, является средней величиной межсистолических пауз на анализируемом стационарном участке РКГ, образующейся от деления суммы длин всех интервалов на их число. σ_{RR} (эквивалентен SDNN) — интегральный показатель наличия волн CP или их отсутствия при стабилизации ритма, является средней величиной квадратического отклонения (дисперсии) от RR. Показатель прямо пропорционально зависит от амплитуды всех колебаний интервалов. При разделении всей волновой структуры на частотные гармоники исчислялись три абсолютных показателя среднеквадратического отклонения амплитуд гуморальных, симпатических и парасимпатических волн — σ_l , σ_m , σ_s (соотносятся со спектральными VLF, LF, HF). Их величина в основном зависит от амплитуды волн CP, поэтому любая нестационарность (глубокий вдох, движение) может исказить результат, что требовало текущего контроля записи. В спектральном анализе выделялись доли трех частотных диапазонов в энергетическом общем спектре колебаний CP, принятом за 100% — $\sigma_l\%$, $\sigma_m\%$, $\sigma_s\%$, на величину которых влияют и амплитуда, и количество волн. Эти наиболее чувствительные РКГ индексы показывали соотношение трех регулирующих факторов, что позволяло учесть «Закон акцентированного антагонизма». Периоды стимуляции в пробах оценивались по значениям показателей: t_{AB} — абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул, t_{RR} — величина максимальной реакции на стимул, выраженная в процентах относительно исхода; t_r — абсолютное время восстановления после стимула до 95% величины исходного среднего интервала. Использовались в соответствии с задачами исследования также расчетные и нормированные показатели РКГ.

Программа компьютерной обработки РКГ содержит приемы автоматизированной обработки на 5-ти стационарных постстимульных участках интервалограмм по 300 интервалов в каждой пробе, итого 1500 — 1800 элементов 25-минутной регистрации. Программа состоит из модулей для регистрации и построения РКГ и ЭКГ в текущем времени на экране с сохранением 5 выбранных участков для детального анализа; «Ввод данных» испытуемого, «Редактирование» 4-мя способами для исправления или удаления нестационарностей перед анализом, «Анализ» для автоматизированного и спектрального анализа ВСП и периодов стимуляции в пробах, «Работа с архивом» для сохранения базы данных и

работы с нею, «Заключение» для формализованного диагностического заключения, выборочного из 280 заключений. Кроме того, пакет прикладных программ содержит программу компьютерной статистической обработки цифрового материала данных.

Многолетнее практическое применение РКТ при различных формах заболеваний и база данных исследования более 45 тысяч пациентов позволяют сформулировать некоторые требования к программно-техническому обеспечению анализа ВСР, которые представляются нам целесообразными для перспективы развития методологии колебаний гемодинамики, метода ритмокардиографии и успешного инновационного внедрения в практику:

1. Дискретизация ЭКС должна быть не менее 1000 Гц, т.е. до 1 миллисекунды.

2. Для корректного спектрального анализа должно быть зарегистрировано не менее 260 последовательных интервалов в каждой записи.

3. Каждому РКТ-исследованию должен предшествовать не менее чем 10-минутный период адаптации к условиям записи.

4. Запись РКТ должна быть контролируемой в связи с высоким разрешением. Произвольное извлечение RR (NN) интервалов из Холтеровского 16 — 24-часового мониторинга может привести к искаженным результатам. В ближайшее время реальнее ориентироваться на короткие 300-интервальные записи, что легче решает проблему нестационарностей.

5. Программное обеспечение должно содержать несколько возможностей редактирования ритмокардиограммы, в том числе — автоматизированного, для устранения нестационарностей перед анализом РКТ с интерполяцией нормальных интервалов. Целесообразно сохранять в памяти обе ритмокардиограммы — исходную и отредактированную.

6. В программе должна быть предусмотрена регистрация ЭКГ в реальном текущем времени синхронная с РКТ, с сохранением нескольких ее участков для углубленного анализа.

7. Для корректного спектрального анализа на 300-интервальной записи РКТ допустимо не более 15% нестационарностей.

Обобщая опыт применения РКТ и представленного АПК, можно аргументированно утверждать, что проведенная апробация позволяет выделить следующие варианты результатов ВСР-анализа дисрегуляций СУ, значимые для исследований и клинической диагностики. На основе сопоставления РКТ-данных с клиническими и референсными инструментальными показателями выявлены математические ВСР-характеристики для определения:

• РКТ, характерных для здоровых лиц (1990, 1998, 2000). Они изучены при многократном ВСР-анализе у 69 и 48 практически здоровых мужчин

и женщин. Результат характеризуется трехкомпонентной волновой структурой СР с преобладанием высокочастотной парасимпатической периодики, достаточными адекватными реакциями СР на разнонаправленные стимулы в пробах, с быстрым достижением максимальной реакции и быстрым восстановлением ВСР после стимула. У женщин также регистрируется трехкомпонентная волновая ВСР с достоверным, более значительным, чем у мужчин, преобладанием высокочастотной парасимпатической периодики. Реакции СР на стимулы в пробах хорошо выражены, адекватны направленности стимулов, быстро достигаются, после действия стимула ВСР быстро восстанавливается [38].

• РКТ больных ИБС, характерных для дисрегуляций СУ при различных клинических вариантах заболевания. Стабильная стенокардия напряжения (n-171) характеризуется общим снижением ВСР-σRR, снижением реакции на переход в Аор, эквивалентном снижению коронарного резерва, увеличением спектральной доли гуморально-метаболического влияния на СР за счет вагусной регуляции, снижением реакций СР на стимулы (если реакции отсутствуют, риск острого коронарного синдрома — ОКС — очень высок), формированием на РКТ участков выраженной стабилизации ВСР, синхронных с эпизодами ишемии, депрессией ST [12]. Продолжительность и частота этих участков стабилизации, их соотношения с интенсивностью нагрузок коррелировали с функциональными классами стенокардии по Канадской классификации. В дополнение по РКТ возможно определение фиксированного и переменного порогов ишемии, безболевой формы стенокардии, вазоспастического варианта ишемических эпизодов. По комплексу РКТ-симптомов и их динамике возможна оценка риска острого коронарного синдрома и летального исхода. При ишемической сердечной недостаточности (CH) регистрируется прогрессирующее снижение ВСР (n-123), значительное снижение или отсутствие реакций СР на стимулы в пробах, тахикардия, замедленная реакция в переходном периоде Аор, замедленное восстановление СР в PWC. Для ИБС, осложненной ОИМ (n-96), характерны выраженная стабилизация СР на фоне тахикардии в остром периоде, отсутствие реакции на стимулы, значительное снижение реакций на переход в Аор и прочие стимулы. В реабилитационном периоде при задне-нижнем ОИМ стабилизация ВСР длительно остается без изменений. Q-ОИМ отличается от не Q-ОИМ в остром периоде более выраженной стабилизацией ВСР. Если при этом отсутствуют реакции на терапевтические воздействия, риск летального исхода очень велик. В реабилитационном периоде при переднем не Q-инфаркте возможны низкоамплитудные I-волны. При переднем ОИМ появляется гуморально-метаболическая волновая структура ВСР, чаще форми-

руются кардиоаритмии, в том числе — жизнеопасные. После ОИМ медленно в течение 1 года восстанавливаются реакции СР на стимулы, но никогда не достигают нормы;

- При нарушениях сердечного ритма РКГ-исследование удобно для регистрации эпизодов аритмий, для определения их гемодинамической значимости, оценки фона периферической автономной дисрегуляции и направления диагностического поиска (n-4620). РКГ содержит дифференцированные характеристики желудочковых, суправентрикулярных экстрасистол (Э), аллоритмии, парасистолии, наджелудочковой тахикардии, ситуационной тахикардии и их аритмогенного фона, мерцательной аритмии. РКГ-признаки желудочковых Э отличаются компенсаторным ± 15 мс постэктопическим интервалом, сцепленные интервалы из одного очага могут колебаться в пределах 60 мс; для суправентрикулярных Э преэктопический интервал одинаков ± 15 мс, постэктопический интервал некомпенсаторный. Аллоритмии на РКГ: чередование пре- и постэктопических интервалов более 2-х в одном эпизоде — бигеминия; чередование пар пре- и постэктопических интервалов, между которыми 1 нормальный интервал — тригеминия; чередование пар пре- и постэктопических интервалов, между которыми 2 нормальных интервала — квадригеминия. При желудочковой аллоритмии возможны колебания сцепленных интервалов в пределах 60 мс. При суправентрикулярной аллоритмии сцепленные интервалы более одинаковы, чем при желудочковой. РКГ-симптомы эпизодов наджелудочковых тахикардий: резкое снижение и такое же быстрое восстановление уровня РКГ, часто с элементами дисфункции синусового узла (ДСАУ). При синдроме слабости синусового узла (СССУ) в межприступном периоде ВСР стабилизированная. В фармакологической пробе с атропином при ДСАУ аритмии исчезают или значительно урежаются. При СССУ на фоне брадикардии ВСР стабилизированная, сочетание с другими аритмиями, реакция на атропин отрицательная. Синдром «брадикардии-тахикардии» регистрируется на фоне стабилизации ВСР, возникает в виде резкого снижения уровня интервалов и такого же восстановления, часто с элементами периодики Венкебаха. Возможны дифференцированные характеристики степени синоатриальной блокады;

- РКГ, характерных для больных гипертонической болезнью 1 и 2 стадий [11] — n-1281 пациент. При ГБ 1 ст. зарегистрировано преобладание высокоамплитудных LF-волн с высокой долей спектральной мощности, умеренно сниженные реакции на стимулы в пробах, увеличение времени достижения максимальной реакции в Аор. Во 2-й стадии ГБ — снижение амплитуды m-волн, снижение реакции СР на стимулы. При эксцентрической форме ГЛЖ — стабилизация ВСР, значительное снижение или отсут-

ствие реакции ВСР на стимулы. С помощью анализа ВСР возможны выбор и контроль антигипертензивной терапии;

- РКГ, характерные при олиго-, дис- и аменорее у девочек-подростков найдены при РКГ-исследовании у 360 пациенток. При дисменорее найдено увеличение доли симпатической низкочастотной периодики за счет снижения парасимпатического влияния в СУ. При аменорее выделены стабилизация ВСР, сниженные реакции на стимулы, увеличение в Аор времени достижения реакции и в PWC времени восстановления после нагрузки;

- РКГ, характерных для перименопаузального периода с климактерическим синдромом (n-81) и без такового (n-85). 1 группа характеризовалась умеренным увеличением доли мощности спектральной плотности очень низкочастотных гуморальных и низкочастотных симпатических волн ВСР за счет снижения парасимпатического регулирующего влияния в СУ. Вторая — общим снижением ВСР и реакций на пробы, в переходе Аор замедленной реакцией, в PWC медленным восстановлением СР и волновой структуры ВСР;

- РКГ-исследование позволяет обнаружить дисрегуляции СУ, определяющие высокий риск осложнений, в том числе гестоза, в раннем периоде беременности (n-45). Преобладающая высокочастотная непарасимпатическая волновая структура со спектральным «пиком» в диапазоне 0,17 — 0,24 Гц, умеренно сниженные реакции в 1-м триместре были характерны для нормальной беременности (n-85). Умеренное повышение доли мощности спектральной плотности низкочастотных симпатических волн ВСР найдено при АГ беременных в конце I и во II триместрах. Стабилизация ВСР, переход регуляции СР преимущественно на гуморальный уровень, значительное снижение парасимпатического влияния в СУ выявлены при высокой степени риска гестозов с конца I и во II триместрах [5];

- найдены дифференцированные ВСР-характеристики 1-го и 2-го типов сахарного диабета — n-32 и 85 [15];

- в профпатологии по характеристике ВСР-данных доказана возможность выявления кардиопатий при профессиональных заболеваниях [10, 3];

- РКГ, характерных для легочной патологии. Патогенетически ВСР-особенности у больных (n-265) с бронхиальной астмой — БА обоснованы реципрокным парасимпатическим влиянием на регуляцию в СУ [7]. Результаты РКГ оказались неоднозначны. При бронхообструкции доказано формирование волн ВСР с периодом $35,332 \pm 8,773$ сек., девиацией вверх с «пиком» спектральной мощности $0,021 \pm 0,0055$ Гц в VLF-диапазоне. В пробах с бронходилататорами описанные волны исчезают, снижается амплитуда l-волн. При выраженном воспалительном компоненте при БА зарегистрированы

высокочастотные непарасимпатические флуктуации в виде небольшого удлинения 3 — 5 интервалов с «пиком» спектральной плотности в диапазоне 0,17 — 0,24 Гц. У пациентов с тяжелой персистирующей формой БА, когда ведущим патогенетическим компонентом является ремоделирование базальной мембраны бронхов и гиперплазия соединительной ткани, у больных найдены РКГ-симптомы формирования автономной кардионейропатии, которая сопряжена со структурными изменениями полостей сердца. Они коррелировали по ЭхоКГ-данным с увеличением систолического давления в правом желудочке сердца и изменениями размеров правого предсердия. У больных хронической обструктивной болезнью легких преобладающая периодика ВСР соотносилась с высокочастотными непарасимпатическими колебаниями. На этом фоне зарегистрированы низкочастотные LF колебания с девиацией вверх. Они в меньшей степени реагировали на бронходилататоры. При обострении заболевания спектральная плотность высокочастотных непарасимпатических флуктуаций возрастала;

- РКГ-исследование при хирургических вмешательствах (п-69) позволяет: определить риск кардиологических осложнений во время и после операции, при мониторинге записи контролировать глубину наркоза, динамику периода реабилитации после вмешательства [38];

- РКГ-исследование периферических вегетотропных эффектов лекарственных препаратов, особенно применяемых в кардиологии, следует считать не только перспективным, но и остро необходимым. Оказалось, что РКГ-исследование позволяет обнаружить побочные нежелательные действия лекарств, уточнить направление и «дозу-эффект» каждого препарата [11], определить полезность комплексного лекарственного воздействия [3], индивидуально подобрать препарат и его дозу.

Выводы

1. Представленный вариант разработки методологии и адаптированного к практике инновационного метода анализа ВСР и аппаратно-программного комплекса по совокупности перспектив, удобства и, главное, уже полученных клинических результатов, может быть рекомендован для практической медицины.

2. На основе многолетнего применения метода ритмокардиографии сформулированы основные требования к аппаратно-программному обеспечению анализа ВСР, а также физиологически обоснованные ограничения клинической интерпретации данных.

3. Доказаны многолетней апробацией метода ритмокардиографии широкие возможности высокоразрешающего анализа ВСР для определения многовариантной периферической дисрегуляции

пейсмекерной активности синусового узла, показана патогенетическая обусловленность математических характеристик ВСР для целей неспецифической диагностики кардиоваскулярной патологии при соматических заболеваниях.

4. Предварительная апробация РКГ-исследования в хирургии свидетельствует о возможностях отдельного направления разработок для применения анализа ВСР.

5. Положительные результаты РКГ-исследований вегетотропного действия лекарственных средств позволяют предполагать полезность ВСР-анализа в фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ сердечного ритма /Д. Жемайтите, Л. Тельксниса (ред.) — Вильнюс: Мокслас, 1982. — 130 с.
2. Баевский Р.М. (ред.). Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. — Челябинск, 2002. — 62 с.
3. Давыдова Е.В. Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной активности синусового узла сердца при хронической профессиональной интоксикации соединениями марганца и фтора. Канд. дисс. 2003. — 155 с.
4. Жемайтите Д.И. Вегетативная регуляция и развитие осложнений ИБС. Физиология человека 1989; 15 (2): 3 — 13.
5. Зарипова Г.Р., Миронова Т.Ф. Анализ вариабельности сердечного ритма у беременных женщин. Cardiotim-2000. С.-Петербург. 506.
6. Захарова Н.Ю. Физиологические особенности вариабельности ритма сердца в разных возрастных группах. // Вестник аритмологии. № 31, 2003. — С. 37 — 40
7. Калмыкова А.В. Патологические особенности вариабельности синусового ритма сердца у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. // Актуальные вопросы внутренних болезней и липидологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию юбилею Челябинской государственной медицинской академии и 30-летию кафедры внутренних болезней и военно-полевой терапии. — Челябинск: Издательство Т. Лурье, 2005. — с. 262. — с. 165 — 168.
8. Кассиль Г.Н. Вегетативное регулирование гомеостаза внутренней среды. В кн.: Физиология вегетативной нервной системы. Ленинград: Наука, 1981; 536 — 572.
9. Матлина Э.Ш. Обмен катехоламинов в гормональном и медиаторном звеньях при стрессе. Успехи физиол. наук 1972; 4: 92 — 130.
10. Миронова Т.Ф. Дисрегуляторные вегетативные расстройства кардиоваскулярной системы в клини-

ке и патогенезе вибрационной болезни. Докт. дисс. 1990: 84 — 137.

11. Миронов В.А. Волновая структура синусового ритма при гипертонической болезни. Автореферат докт. дисс. 1999. — 54 с.

12. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. 2006, Рекпол. — 136 с.

13. Ноздрачев А.Д. Общий курс физиологии человека и животных. М.: Высшая школа, 1991.

14. Соболев А.В. Применимость параметров суточной ритмограммы к исследованию динамики вариабельности ритма сердца отдельного пациента. // Вестник аритмологии. № 32, 2003. — С. 12 — 14.

15. Тюльганова В.Л. Баротерапия при диабете 1 типа. — Автореф. канд дисс. Челябинск, 2003. — 22 с.

16. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Наука, 1999.

17. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторингирования вариабельности ритма сердца. // Вестник аритмологии. № 32, 2003. — С. 15 — 23.

18. Akselrod S., Gordon D., Ubel F., et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science. 1981; 213: 220 — 222.

19. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. In: Malik M., Camm A.J., eds. Heart Rate Variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company Inc., 1995; 147 — 163.

20. Baselli G., Cerutti S., Civardi S., et al. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. Comp. Biomed. Res. 1986; 19: 520 — 534.

21. Bosner M.S., Kleiger R.E. Heart rate variability and risk stratification after myocardial infarction / In: Malik M., Camm A.J.(eds): Heart Rate Variability. — New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. — P. 331 — 340.

22. Brown D.R., Randall D.C., Knapp C.F., et al. Stability of the heart rate power spectrum over time in the conscious dog. FASEB J. 1989; 3: 1644 — 1650.

23. Camm A.J. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. In: Malik M., Camm A.J., eds. Heart Rate Variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; 369 — 392.

24. Chess G.F., Tam R.M.K., Calaresu F.R. Influence of cardiac inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. Am. J. Physiol. 1975; 228: 775 — 780.

25. Fei L., Copie X., Malik M., Camm A.J. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. — P. 681 — 684.

26. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., Dassi S.,

et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects // Circulation. — 1990. — Vol. 81. — P. 537 — 547.

27. Hainsworth R. The control and physiological importance of heart rate. In: Malik M., Camm A., eds. Heart Rate Variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; 21 — 30.

28. Kautzner J., Fiala M., Hnatkova K., et al. Influence of autonomic modulation of the atrioventricular junction on the heart rate variability measured from R-R intervals. XIX Congress of the ESC. Stockholm, Sweden, 1997; 731. Abstract.

29. Kitney R.J., Rompelman O. The study of Heart Rate Variability. Oxford, England: Clarendon Press, 1980.

30. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1987; 59: 256 — 262.

31. Kleiger R.E., Stein P.K., Bosner M.S. et al. Time-Domain measurement of heart rate variability / In: Malik M., Camm A.J.(eds): Heart Rate Variability. — New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. — P. 33 — 45.

32. Levy M.N. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. // Circ. Res. — 1971. — Vol. 29. — P. 437 — 445.

33. Malik M., Camm A.J. Preface. In: Malik M., Camm A.J. (eds): Heart Rate Variability. N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; ix

34. Malliani A., Pagani M., Lombardi F. et al. Visceral versus somatic mechanisms. In: P.D.Wall, R.Melzack (eds.). Textbook of Pain, 2-nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989. — P. 128 — 140.

35. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circ. 1991; 84: 482 — 492.

36. Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: Malik M., Camm A.J.(eds): Heart Rate Variability. N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; 173 — 188.

37. Mancina G., Grassi G., Parati G. et al. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. J. Hypertens. 1993; 11 (Suppl. 5): S.13 — S. 19.

38. Mironova T., Mironov V. Clinical Analysis of Heart Rate Variability. Chelyabinsk, Russia; 2000: 208 с.

39. Mironov V., Mironova T. Practical Russian experience of using complex apparatus and programs for analysis of heart rate variability. The World Congress «Computers in cardiology». Vienna, Austria. IEEE, Chicago, USA, 1995; 460 — 472.

40. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog // Circ. Res. 1986; 59: 178 — 193.

41. *Pagani M., Lucini D., Rimoldi O. et al.* Effect of physical and mental exercise on heart rate variability. In: Malik M., Camm A.J. (eds): Heart Rate Variability. N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; 245 — 266.

42. *Penaz J., Roukenz J., Van der Waal H.J.* Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. Biokybernetic. Eds. Drischel H., Tiedt N. Leipzig. 1968; 1:233.

43. *Penaz J., Honzikova N., Fizer B.* Spectral analysis of resting variability of some circulatory parameters in men. Physiologia Bohemoslovaca 1978; 27: 349 — 357.

44. *Rimoldi O., Pierini S., Ferrary A., et al.* Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dog. Am. J. Physiol. 1990; 258: 967 — 976.

45. *Sayers B.Mc.A.* Analysis of heart rate variability. Ergonomics. 1973; 16: 17 — 32.

46. *Smyth H.S., Sleight P., Pickering G.W.* Reflex regulation of arterial pressure during sleep in men. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. Circ. Res. 1969; 24: 109 — 121.

47. *Schwartz P.J., De Ferrari G.M.* Interventions changing heart rate variability after acute myocardial infarction / In: Malik M., Camm A.J., eds. Heart rate variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Co; 1995. — P. 407 — 420.

48. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation, 1996; 93: 1043 — 1065.

49. *Warner H.R., Cox A.* A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. J. Appl. Physiol., 1962; 17:349-355.

50. *Zemaityte D.* Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Материалы международного симпозиума. М.: Крук, 1999; 120 — 124.

in non-nosological cardiodiagnosis. RCG was working out on the back-ground of database in 45000 disease cases and 15 — year's experience of the RCG using in practical medicine. Also APK CAP-RC-01-»Micor» was created and produced, as well as HRV analysis with evaluation wave structure of the temporary interval between heart systoles in patients with different forms of cardiovascular pathology. The main requirements were substantiated to hardware-program complex for HRV analysis. It was proved the broad possibilities of high-resolution HRV analysis for evaluation of the peripheral regulation of the pacemaker sinus node activity, which has different variants, depended on the disease pathogenesis.

Key words: heart rate variability, clinical analysis, apparatus-program equipment, variants of using

*Mironova T.F., Mironov V.A.,
Shamurov Y.S., Kalmykova A.V.,
Davydova E.V., Mironov M.V.*

CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY

Purpose of studies during 22 years in Chelyabinsk medical academy were researches and development of rhythmocardiography (RCG) method for heart rate variability (HRV) clinical analysis, adapted to condition of the practical cardiology, hardware apparatus — program complex (APK) for it and approbation both

Ю.П. Орлов², В.Т. Долгих¹

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ НАРУШЕННОГО ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

¹ Омская государственная медицинская академия, ² Городская клиническая больница скорой помощи № 1, г. Омск

Развитие любого критического состояния и полиорганной недостаточности (ПОН) обусловлено стойкой гипоксией тканей и ацидозом, гипоперфузией органов и тканей с характерной ишемией и вазодилатацией, стазом крови и, как следствие, внутрисосудистым гемолизом (ВСГ) [2, 3]. Свободный гемоглобин, геминные соединения и Fe^{2+} , являясь достаточно агрессивными веществами в отношении клеточных мембран большинства жизненно важных органов (мозг, легкие, сердце, печень, почки), ускоряют разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления [1, 4]. Последующее окислительное повреждение тканей играет ключевую роль в развитии многих патологических синдромов и ПОН, в основе которых лежит феномен свободнорадикальной активности при недостаточности антиоксидантной защиты [5, 7]. Вполне закономерно, что ВСГ и массивное поступление в кровоток вследствие реперфузии ионов железа могут быть рассмотрены как пусковой фактор потенцирования перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим развитием синдрома ПОН у пациентов в критическом состоянии (рис. 1). Целью настоящего исследования явилось определение корреляционной зависимости между тяжестью нарушенного обмена железа, его влиянием на центральную гемодинамику и процессы активации перекисного окисления липидов.

Расширение очага воспаления

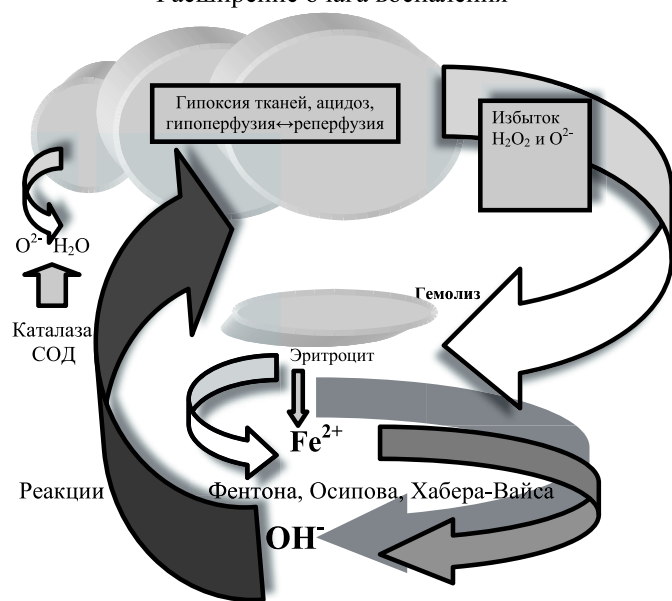


Рис. 1. Формирование порочного круга потенцирования ПОЛ

Материалы и методы

Исследование проведено у 50 пациентов в возрасте от 23 до 56 лет. Все пострадавшие находились на лечении в отделении гнойно-септической реанимации по поводу острого панкреатита, разлитого гнойного перитонита и в отделении реанимации ожогового центра по поводу термических ожогов II — IV степени с площадью поражения от 16% до 35%. Пациенты были разделены на 3 группы с учетом тяжести состояния, оцениваемой по шкале АРАСНЕ II. В I группе (14 пациентов) тяжесть состояния была обусловлена наличием эндогенной интоксикации I степени [8], относительной гиповолемией, водно-электролитными нарушениями, что соответствовало по шкале АРАСНЕ II $14,6 \pm 2,4$ балла. Во II группе (18 пациентов), где тяжесть общего состояния соответствовала $18,5 \pm 2,3$ балла, отмечалась эндогенная интоксикация II — III степени, компенсаторная моно- или ПОН без необходимости протезирования нарушенных функций. В III группе (18 пациентов) тяжесть состояния определялась явлениями эндогенной интоксикации III степени, наличием ПОН (гепато- и нефропатия, энцефалопатия, дыхательная и циркуляторная недостаточность), потребовавшей обязательного протезирования (ИВЛ, инотропная поддержка) с оценкой по шкале АРАСНЕ II в $21,6 \pm 3,4$ балла.

Забор крови для биохимических исследований проводился на высоте эндогенной интоксикации. Определялось содержание сывороточного железа (СЖ), процент насыщения железом трансферрина (НЖТ) с помощью набора реактивов компании «ДИАСИС» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Марс». Концентрация ферритина определялась с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin (Франция), а уровень свободного гемоглобина — гемоглобинцианидным методом. В лизате эритроцитов исследовалась активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью реагентов фирмы Randox (Франция), каталазы [6], отражающих состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Тяжесть эндогенной интоксикации оценивалась с учетом температуры тела, количества лейкоцитов, величины лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВСММ) [8]. Методом интегральной реографии определялся минутный объем крови (МОК), а затем с учетом среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений рассчитывался ударный объем (УО), ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы и общее

периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Интенсивность процессов ПОЛ исследовалась по данным Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (Fe^{2+} -ХЛ) в модификации Р.Р. Фархутдинова [16] с регистрацией максимальной интенсивности Fe^{2+} -ХЛ (Н, mV) или светосуммы и латентного периода (τ) между быстрой вспышкой и максимальной интенсивностью ХЛ, что отражает соотношение про- и антиоксидантов в изучаемой системе. Изучаемые показатели обработаны статистически при помощи парного критерия Стьюдента (t), коэффициента Спирмена (R), показателей статистической достоверности (p) с использованием пакета программ Excel-7, BIOSTAT и оценивались в сравнении с аналогичными параметрами 10 здоровых лиц того же возраста [13].

Результаты и обсуждение

Изменения в обмене железа (табл. 1) отмечаются у пациентов всех групп, с прогрессирующим (на фоне нарастания тяжести состояния) увеличением концентрации СЖ, свободного гемоглобина, ферритина и степени НЖТ. Проведенный нами корреляционный анализ между показателями нарушенного обмена железа имел следующие результаты. При наличии видимой связи между прогрессивным ростом СЖ и концентрацией ферритина выявлена средне выраженная корреляционная зависимость ($r=0,4034$ при $p<0,002$). Аналогичная по степени зависимость отмечена между уровнями СЖ и концентрацией свободного гемоглобина ($r=0,4196$ при $p<0,002$). Несколько выше, однако, также средневыраженная корреляционная зависимость отмечена между концентрацией СЖ и процентом НЖТ, где $r=0,6434$ при $p<0,001$. Наличие низких значений коэффициента корреляции между исследованными показателями объясняется влиянием большого числа других факторов, например исходным уровнем гемоглобина, концентрацией сывороточных (в частности транспортных) белков крови, уровнем рН и осмоляльностью плазмы, зависящей

в свою очередь от концентрации мочевины, глюкозы и электролитов (натрия) и их влияния на осмотическую резистентность эритроцитов и скорость гемолиза и т.д.

Как видно из табл. 1, факт изменений центральной гемодинамики на фоне нарушенного обмена железа не вызывает сомнений. У пациентов II и III групп нарушения кровообращения более выражены, и более существенно страдает ОПСС на фоне снижения УИ, СИ и УО, что, в общем, характерно для гипокINETического типа кровообращения, обусловленного гиповолемией, частого гемодинамического синдрома при исследуемой патологии. Однако анализ корреляционной зависимости между показателями нарушенного обмена железа и изменениями центральной гемодинамики выявил достаточно интересные данные, ранее не опубликованные. Отмечена высокая прямая корреляционная зависимость между уровнем ферритина и ОПСС ($r=0,8232$ при $p<0,001$) и высокая отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией ферритина и показателями УО, УИ, СИ, где $r=-0,6623$, $r=-0,8453$ и $r=-0,7787$ соответственно.

Исследование корреляционной зависимости между концентрацией ферритина и используемыми дозами вазопрессоров также выявило наличие высокой прямой корреляционной зависимости ($r=0,8976$, $t=10,05$ при $p<0,001$). Выявленная зависимость является дополнительным подтверждением, что ферритин обладает мощным вазодилатирующим свойством и может являться ведущим фактором в патогенезе гиповолемии при исследуемой патологии, а присутствие его избыточных концентраций в плазме крови ($803,3\pm 70,2$ мкг/л) обуславливает стойкую артериальную гипотензию (рис. 2) и нарушение насосной функции сердца. Дополнительным подтверждением ведущей роли ферритина в патогенезе гиповолемии при указанной патологии является наличие прямой высокой корреляционной зависимости между концентрацией ферритина и тяжестью состояния, оцениваемой по шкале APACHE II ($r=0,8775$, $t=8,967$ при $p<0,001$).

Таблица 1

Показатели обмена железа, центральной гемодинамики, антиоксидантной защиты и Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции ($M\pm m$)

Показатели	Группы наблюдения			
	I группа	II группа	III группа	Контроль
СЖ, мкмоль/л	$74,6\pm 11,5^{***}$	$132,8\pm 31,4^{***}$	$241,2\pm 33,4^{***}$	$21,9\pm 7,4$
Свободный Нв, г/л	$0,37\pm 0,08^{**}$	$0,41\pm 0,08^{**}$	$0,49\pm 0,08^{***}$	$0,13\pm 0,02$
Ферритин, мкг/л	$74,6\pm 17,7^{**}$	$322,8\pm 29,4^{***}$	$803,3\pm 70,2^{***}$	$21,3\pm 4,4$
НЖТ, %	$97,4\pm 18,4^{***}$	$138,4\pm 29,5^{**}$	$181,1\pm 36,7^{***}$	$36,4\pm 6,1$
УО, мл	$55,1\pm 3,66$	$44,6\pm 3,15^{**}$	$39,6\pm 3,11^{***}$	$61,2\pm 4,1$
СИ, л/мин·м ²	$2,4\pm 0,12^{***}$	$2,5\pm 0,14^{***}$	$2,1\pm 0,11^{***}$	$3,5\pm 0,21$
УИ, мл/м ²	$42,1\pm 4,2$	$36,6\pm 4,1$	$30,5\pm 5,5$	$46,1\pm 3,9$
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	$1176\pm 77,4$	$2180\pm 72,4^{***}$	$3122\pm 86,5^{***}$	$988\pm 64,2$
СОД, ед/мл	$312,2\pm 21,5^{***}$	$455,6\pm 41,6^{***}$	$806,6\pm 77,2^{***}$	$187,2\pm 14,6$
Каталаза, м.кат/л	$244,2\pm 26,6^{***}$	$385,4\pm 39,7^{***}$	$443,5\pm 35,4^{***}$	$17,3\pm 2,8$
Н, усл. ед.	$2,53\pm 0,2^{***}$	$4,3\pm 0,4^{***}$	$7,8\pm 0,7^{***}$	$1,2\pm 0,08$
τ , мин	$3,8\pm 0,4^{***}$	$6,6\pm 0,8^{***}$	$10,4\pm 1,2^{***}$	$1,3\pm 0,09$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Расширение очага воспаления



Рис. 2. Роль ферритина в формировании гиповолемии и гипокинетического типа кровообращения при критических состояниях

При изучении процессов свободнорадикального окисления у пациентов в критическом состоянии мы учитывали современные представления о патогенезе эндогенной интоксикации, которые основываются на признании ведущей роли в нем мембранодеструктивных процессов, которые во многом обусловлены воздействием продуктов ПОЛ [7, 12, 14]. Исследования последних лет указывают (рис. 3) на ведущую роль в инициации процессов ПОЛ ионов несвязанного железа (Fe^{2+}), интенсивно накапливающихся в процессе метаболизма желе-

зосодержащих белков (гемоглобин, миоглобин, метгемоглобин, ферритин и др.), а также в результате прямой деструкции тканей, например, при панкреатите, разлитом гнойном перитоните и термических поражениях кожи [9, 10, 11, 17, 20].

Показатели Fe^{2+} -ХЛ и антиоксидантной защиты также отражены в табл. 1, где следует отметить умеренную активацию процессов ПОЛ у пациентов I группы на фоне незначительного изменения в обмене железа и умеренной эндогенной интоксикации. Это выражалось как в увеличении светосуммы (до $2,5 \pm 0,2$ усл. ед.), так и латентного периода ($2,8 \pm 0,4$ мин), что свидетельствовало о некотором равновесии в системе «антиоксиданты/прооксиданты». Данные антиоксидантной защиты косвенно подтверждали активацию ПОЛ, что выражалось в увеличении активности каталазы до $244,2 \pm 26,6$ м. кат/л сыв., а СОД — до $312,2 \pm 21,5$ ед./мл эритроц.

С ростом концентрации свободного гемоглобина (табл. 1), вероятно, связано и увеличение интенсивности процессов ПОЛ у пациентов II группы. По данным Fe^{2+} -ХЛ, латентный период прогрессивно увеличивается до $6,6 \pm 0,8$ мин. Это, естественно, приводит к еще большему увеличению активности каталазы, СОД и может быть истолковано как превалирование прооксидантов над антиоксидантами.

Рост концентрации несвязанного ионизированного Fe^{2+} у пациентов III группы (табл. 1) подтверждается увеличением латентного периода до $10,4 \pm 1,27$ мин, а светосуммы до $7,8 \pm 0,7$ усл. ед., что превышает аналогичные показатели в предыдущих группах и в группе контроля.

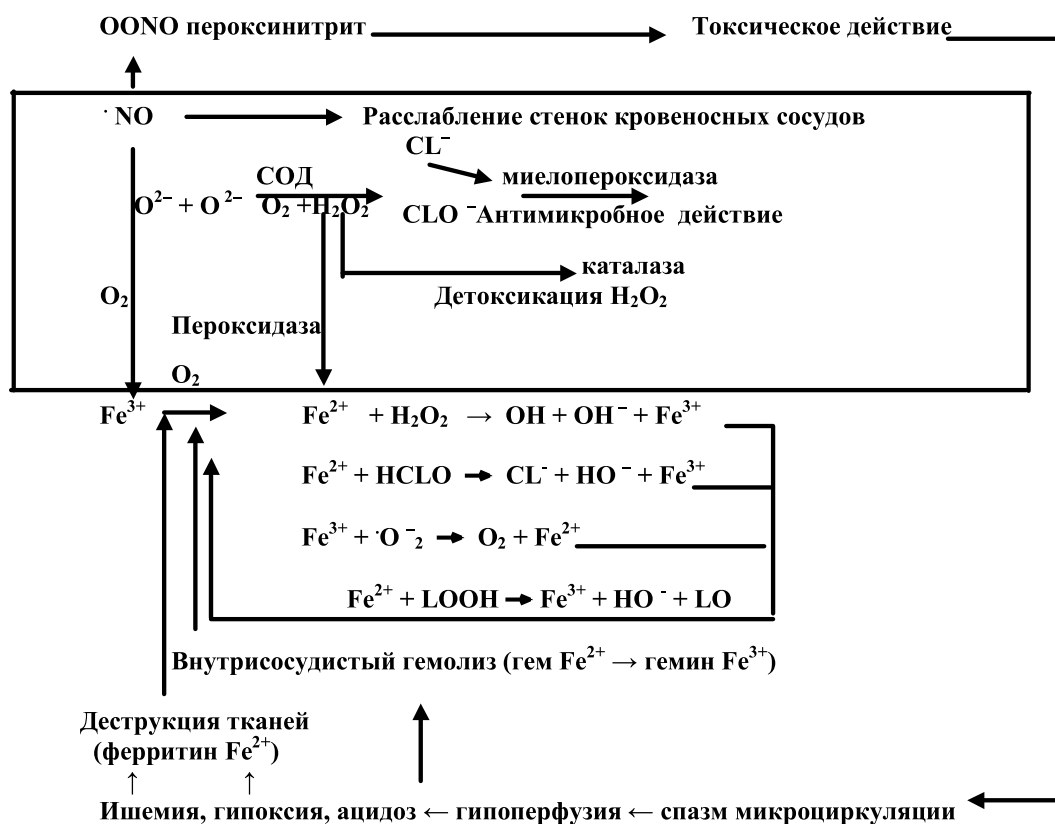


Рис. 3. Избыточный синтез ферроионов на фоне антиоксидантной недостаточности при развитии критических состояний (по Ю.А. Владимирову, 1998, с дополнениями)

В данном случае доминирующая роль прооксидантов не вызывает сомнений. Столь существенная активация процессов ПОЛ на фоне синдрома ПОН и тяжелой (II — III степени) эндогенной интоксикации приводит к активации и перенапряжению системы антиоксидантной защиты. Концентрация СОД в данном случае имеет увеличение в 4 раза, а активность каталазы практически в 20 раз ($443,5 \pm 35,4$ м. кат/л сыв.). Высокий уровень СОД, возможно, связан с гиперпродукцией супероксидного радикала ($O_2^{\cdot -}$) и недостаточностью СОД, в то время как высокая активность каталазы связана с избытком H_2O_2 на фоне нарушений микроциркуляции, стаза, гипоксии и декомпенсированного ацидоза [15, 18 — 20].

Интересны, на наш взгляд, результаты поиска корреляционной зависимости между концентрацией свободного гемоглобина, являющегося основным поставщиком Fe^{2+} для реакции Фентона и показателями Fe^{2+} -ХЛ (длительность латентного периода t , отражающего соотношение прооксидантов и оксидантов, максимальной интенсивности ХЛ или светосуммы). Так у пациентов I и II групп отмечалась слабая прямая корреляционная зависимость между концентрацией свободного гемоглобина и длительностью латентного периода, с коэффициентом корреляции $r=0,2947$ при $p<0,0377$ и $r=0,3758$ при $p<0,0071$ соответственно. Аналогичные значения коэффициента корреляции выявлены у пациентов II и III групп. Однако при поиске зависимости между тем же свободным гемоглобином и максимальной интенсивностью ХЛ, максимальное значение корреляции ($r=0,4886$) отмечалось у пациентов III группы. Низкая связь между исследуемыми показателями, возможно, связана с присутствием в плазме факторов (церулоплазмин, ферритин, лактоферрин), способствующих связыванию свободных ионов Fe^{2+} .

И, тем не менее, прямое повреждение радикалами ($O_2^{\cdot -}$) мембраны эритроцитов, гипоперфузия, гипоксия и ацидоз приводят к внутрисосудистому гемолизу (рис. 3). Дальнейший метаболизм гемоглобина (последовательное его расщепление на глобин, гем и гемин) способствует накоплению большого количества несвязанных с белками плазмы цитотоксичных ионов Fe^{2+} , а реперфузия обеспечивает его поступление в кровоток [4, 5, 9].

В присутствии ионов Fe^{2+} , перекиси водорода и супероксидного радикала активируются реакции Фентона, Осипова и Хабера-Вайса [4, 17]. Продуктом указанных реакций является гидроксильный радикал, обладающий выраженной цитотоксичностью в отношении большинства клеток. В результате формируется порочный круг потенцирования ПОЛ, ускоряется

процесс разложения гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Это приводит к недостаточности антиоксидантной защиты, что и подтверждается данными табл. 1, где отмечается достоверное и прогрессивное увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты и данными табл. 2, которые в свою очередь указывают на наличие высокой и достоверной степени корреляции между ростом концентрации свободного гемоглобина и увеличением активности ферментов антиоксидантной защиты клеток.

При изучении корреляции между активностью СОД и каталазы и длительностью латентного периода ХЛ также отмечено наличие достаточно высокой прямой корреляционной зависимости у пациентов III группы, где $r=0,5839$ и $r=0,6977$ при $p<0,001$ и $p<0,0001$ соответственно. Наличие большей связи между активностью каталазы (20-кратное ее увеличение) и длительностью латентного периода указывает на явное преобладание в плазме крови прооксидантов (к чему можно отнести и перекись водорода) и подчеркивает приоритетность организма в устранении именно перекиси водорода — основного источника гидроксильного радикала [15].

Выводы

1. Процессы свободнорадикального окисления и липопероксидации, лежащие в основе развития полиорганной недостаточности при критических состояниях на фоне острого панкреатита, разлитого гнойного перитонита и термических ожогов II — IV степени, имеют прямую корреляционную зависимость с показателями обмена железа (с ростом концентрации свободного гемоглобина и ферритина), что во многом связано с накоплением ионов Fe^{2+} .

2. Тесная корреляционная зависимость между концентрацией ферритина и показателями центральной гемодинамики, ростом дозы вазопрессоров (дофамина) с тяжестью состояния, оцениваемого по шкале АРАСНЕ II, указывает на центральную роль ферритина в патогенезе гиповолемии и циркуляторной недостаточности при остром панкреатите, разлитом гнойном перитоните, термических ожогах II — IV степени и во многом обуславливает тяжесть состояния.

3. Инициация процессов ПОЛ во многом зависит от интенсивности накопления Fe^{2+} , что подтверждается наличием корреляционной зависимости между уровнем роста активности ферментов антиоксидантной защиты и увеличением, как длительности латентного периода, так и увеличением светосуммы по данным Fe^{2+} -ХЛ.

Таблица 2

Показатели линейной регрессии и корреляции, коэффициента Спирмена и парный критерий Стьюдента между концентрацией свободного гемоглобина и активностью ферментов антиоксидантной защиты

Поиск зависимости	Линейная корреляция и регрессия				Коэффициент Спирмена		Парный критерий Стьюдента	
	r	t	P	Степень свободы	R	p	t	P
Свободный Нб и каталаза	0,7587	8,069	0,0001	48	0,959	2,000	4,156	0,0001
Свободный Нб и СОД	0,7821	7,821	0,0001	48	0,976	2,000	3,560	0,005

4. Активность ферментов антиоксидантной защиты имеет прямую корреляционную зависимость с концентрацией свободного гемоглобина, что также подтверждает активное участие Fe^{2+} в формировании антиоксидантной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугланов А.А., Саяпина У.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // *Вопр. мед. биол. и фарм. химии.* — 1991. — № 9. — С. 36 — 37.

2. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Л.Г. Постоянное внутрисосудистое свертывание крови при изменении интенсивности липопероксидации // *Биомедицинская химия.* — 2005. — Т. 51, № 4. — С. 424 — 431.

3. Васильков В.Г., Шикунев Л.Г., Келина Н.Ю. и др. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадии перитонита // *Анест. и реаниматол.* — 2001. — № 6. — С. 31 — 34.

4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // *Вестник РАМН.* — 1998. — № 7. — С. 43 — 51.

5. Жданов Г.Г., Нодель М.Л. Проблема гипоксии у реанимационных больных в свете свободнорадикальной теории // *Анест. и реаниматол.* — 1995. — № 1. — С. 53 — 61.

6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* — 1988. — № 1. — С. 16 — 19.

7. Любинский О.Б., Давыдов Б.В., Ельшанский И.В. и др. Динамика показателей перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы сыворотки крови при остром деструктивном панкреатите // *Вопр. мед. химии.* — 1998. — Т. 44, вып. 6. — С. 565 — 570.

8. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Методические рекомендации. — СПб, 1995. — 46 с.

9. Морцакова Е.Ф., Павлов А.Д. Регуляция гомеостаза железа // *Гематол. и трансфузиол.* — 2003. — Т. 48, № 1. — С. 36 — 39.

10. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Влияние свободного гемоглобина на тяжесть нарушений сосудистой микроциркуляции и его роль при развитии критических состояний // *Болезни цивилизации в аспекте учения В.И. Вернадского.* — Москва, 2005. — С. 265.

11. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Глущенко А.В. и др. Роль сывороточного железа в активации процессов ПОЛ при развитии критических состояний // *Общая реаниматология.* V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 2006. V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov T. II, № 3. V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov C. 18 V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 22.

12. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // *Вестник интенсивной терапии.* V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 2004. — № 3. V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov C. 27 V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 30.

13. Резников С.Г., Лопушанский В.Г. Вопросы медицинской статистики. V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov Омск, 1988. V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 132 с.

14. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. и др.

Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов // *Анест. и реаниматол.* V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 1995. — № 12. — С. 45 V.T. Dolgikh, Yu.P. Orlov 51.

15. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток // *Вестник интенсивной терапии.* — 2000. — № 3. — С. 8 — 13.

16. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и в медицине, Уфа. 1995. — 92 с.

17. Щербинина С.П., Романова Е.А., Левина А.А. и др. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике // *Гематол. и трансфузиол.* — 2005. — Т. 50, № 5. — С. 23 — 28.

18. Breaiey D., Braund M., Hargreaves J. et al. Mitochondrial inhibition is associated with the severity of human septic shock // *Brit. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 87, № 2. — P. 340 — 341.

19. Deitch E.A. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 216. — P. 117 — 128.

20. Raio L., Hayakawa H., Coffee K., Guerra J. Effect of doxazosin on endothelial dysfunction in hypercholesterolemic /antioxidant-deficient rats // *Amer. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 11. — P. 1257 — 1265.

Orlov Yu.P., Dolgikh V.T.

A CORRELATION DEPENDENCE OF DISTURBED FERRUM METABOLISM AND ITS EFFECT ON CENTRAL HEMODYNAMICS AND LIPID PEROXIDATION IN CRITICAL STATES

In 50 patients with diffuse pyoperitoneum, acute pancreatitis and skin thermal burns the iron metabolism was studied. It was shown that a correlation dependence between free radical oxidation and lipid peroxidation processes and iron metabolism indices (rise in free hemoglobin and ferritin concentrations) which associated in many respects with Fe^{2+} ions accumulation. Direct correlation dependence of enzyme antioxidant protection activity with free hemoglobin concentration was also found. It was verified by the correlation dependence between enzyme antioxidant protection activity and latency time and light amount increase availability according to Fe^{2+} — data. Dependence between ferritin concentration and central hemodynamics rates, vasopressors dose increase (dofamine) and state severity by II APACHE scale reading was estimated.

Key words: lipid peroxidation, free hemoglobin, ferritin.

Р.Ф. Садыков, С.В. Сибиряк, В.А. Катаев¹, С.А. Сергеева², Ф.К. Сибиряк³
ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИЕТАЗОЛА

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург,

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

² ВНИЦ БАВ, г. Москва,

³ Медико-санитарная часть МВД РБ, г. Уфа

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к наиболее массовым заболеваниям современности, а смертность от этого заболевания у мужчин, в структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии, составляет более 40%. [1, 29]. Несмотря на достаточно широкий спектр противоишемических средств, поиск новых препаратов не теряет своей актуальности. Интерес представляет группа актопротекторов — производных бензимидазола, таких как бемитил и этомерзол, — повышающих общую устойчивость организма при «двигательной гипоксии», в том числе и в осложненных, экстремальных условиях. Имеются сведения об успешном применении бемитила при ИБС, операциях аортокоронарного шунтирования, в остром периоде ишемических инсультов, в целях вторичной профилактики сердечной недостаточности у больных с инфарктом миокарда и в постинфарктном периоде [15, 6, 3, 5, 7]. Противогипоксическая и противоишемическая активности обнаружены и у других производных азолов и их конденсированных гетероциклических систем: эноксифола (производное N-имидазо(1,2-а)бензимидазола), афобазола (2-[2-(морфолино)этилтио]-5-этоксibenзимидазола дигидрохлорида), кандесартана (1-(циклогексилкарбон) этил-2-этокси-1-{2-(1H-тетразол-5) бифенил-4} метил} бензимидазол-7-карбоксилат) и др. [24, 25, 36, 32, 31, 37].

В ходе целенаправленного синтеза и последующего скрининга новых иммуномодуляторов производных тиетанилбензимидазола нами было выявлено активное соединение — калиевая соль 2-[1-(1,1-диоксотииетанил-3)бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты, — тиетазол, проявляющее иммуномодулирующие свойства, актопротекторную и антиоксидантную активности [9, 2, 35, 20]. Детально изучена фармакокинетика тиетазола [22]. Представляло интерес изучить влияние тиетазола на функциональное состояние остро возникшего очага ишемии миокарда как в сравнении с уже известным бензимидазолом — актопротектором этомерзолом, так и в сравнении с неселективным β -адреноблокатором пропранололом, а также изучить возможные механизмы антигипоксического действия.

Материалы и методы исследования

Влияние изучаемых фармакологических агентов на функциональное состояние очага ишемии миокарда исследовали в экспериментах на наркотизированных (этаминал натрия 40 мг/кг) кошках массой 3,4 — 4,2 кг. В каждой группе использовано по 5 животных. После интубации и перевода животного на искусственное дыхание (аппарат «Вита») в четвертом межреберье делалась торакотомия, затем перикардотомия. Ишемию моделировали путем окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (НВЛКА) на границе верхней и средней ее трети. После периода стабилизации (30 мин) и регистрации фоновых значений исследуемых параметров (15 мин) заранее подведенная под НВЛКА лигатура перетягивалась, что вызывало прекращение кровотока в области передней стенки левого желудочка. После 30-минутного периода ишемии окклюзия НВЛКА снималась, что приводило к восстановлению кровотока в ишемизированной области (реперфузии).

Противоишемическую активность изучаемых веществ оценивали по динамике сегмента ST эпикардиальной электрограммы (ЭГ) на реографе 4PG-2M, системы Power Lab/4SP с ML135 Dual Bio Amp b MLA0112 ECG Lead Switch Bos с использованием оригинального пакета компьютерных программ, регистрируемой с трех точек поверхности сердца, расположенных в зоне ишемии, параишемии и интактном участке миокарда. Известно, что подъем сегмента ST является достоверным признаком ишемического повреждения миокарда и коррелирует с уровнем кровоснабжения и потребностью миокарда в кислороде [33].

Тиетазол вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг за 10 минут до окклюзии НВЛКА, этомерзол вводили в дозе 25 мг/кг внутривенно, за 10 минут до окклюзии, пропранолол — в дозе 0,25 мг/кг внутривенно. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор.

Гипоксическую гипоксию моделировали, «поднимая» неинбредных крыс-самцов массой 180 — 200 г, в проточной барокамере со скоростью 50 м/с и эк-

спозицией на «высоте» 8000 м в течение 30 минут. Тиетазол (50 мг/кг) и этомерзол (25 мг/кг) вводили внутривенно за 30 минут до гипоксии. Контрольная группа крыс получала физиологический раствор хлорида натрия. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию первичных (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот, ДК) и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке и тканях миокарда экспериментальных животных [26, 27]. Состояние антиоксидантных систем (АОС) определяли по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в эритроцитах и миокарде, используя методы [8] и [12], соответственно.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами вариационной статистики в рамках пакета программ Statistica для Windows, версия 5.5. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

30-минутная окклюзия НВЛКА вызывала глубокие гипоксические изменения в миокарде (рис. 1). Так, в контрольной группе животных, на 30-й минуте коронароокклюзии, в зоне ишемии наблюдался более чем 7-кратный по отношению к фоновому значению «подъем» сегмента ST. В период реперфузии наблюдалось постепенное снижение величины сегмента ST, однако даже спустя 30 мин после снятия окклюзии показатели 4-кратно превышали фоновый уровень. Аналогичная динамика изменений показателей ЭГ наблюдалась и в параишемической зоне, однако изменения величины ST были менее резкими. В интактном участке миокарда изменения динамики величины сегмента ST отсутствовали.

Пропранолол на фоне окклюзии снижал интенсивность гипоксии миокарда, что выражалось в уменьшении интенсивности подъема сегмента ST как в зоне ишемии, так и в параишемической зоне миокарда. Причем статистически значимые отличия от таковых в контрольной группе получены в ишемической зоне на 15-й и 30-й минутах наблюдения. В зоне параишемии статистически значимые отличия от показателей в контрольной группе наблюдались в более ранние сроки — через 3 мин после окклюзии. После снятия коронароокклюзии величина сегмента ST в этой группе животных, как в зоне ишемии, так и параишемии, была ниже контрольных показателей, однако статистически значимой разницы не было.

В период окклюзии противогипоксическая активность актопротектора этомерзола существенно не отличалась от таковой у пропранолола. Однако в период реперфузии этомерзол эффективнее способствовал устранению гипоксии и восстановлению величины сегмента ST на ЭГ, особенно в зоне ишемии. Так, спустя 1, 5, 15 и 30 мин после снятия

окклюзии, средняя величина сегмента ST была статистически значимо ниже таковой в контрольной группе, а в зоне параишемии статистически значимые различия наблюдались лишь спустя 30 мин после снятия окклюзии.

Наиболее эффективным как для снижения интенсивности гипоксии в период окклюзии, так и в период реперфузии оказалось предварительное введение тиетазола. Так, в течение всего периода наблюдения после наложения лигатуры на НВЛКА величина сегмента ST на ЭКГ в «тиетазоловой» группе была статистически значимо ниже, нежели в контрольной группе, как в зоне ишемии, так и в параишемической зоне. Высокая противоишемическая активность тиетазола проявлялась при

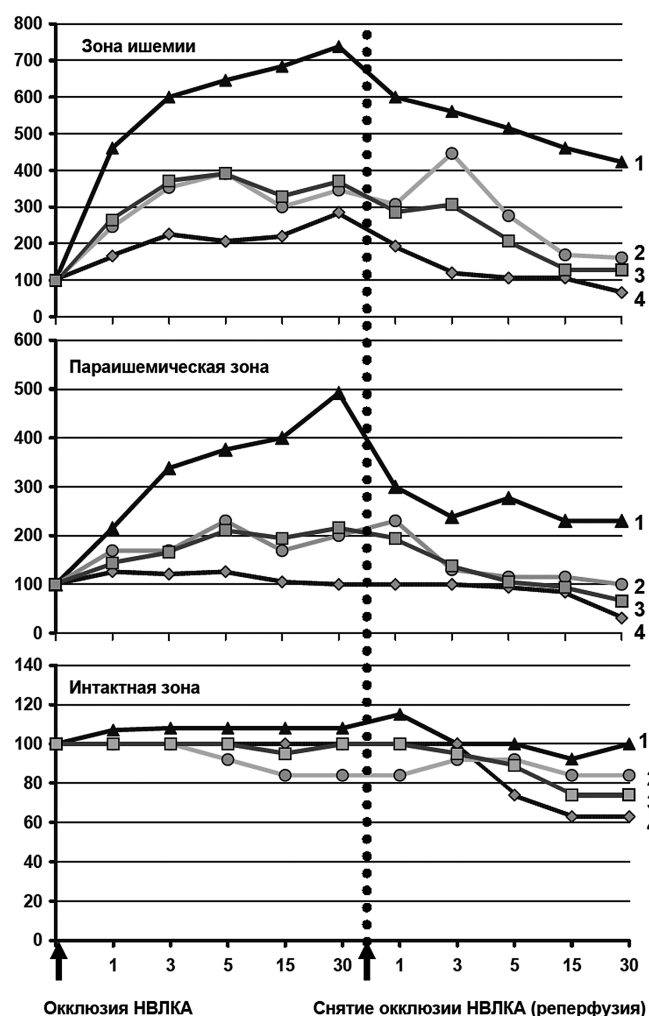


Рис. 1. Динамика величины сегмента «ST» эпикардиальной электрограммы наркотизированных кошек на фоне окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (НВЛКА) на границе верхней и средней ее трети и в период реперфузии в контрольной группе (1) и после введения пропранолола (2), этомерзола (3) и тиетазола (4).

По оси ординат: величина сегмента ST в процентах от исходного значения, 100%; по оси абсцисс: время, прошедшее с момента окклюзии или снятия окклюзии (начало реперфузии), мин

Влияние тиетазола и этомерзола на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы крыс при острой гипоксической гипоксии у крыс

Группа	Первичные и вторичные продукты ПОЛ				Антиоксидантные системы			
	Диеновые конъюгаты		Малоновый диальдегид		Супероксиддисмутаза		Каталаза	
	Сыворотка, мкмоль/мл	Миокард, нмоль/г	Сыворотка, мкмоль/мл	Миокард, нмоль/г	Эритроциты, ЕД/мл	Миокард, ЕД/мг белка	Эритроциты, мкМоль/мин на 1 мгHb	Миокарда, мкМоль/мин на 1 мг белка
Интактные животные	31,61±0,83	42,52±1,07	1,18±0,09	9,37±0,72	58,70±2,34	2,98±0,15	53,79±1,23	12,38±0,35
Гипоксия (контроль)	41,67±1,15*	48,90±0,73*	1,87±0,12*	14,98±0,96*	49,25±2,12*	2,51±0,06*	62,38±2,37*	25,41±0,89*
Этомерзол + гипоксия	32,72±0,91**	43,57±0,62**	1,23±0,06**	10,78±0,86**	59,65±2,48**	2,96±0,08**	67,81±3,24*	29,36±1,28*,**
Тиетазол + гипоксия	30,22±0,96**	41,35±0,65**	1,28±0,11**	9,32±0,93**	61,22±1,98**	3,01±0,06**	69,65±5,16*	31,54±0,95*,**

Примечание: * — различие с группой 1 (интактные животные) статистически значимо ($P < 0,05$); ** — различие с группой 2 (контроль — гипоксия) статистически значимо ($P < 0,05$).

реперфузии: величина сегмента ST в течение всего периода реперфузии статистически значимо отличалась от контроля.

В интактной зоне миокарда существенных различий между группами в величине подъёма сегмента ST не наблюдалось.

Таким образом, все изучаемые фармакологические агенты проявили высокую противоишемическую активность на модели ОНВЛКА у экспериментальных животных. Наибольшую активность показал тиетазол. Полученные данные согласуются с результатами [11, 17], свидетельствующими о высокой защитной активности бензимидазолов-актопротекторов (бемитила и этомерзола) в условиях моделирования острой ишемии миокарда.

Известно, что при ишемическом повреждении миокарда происходит активация свободно-радикальных процессов, перекисного окисления липидов и, как следствие, дестабилизация мембран кардиомиоцитов, усугубление энергетического дефицита, падение сократимости [16, 4]. В этой связи антиоксидантный компонент фармакологического действия является весьма важным. В табл. 1 представлена характеристика антиоксидантных свойств этомерзола и тиетазола в условиях моделирования гипоксической гипоксии у крыс. Гипоксическая гипоксия вызывала повышение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ, — ДК и МДА в сыворотке и миокарде экспериментальных животных. Предварительное внутрибрюшинное введение этомерзола препятствовало повышению содержания как ДК, так и МДА. Введение тиетазола приводило к аналогичному эффекту.

Острая гипоксическая гипоксия сопровождалась достоверным снижением уровня активности СОД в эритроцитах и в миокарде, причем изучаемые бензимидазолы предупреждали депрессию ферментативной активности СОД эритроцитов и миокарда. Параллельно снижению активности СОД в условиях

гипоксии наблюдалось компенсаторное увеличение активности другого фермента антиоксидантной защиты, — каталазы, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [13]. Существенно, что на фоне введения этомерзола и тиетазола активность каталазы оставалась высокой, причем в миокарде достоверно и по отношению к «гипоксическому» контролю. Таким образом, предварительное введение этомерзола и тиетазола вызывало коррекцию процессов ПОЛ у экспериментальных животных при гипоксической гипоксии, что может быть обусловлено увеличением активности антиоксидантных ферментов, а также, возможно, и прямой антирадикальной активностью бензимидазолов [21, 23, 14]. Именно поэтому, изучаемые актопротекторы проявили наиболее выраженное противоишемическое действие в период реперфузии миокарда, когда поврежденные участки сердца неспособны использовать избыток кислорода, в результате чего повышается образование активных форм кислорода, интенсифицируется ПОЛ, происходит дополнительное повреждение кардиомиоцитов [10, 29]. Это коренным образом отличает антигипоксический эффект актопротекторов от воздействия неселективного β -адреноблокатора пропранолола, который обеспечивает снижение потребности в кислороде за счет отрицательного хроно- и инотропного действия. Важным компонентом антигипоксического эффекта этомерзола является также усиление отдачи кислорода ишемизированным тканям, что связано с уменьшением сродства гемоглобина к кислороду под действием бензимидазольного актопротектора [18]. Кроме того, этомерзол обладает спазмолитической и антиагрегационной активностью [19]. Интересным является факт активации производными имидазола эндотелиальной NO-синтетазы, что, безусловно, оказывает определенное влияние на кровоснабжение ишемизированного миокарда [28, 34].

Таким образом, иммуномодулятор тиазозол проявляет отчетливую кардиопротекторную активность, превосходя при острой ишемии миокарда бета-адреноблокатор пропранолол и актопротектор этомерзол. Существенно, что эффект тиазозола был особенно выражен в период реперфузии. Нельзя исключить, что противоишемический эффект этого соединения обусловлен в том числе и корригирующим воздействием на оксидативные процессы в миокарде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и риск сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции Тюмени // Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 14 — 18.
2. Алехин Е.К., Сибиряк С.В., Халиуллин Ф.А. и соавт. Иммунотропная активность производных тиазилбензимидазола // Иммунология. — 1994. — № 6. — С. 24 — 27.
3. Бойкова А.А., Иванова Л.И., Попов К.Е. Оценка эффективности актопротекторов в остром периоде ишемических инсультов // Тез. докл. Всероссийской научн. конф. «От Materia medica к современным медицинским технологиям». — СПб., 1998. — С. 25.
4. Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.С., Коваленко А.Л. и соавт. Использование цитофлавина для коррекции последствий ишемического повреждения миокарда // Экспер. и клин. фармакол. — 2002. — № 1. — С. 27 — 29.
5. Виноградова Т.В., Шабров А.В., Сорокин Л.А., Зарубина И.В., Возная Т.М. Клиническая эффективность бемитила при остром инфаркте миокарда // Тез. докл. VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 17.
6. Гороховатский Ю.И., Иващенко А.И., Левшанков А.И. и соавт. Бемитил, как одно из средств комплексной профилактики острой сердечной недостаточности при ишемии и реперфузии миокарда. // Мат. IV Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. — М., 1994. — С. 149 — 150.
7. Гуреев В.В., Зубарев Е.А., Артюшкова Е.Б. и др. Исследование влияния доксазозина, моксонидина, бемитила и этомерзола на сократимость миокарда в условиях постинфарктного кардиосклероза // Тез. докл. VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 558.
8. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. — 1983. — № 10. — С. 30 — 33.
9. Катаев В.А., Сибиряк С.В., Халиуллин Ф.А., Садыков Р.Ф. и соавт. Калиевая соль 2-[1-(1,1-диоксо-тиетанил-3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты, проявляющая иммунотропную активность. Патент на изобретение № 2115652 от 01.11.1996. Бюл. № 20 от 20.07.98. Заявка № 96121472/04.
10. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Антелав А.В., Варзанашивили Н.А. Влияние энергостима на поражение миокарда при окклюзии коронарной артерии // Экспер. и клин. фармакол. — 2003. — № 5. — С. 17 — 21.
11. Кашина Е.А., Лукк М.В., Зарубина И.В., Смирнов А.В. Кардиопротекторные эффекты антигипоксантов и актопротекторов // Материалы научн. конф. «Антигипоксанта и актопротекторы». — ВМА, СПб. — 1994. — вып. 2. — с. 44.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16 — 19.
13. Миронова О.П., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Этомерзол как антиоксидантное средство // Биомед. хим. — 2003. — № 5. — С. 434 — 442.
14. Мышкин В.А., Гуляева И.А., Ибатуллина Р.Б. и соавт. Влияние актопротекторов на перекисное окисление липидов и состояние мембран эритроцитов у крыс при отравлении карбафосом // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2004. — № 3. — С. 10 — 12.
15. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. — СПб.: Наука, 1998. — 542 с.
16. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанта // Экспер. и клин. фармакол. — 2001. № 3 — С. 76 — 80.
17. Пашин Е.Н., Пичугин В.В., Елькин А.И. Влияние бемитила и этомерзола на миокардинальный резерв ишемизированного миокарда // Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 532.
18. Плотникова Т.М., Кулакова З.В., Плотников М.Б. Влияние этомерзола на кровоснабжение и кислородный обмен мозга при острой транзиторной ишемии и рециркуляции // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1991. — № 4. — С. 386 — 388.
19. Плотникова Т.М., Кулакова З.В., Смольякова В.И., Плотников М.Б. Механизмы коррекции этомерзолом постишемической гипоперфузии // Экспер. и клин. фармакол. — 1992. — № 4. — С. 11 — 13.
20. Садыков Р.Ф., Катаев В.А., Сибиряк С.В., Фазлыев М.М. и соавт. Влияние тиазозола на устойчивость организма при воздействии различных экстремальных факторов // Мед. вестник МВД. — 2006. — № 1. — С. 32 — 37.
21. Садыков Р.Ф., Сергеева С.А., Катаев В.А. Иммуномодулятор тиазозол как антиоксидант // Тез. докл. V Международной конференции «Биоантиоксидант». — М. — 1998. — С. 78 — 79.
22. Садыков Р.Ф., Сергеева С.А., Черненко И.В., Катаев В.А. и др. Распределение тиазозола и его метаболитов по органам и тканям крыс // Журн. здравоохран. Башкортостана. — 1999. — № 1 — С. 38 — 49.

23. Садыков Р.Ф., Сибиряк С.В., Перцев М.Г. и соавт. Влияние тиетазола на свободно-радикальные процессы. // Тез. Докл. VI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». — М., 1999. — С. 65.

24. Силикина И.В., Александрин В.В., Ганьшина Т.С. Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга под влиянием афобазола // Экспер. и клин. фармакол. — 2004. № 5. — С. 9 — 12.

25. Спасов А.А., Косолапов В.А., Островский О.В., Дрозд В.В. и соавт. Противоишемические свойства нового антиоксидантного средства эноксифола // Экспер. и клин. фармакол. — 2005. — № 6. — С. 67 — 70.

26. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В кн.: Современные методы в биохимии. Под редакцией В.Н. Ореховича. — М., «Медицина». — 1977. — С. 63 — 64.

27. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. Под редакцией В.Н. Ореховича. — М., «Медицина». — 1977. — С. 66 — 68.

28. Bachetti T., Comini L., Curello S., Bastianon D. et al. Coexpression and modulation of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in human endothelial cells // J Mol Cell Cardiol. — 2004. — Vol. 37. — P. 939 — 945.

29. Burton K.P. Evidence of direct toxic effects of free radicals on the myocardium // Free Radic. Biol. Med. — 1988. — Vol. 4. — P. 15 — 24.

30. D'Agostino D'Agostino R.B., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. CDH Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation // JAMA. — 2001. — Vol. 22. P. 180 — 187.

31. Groth W., Blume A., Gohlke P. et al. Chronic pretreatment with candesartan improves recovery from focal cerebral ischaemia in rats // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 2175 — 2182.

32. Grover G.J., D'Alonzo A.J., Darbenzio R.B., et al. In Vivo Characterization of the Mitochondrial Selective KATP Opener (3R)-trans-4-((4-Chlorophenyl)-N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril Monohydro-chloride (BMS-191095): Cardioprotective, Hemodynamic, and Electrophysiological Effects // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. 303. P.132.

33. Holland R.P., Brooks H. TQ-ST segment mapping: critical review and analysis of current concepts. // Am. J. Cardiol. — 1977. — Vol. 40. — № 1. — P. 110 — 129.

34. Li J., Hu X., Selvakumar P., Russell R.R. et al. Role of the nitric oxide pathway in AMPK-mediated glucose uptake and GLUT4 translocation in heart muscle // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 287. — P. 834 — 841.

35. Sadykov R.F., Sibiryak S.V., Kataev V.A., Sergeeva S.A. Thiethazole as a new immunomodulator // XIII International Congress of Pharmacology. Munchen. Germany, 1998. July 26 — 31. Abstracts. P. 52.27. R. 514.

36. Shimizu M., Sjoquist P.O., Wang Q.D. and Ryden L. Effects of the angiotensin AT1 receptor blocker candesartan on myocardial ischemic/reperfusion injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. Vol.10, Suppl 11. — P. 137 — 142.

37. Sorrenti V., Salerno L., Giacomo C. Di et al. Imidazole derivatives as antioxidants and selective inhibitors of nNOS // Nitric Oxide. — 2006. — Vol. 14. — P. 45 — 50.

*Sadykov R.F., Sibiryak S.V.,
Katayev V.A., Sergeeva S.A.,
Sibiryak F.K.*

ANTIISCHEMIC ACTIVITY OF THIETHAZOLE

According to the model of occlusion descending branch of the left coronary artery in cats (ethaminal sodium 40 mg/kg) antiischemic activity of derivative of thiethanylbenzimidazole — thiethazole, in comparison actoprotector ethomerzole and β -adrenoblokator propranolol was investigated. The change of segment ST level epicardial electrogram during the period of occlusion and after occlusion (reperfusion) in ischemia, paraischemia and intact zone of myocardium was estimated. It was determined that during the period of occlusion propranolol demonstrated antiischemic activity and prevented lifting of segment ST level in ischemia and paraischemia zone, but it was less efficient during reperfusion of myocardium. Ethomerzole showed equal efficacy to propranolol during the period of occlusion, but was more efficient eliminating hypoxia during reperfusion of myocardium. Thiethazole showed maximum antiischemic effect both in the period of occlusion and during reperfusion. Thiethazole lowered lipid peroxidation activation and increased antioxidant system in albino rats at acute hypoxia. Normalizing influence on oxidative processes is probably the base of antiischemic effect of thiethanylbenzimidazoles.

Л.А. Соков¹, В.А. Егоров

КЛАССИФИКАЦИЯ И РЕЗЕРВЫ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ ЕМКОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

¹ Южно-Уральский научный центр РАН, Уральский государственный университет физической культуры, Областной противотуберкулезный диспансер, г. Челябинск

В.И. Вернадский [1], в зависимости от среднего содержания (массовой доли, выраженной в %), делил химические элементы по декадной системе (10^1 ; 10^0 — 10^{-1} ; 10^{-1} — 10^0 ; 10^{-2} — 10^{-1} и т. д.). Несколько позднее [2], соответственно этой классификации, было предложено деление химических элементов на три группы: макроэлементы (содержание в живом выше 10^{-2} %, это все химические элементы, содержащиеся в организме «стандартного» человека весом 70 кг, в возрасте 30 лет [4], более 7 грамм); микроэлементы (содержание в организме от 10^{-2} % до 10^{-5} %, это все химические элементы, содержащиеся в организме «стандартного» человека от 7 грамм до 7 миллиграмм); ультрамикроэлементы (содержание в организме «стандартного» человека ниже 10^{-5} %, т. е. менее 7 миллиграмм). В настоящее время некоторые исследователи объединяют ультрамикроэлементы с микроэлементами в одну группу. С этой точки зрения все химические элементы делятся на макро- и микроэлементы. Удобные, универсальные, общепринятые, но произвольные классификации отражают только содержание химических элементов в любых космохимических, геохимических, биогеохимических объектах, в том числе и живых системах в мас. % (вес. %), и не указывают на их биологическую роль и физиологическую значимость. Эти классификации химических элементов предложены геохимиками, а используются в биологии, физиологии, медицине, медицинской элементологии. Подобным классификациям, базирующимся на количественной оценке содержания химических элементов в биологических системах, можно придать естественно-научный смысл.

А.В. Скальный [5] делит все химические элементы на элементы с низкой, средней и высокой гомеостатической емкостью. А.В. Скальный относит к химическим элементам с минимальной гомеостатической емкостью P, Zn, Cu, Se, Cr, Fe, I, количество которых с возрастом еще более уменьшается. К накоплению в организме таких элементов, как Pb, Cd, Be, As, Ti, U, а также дисбалансу Na, K, Li (элементы с высокой гомеостатической емкостью) в основном следует относиться, по мнению А.В. Скального, как к вторичным состояниям, изначально обусловленным дисбалансом элементов с меньшей гомеостатической емкостью. Такой подход следует приветствовать, так как это важно с практической стороны. Однако речь здесь идет не только о гомеостатической емкости, но и о резервах гомеостатической емкости [3].

Следует отметить, в биологии и медицине физиологические показатели рассчитываются или на поверхность тела, или на кг веса животного. В животных организмах существует внеклеточное (гомеостатическое) и внутриклеточное (клеточное) пространство, каждое из которых рассчитано на определенное количество того или иного химического элемента. Вместимость или емкость внеклеточного и внутриклеточного пространства для химических элементов можно выразить в различных единицах. Все химические элементы можно, вероятно, сгруппировать или по процентному, или по абсолютному, весовому показателю, выразив содержание химических элементов в этих физиологических пространствах (емкостях) в граммах, миллиграммах, микрограммах. По величине гомеостатической (и клеточной) емкости (по аналогии с работой [2]) все химические элементы можно разделить на три группы. Используя процентное соотношение содержания химических элементов в живом веществе макроэлементы отнести к химическим элементам, обладающим высокой гомеостатической (и клеточной) емкостью; микроэлементы отнести к химическим элементам, обладающим средней гомеостатической (и клеточной) емкостью; ультрамикроэлементы отнести к химическим элементам, обладающим минимальной гомеостатической (и клеточной) емкостью.

Для человека можно использовать абсолютные цифры, разделив все химические элементы на три группы. Первая группа — содержание химических элементов в организме «стандартного» человека [4] больше 1 грамма — это химические элементы, обладающие высокой гомеостатической (и клеточной) емкостью. Вторая группа — содержание химических элементов от 1 миллиграмма до 1 грамма — это химические элементы, обладающие средней гомеостатической (и клеточной) емкостью. Третья группа — содержание химических элементов меньше 1 миллиграмма — это химические элементы, обладающие минимальной (низкой) гомеостатической (и клеточной) емкостью.

К первой группе химических элементов, обладающих высокой гомеостатической (и клеточной) емкостью, относятся: O, содержание в организме «стандартного» человека — 45500 г (65,0%); C — 12600 г (18,0%); H — 7000 г (10,0%); N — 2100 г (3,0%); Ca — 1050 г (1,5%); P — 700 г (1,0%); S — 175 г (0,25%); K — 140 г (0,2%); Na — 105 г (0,15%); Cl — 105 г (0,15%); Mg — 35 г (0,05%);

Fe — 4 г (0,0057%); Zn — 2,3 г (0,0033%); Rb — 1,2 г (0,0017%).

Ко второй группе химических элементов, обладающих средней гомеостатической (и клеточной) емкостью, относятся: Sr, содержание в организме «стандартного» человека — 140 мг ($2 \cdot 10^{-4}$ %); Cu — 100 мг ($1,4 \cdot 10^{-4}$ %); Al — 100 мг ($1,4 \cdot 10^{-4}$ %); As < 100 мг (< $1,4 \cdot 10^{-4}$ %); Sb < 90 мг (< $1,3 \cdot 10^{-4}$ %); Pb — 80 мг ($1,1 \cdot 10^{-4}$ %); La < 50 мг (< $7 \cdot 10^{-5}$ %); Nb < 50 мг (< $7 \cdot 10^{-5}$ %); Sn — 30 мг ($4,3 \cdot 10^{-5}$ %); I — 30 мг ($4,3 \cdot 10^{-5}$ %); Cd — 30 мг ($4,3 \cdot 10^{-5}$ %); Mn — 20 мг ($3 \cdot 10^{-5}$ %); Ba — 16 мг ($2,3 \cdot 10^{-5}$ %); Ti < 15 мг (< $2,2 \cdot 10^{-5}$ %); Ni < 10 мг (< $1,4 \cdot 10^{-5}$ %); B < 10 мг (< $1,4 \cdot 10^{-5}$ %); Cr < 6 мг (< $8,6 \cdot 10^{-6}$ %); Ru < 6 мг (< $8,6 \cdot 10^{-6}$ %); Tl < 6 мг (< $8,6 \cdot 10^{-6}$ %); Zr < 6 мг (< $8,6 \cdot 10^{-6}$ %); Mo < 5 мг (< $7 \cdot 10^{-6}$ %); Co < 3 мг (< $4,3 \cdot 10^{-6}$ %); Be < 2 мг (< $3 \cdot 10^{-6}$ %); Au < 1 мг (< $1,4 \cdot 10^{-6}$ %); Ag < 1 мг (< $1,4 \cdot 10^{-6}$ %).

К третьей группе химических элементов, обладающих минимальной гомеостатической (и клеточной) емкостью, относятся: Li, содержание в организме «стандартного» человека < 900 мкг (< $1,3 \cdot 10^{-6}$ %); Bi < 300 мкг (< $4,3 \cdot 10^{-7}$ %); V < 100 мкг (< $1,4 \cdot 10^{-7}$ %); U < 20 мкг (< $3 \cdot 10^{-8}$ %); Cs < 10 мкг (< $1,4 \cdot 10^{-8}$ %); Ga < 2 мкг (< $3 \cdot 10^{-9}$ %); Ra < 10-3 мкг (< $1,4 \cdot 10^{-12}$ %) [4, табл. 6].

Эту предлагаемую классификацию химических элементов для «стандартного» человека можно упростить. К химическим элементам с высокой гомеостатической (и клеточной) емкостью можно отнести химические элементы, которые обнаруживаются в организме «стандартного» человека в количествах более 1 грамма. Все остальные химические элементы, содержащиеся в организме «стандартного» человека менее 1 грамма, можно отнести к химическим элементам с низкой гомеостатической (и клеточной) емкостью.

Определяющее значение для жизнедеятельности биологических систем имеет содержание (концентрация) изотопов химических элементов в пищевых продуктах, почве, воде, воздухе. Внешними факторами, влияющими на параметры метаболизма и определяющими содержание, концентрацию изотопов химических элементов, является проживание в биогеохимических провинциях, геохимических аномалиях городов, районов, ландшафтов... Содержание изотопов химических элементов во внешней среде формирует изотопный химический состав пищевых цепочек. В биогеохимических провинциях организм человека способен аккумулировать дополнительное количество того или иного химического элемента, которое не является необходимым для нормального протекания физиологических процессов. Дополнительное количество химического элемента может быть принято благодаря существованию в живом биологических резервов.

Оценочной величиной резерва биологической (гомеостатической и клеточной) емкости может служить отношение летальной дозы (ЛД) к нормальному содержанию химического элемента (СХЭ) в организме. От-

ношение ЛД/СХЭ для элементов равно: Р — 0,0001; Zn — 0,0025; К — 0,08; коэффициент для Na, вероятно, также мал (учитывая высокую токсичность и доступность японские самураи использовали NaCl как средство для ритуального самоубийства [7]). Коэффициенты для V, Ba, Cr, F равны соответственно: 0,1 — 0,2; 0,2; 0,5; 0,77. Коэффициенты для Fe, As, Mo, I несколько больше и равны соответственно: 2 — 7; 3,3 — 3; 10; 2,3 — 14. То есть, резервная биологическая (гомеостатическая и клеточная) емкость этих элементов больше их нормального содержания в организме в 2 — 23 раза. Коэффициенты отношения ЛД/СХЭ для Tl, Br, Cd, Pb, Ag, Hg превышают биологическую (гомеостатическую и клеточную) емкость в десятки, сотни и даже десятки тысяч раз. Их резервная биологическая (гомеостатическая и клеточная) емкость больше биологической (гомеостатической и клеточной) емкости соответственно в 100, 134, 50 — 300, 5 — 500, 1300 — 6200, 11500 — 23000 раз. В расчетах использовали противоречивые данные по ЛД [6].

Итак, химические элементы, присутствующие в организме человека в больших количествах, обладают меньшими резервами биологической (гомеостатической и клеточной) емкости. Резервная биологическая (гомеостатическая и клеточная) емкость химических элементов определяется отношением летальной дозы к их среднему содержанию в средах организма и организме в норме. Если биологическая (гомеостатическая и клеточная) емкость обратно пропорциональна, то резервная биологическая (гомеостатическая и клеточная) емкость химических элементов прямо пропорциональна числу протонов в ядре атома.

Сходные выводы о токсичности химических элементов были сделаны значительно раньше, правда для этого использовалась иная терминология и другие расчеты [3]. Для выражения токсичности химического элемента была предложена величина — относительная летальная токсичность (ОЛТ), численно равная отношению концентрации (С норм. г/100г) в нормальном организме, к концентрации токсической дозы (С лет. г/100 г) химического элемента, при условии равномерного распределения всего введенного количества элемента в организм [3].

Оказалось, что незначительное увеличение концентрации макроэлемента (О, Н, Na, К, Cl и т.д.) приводит организм к гибели. Например, для проявления летального действия таких химических элементов, как натрий, калий, фосфор, железо и т.д., необходимо повысить их концентрацию над нормальной менее чем на 1/50 — 1/1000. В то же время по отношению к таким токсическим элементам, как галлий, сурьма, теллур, ртуть, серебро, организм человека толерантен, и для его гибели необходимо создать дополнительную концентрацию, превышающую нормальное содержание химического элемента в организме почти в 1000 раз. Сделан вывод: химические элементы, присутствующие в организме в больших концентрациях, по относительной токсичности более ядовиты, чем в общепринятом понимании высоко токсичные [3].

Между понятиями ОЛТ и резервная емкость можно поставить знак равенства. Резервную емкость, в зависимости от физиологического пространства, можно делить на внеклеточную (гомеостатическую), внутриклеточную (клеточную) или биологическую (это сумма гомеостатического и клеточного пространств) резервную емкость.

Наиболее частой патологией, с которой пациентам оказывается медицинская помощь в реанимационных отделениях больниц, является нарушение электролитного баланса. То есть, чаще всего происходит нарушение гомеостаза макроэлементов и их солей: Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , PO_4^{-3} , CO_3^{-2} и т. д., так как их резервная гомеостатическая (биологическая) емкость минимальна.

Таким образом, химические элементы, обладающие максимальной биологической (гомеостатической и клеточной) емкостью, располагают минимальными дополнительными резервными емкостями, а химические элементы, обладающие минимальной биологической (гомеостатической и клеточной) емкостью, располагают максимальными дополнительными резервными емкостями. В основе биологической классификации изотопов химических элементов необходимо использовать естественнонаучные понятия — клеточная и гомеостатическая (биологическая) емкость химических элементов, а для оценки чувствительности биологических систем к химическим элементам — такое понятие, как предельная биологическая емкость химических элементов в норме и патологии.

Химические элементы по содержанию в «стандартном» человеке можно разделить на две (три) группы: к первой группе отнести все химические элементы, содержание которых в организме больше 1 грамма. Это химические элементы, обладающие максимальной биологической (гомеостатической и клеточной) емкостью и минимальными резервами. По старой классификации — это в основном макроэлементы. Ко второй группе следует отнести все химические элементы, содержание которых в организме человека меньше 1 грамма. Это химические элементы, обладающие минимальной (средней и минимальной) биологической (гомеостатической и клеточной) емкостью и максимальными резервами. По старой классификации — это микро- и ультрамикроэлементы. Вторую группу можно при необходимости разделить на две подгруппы.

Для многих химических элементов гомеостатическая, клеточная, резервная емкость не установлена, а для отдельных изотопов химических элементов этих данных просто нет. Нужны дополнительные эксперименты и расчеты. Предлагаемая классификация и использование понятия резервов в биологии, физиологии, медицине, медицинской элементологии может послужить стимулом для проведения подобных исследований и расчетов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вернадский В.И. Биогеохимические очерки (1922 — 1932). — М.: АН СССР, 1940. — 250 с.

2. Виноградов А.П. Химический элементарный состав организмов и периодическая система Д.И. Менделеева / А.П.Виноградов // Природа. 1933. — С. 28 — 36.

3. Кист А.А. Биологическая роль химических элементов и периодический закон: монография / А.А. Кист. — Ташкент : ФАН Узбекской ССР, 1973. — 65 с.

4. Радиационная защита: справочник / Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите. Вторая публикация. — М., 1961. — 260 с.

5. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека: учебное пособие / А.В. Скальный. — М. : Мир, 2004. — 216 с.

6. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине: учебное пособие / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. — М.: Мир, 2004. — 272 с.

7. Macfailane W.V. Vie et travail dans les climats chauds. In: *Precis de physiologie du travail notions d'ergonomie*. Masson, Paris, 1981. — P. 265 — 290.

Sokov L.A., Egorov V.A.

CLASSIFICATION AND RESERVES OF HOMEOSTATIC CAPACITY OF CHEMICAL ELEMENTS IN BIOLOGICAL OBJECTS

The usage of natural science concepts, such as endocellular and extracellular space — cellular and homeostatic capacity of chemical elements are necessary in a basis of biological classification of isotopes of chemical elements. For an estimation of sensitivity of biological systems to chemical elements it is bring into use such concept as the maximal biological (reserve) capacity of chemical elements. According to the content of chemical elements in a «standard» person one can distinguish two (three) groups. All chemical elements, the content of which is more than 1 gramme in the organism are related to the first group. These are the chemical elements possessing maximal biological (homeostatic and cellular) capacity and the minimal reserves. According to the old classification these are mainly macro elements. All chemical elements, the content of which is less than 1 gramme in the organism of a person are to relate to the second group. These are the chemical elements possessing minimal (average and minimal) biological (homeostatic and cellular) capacity and the maximal reserves. According to the old classification these are micro- and ultra microelements. If necessary one can divide the second group into two subgroups.

Reserve (homeostatic, cellular, biological) capacity of isotopes of chemical elements is determined by the attitude of a lethal dose to their average content in environments of an organism in norm. If biological (homeostatic and cellular) capacity is inversely proportional, reserve (homeostatic, cellular, biological) capacity of chemical elements is directly proportional to the number of protons in a nucleus of an atom.

Е.О. Шамишурина, Б.Г. Юшков, С.В. Сазонов

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ХИТИНА И ХИТИНАЗЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Актуальность проблемы

Одной из наиболее чувствительных систем организма и одновременно наиболее уязвимой к действию чрезвычайных раздражителей является система крови в связи с высокой пролиферативной активностью составляющих ее элементов. Известно, что необходимым условием эффективного гемопоэза, обеспечивающим пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток, является их взаимодействие со специфическим микроокружением (гемопоэзиндуцирующее микроокружение — ГИМ), которое состоит из стромальных клеток, образованного ими внеклеточного матрикса, макрофагов, факторов роста, а также других стимуляторов и ингибиторов гемопоэза, продуцируемых этими клетками или активированными лимфоцитами. В качестве одного из медиаторов сложных межклеточных взаимодействий гемопоэтических клеток со стромой, влияющих на клеточную адгезию, миграцию, дифференцировку, могут выступать протеогликаны [4, 5, 6, 12, 13].

Наряду с влиянием на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток, протеогликаны оказывают воздействие и на рост стромальных элементов, что проявляется в изменении их способности связывать факторы роста, создавая их высокие концентрации последних, стимулирующие образование колоний. Протеогликаны могут рассматриваться и в качестве рецепторов с низким сродством к факторам роста, что доказано в отношении мультифункционального фактора роста фибробластов, стимулирующего рост стромальных элементов и гемопоэз [4, 5]. Кроме того, протеогликаны могут сами являться структурными компонентами факторов роста [4, 8, 14]. Присутствие протеогликанов в гликокаликсе клеток влияет на их функциональную активность, межклеточные взаимодействия, размножение клеток, защиту рецепторов клеточной поверхности [6, 12, 13, 14]. Основными протеогликанами костного мозга являются хондроитинсульфаты и гепарансульфат, которые локализуются как на поверхности гемопоэтических клеток, так и в матриксе [13, 14], тогда как одним из наименее изученных веществ остается такой протеогликан как хитин — линейный полимер (1 — 4)-2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкозы, который в организме всегда тесно связан с белком [7, 15]. Ранее изученные биологические эффекты хитина [3, 7, 15 — 18] позволяют поставить вопрос о его участии в регуляции физиологических процессов в организме и прежде всего — в регенерации тканей. Наиболее удобной моделью для изучения способности хитина принимать участие в

межклеточных взаимодействиях является монослойная культура костномозговых фибробластов. Фибробласты являются одним из представителей стромальных мезанхиоцитов, играющих существенную роль в формировании стромы гемопоэтических органов [4, 5, 6, 8, 11]. По степени зрелости выделяют различные их типы — от стволовых клеток с высоким пролиферативным потенциалом до более коммитированных прекурсоров. Выраженный полиморфизм стромальных фибробластов так же отражает и их функциональную гетерогенность по отношению ко всем гемопоэтическим элементам [6, 8, 11, 13].

Цель исследования

Определение влияния хитина и хитиназы на активность фибробластов в переживающей культуре.

Материалы и методы исследования

Получение переживающей культуры фибробластов проводилось по методике культурального теста на клоногенные клетки, проводимого в монослойных культурах костного мозга [9]. В процессе культивирования отбирались по характеру роста и морфологическим признакам диплоидные штаммы фибробластов. В целях стимуляции митотической активности в первичные культуры добавляли ФГА. Препараты хитина и хитиназы добавлялись в разведениях от 10^{-1} до 10^{-10} непосредственно в культуру либо предварительно инкубировались с фибробластами в течение 30 минут при температуре 37°C с последующей отмывкой клеток средой Хенкса.

Для определения характера роста культуры фибробластов оценивали площадь, занятую монослоем клеток и их адгезивную активность.

Для определения площади, занятой монослоем фибробластов, на посевные чашки площадью 63,5 см² в 15 мл среды засевали по 500 тысяч клеток/мл. Через 72 часа культивирования, с учетом формирования колоний на 3 — 4 сутки [9], при t° 37°C удаляли среду роста и проводили измерение площади монослоя по общепринятой методике [1]. Для достоверности подсчитывали не менее 10 полей зрения и выводили среднюю арифметическую величину, выражая показатель Sp в см².

Для определения адгезивной активности через 24 часа культивирования удаляли среду роста, прикрепившиеся клетки снимали 0,02% раствором Версена и их количество подсчитывали в камере Горяева. Выводили отношение числа прикрепившихся клеток к числу засеянных

и полученные результаты выражали в процентах (%).

Результаты и обсуждение

Анализ роста культуры фибробластов по показателю площади, занятой монослоем клеток (Sp), свидетельствует, что хитин в высоких концентрациях тормозит рост культуры. Так, в разведении от 10^{-1} до 10^{-6} показатель составил $6,8 \pm 0,419 \text{ см}^2$ (при $C 10^{-1}$) — $19,77 \pm 1,238 \text{ см}^2$ (при $C 10^{-6}$), тогда как контрольный показатель составил $36,63 \pm 1,14 \text{ см}^2$, $p \leq 0,05$. Низкие дозы препарата (10^{-9}) достоверно вызывают возрастание пролиферативной активности фибробластов, показатель которой при данном разведении составил $41,00 \pm 1,308 \text{ см}^2$. Снижение концентрации хитина в среде путем добавления в нее фермента хитиназы в высоких дозах также вызывает уменьшение скорости образования монослоя, причем высокие дозы фермента (10^{-1}) полностью подавляли рост культуры с последующим повышением показателя до $19,05 \pm 2,483 \text{ см}^2$ при $C 10^{-8}$, а в интактной культуре он составил $38,1 \pm 2,495 \text{ см}^2$, $p \leq 0,05$. Дальнейшее снижение концентрации фермента в культуральной среде до 10^{-9} , 10^{-10} не оказывает влияния на данный показатель (рис. 1). Таким образом, способность фибробластов формировать монослой зависит от концентрации хитина в среде.

Способность фибробластов к адгезии оценивалась после 24-часовой инкубации культуры по проценту (%) прикрепившихся к стеклу клеток от общего количества посеянных. Результаты исследований показали, что препарат хитина в высоких концентрациях угнетает адгезивную способность фибробластов, что проявляется в снижении данного показателя от $13 \pm 0,014\%$ при $C 10^{-1}$ до $41 \pm 0,026\%$ при $C 10^{-5}$, тогда как в контрольной культуре показатель составил $54 \pm 0,03\%$, $p \leq 0,05$. При дальнейшем разведении этот показатель достигает уровня интактной культуры. При добавлении фермента хитиназы в культуру также наблюдается резкое снижение показателя: $15 \pm 0,017\%$ при $C 10^{-2}$ и полном блокировании способности клеток к адгезии при разведении фермента 10^{-1} против $47 \pm 0,05\%$ в контроле, $p \leq 0,05$. При высоких разведениях фермента способность фибробластов к ад-

гезии нормализуется и становится близкой к таковой в контроле (рис. 2).

Проведенные исследования влияния хитина и хитиназы на культуру костномозговых фибробластов позволяют предположить, что данные вещества оказывают влияние на их активность, но эффект зависит от концентрации препаратов в культуре: отклонения концентрации хитина от нормального содержания в межклеточной среде в большую или меньшую стороны ведет к резкому снижению способности фибробластов к образованию монослоя и адгезии, которая является показателем активности фибробластов в образовании колоний. Но для решения вопросов о механизме действия этих веществ на клетки и скорости проявления эффекта была поставлена серия экспериментов с предварительной 30-минутной инкубацией фибробластов с препаратом и ферментом и последующей оценкой показателей адгезивной активности и площади, занятой монослоем клеток.

Результаты исследования свидетельствуют, что предварительная инкубация с хитином резко снижает показатель образования монослоя при добавлении в культуру препарата в высоких концентрациях от $6,80 \pm 0,419 \text{ см}^2$ при $C 10^{-1}$ до $19,96 \pm 1,238 \text{ см}^2$ при $C 10^{-6}$, тогда как в контрольной культуре он составил $36,63 \pm 1,14 \text{ м}^2$, $p \leq 0,05$. При дальнейшем разведении препарата показатель площади, занятой монослоем клеток (Sp), приближается к таковому в контрольной культуре. Обработка клеток ферментом вызывает тот же эффект: в концентрациях от 10^{-1} до 10^{-6} вызывает стойкое уменьшение площади культуры от полного угнетения образования монослоя при $C 10^{-1}$ до $22,23 \pm 0,91 \text{ см}^2$ при $C 10^{-6}$, против $38,10 \pm 2,495 \text{ см}^2$ в контроле, $p \leq 0,05$, тогда как дальнейшее разведение фермента приводит к повышению показателя, доводя его до уровня интактной культуры.

При исследовании адгезивной активности клеток, предварительно обработанных в течение 30 минут хитином и ферментом хитиназы, получены результаты, свидетельствующие, что высокие концентрации препарата в культуре резко снижают способность клеток к адгезии, при этом показатель при разведении хитина

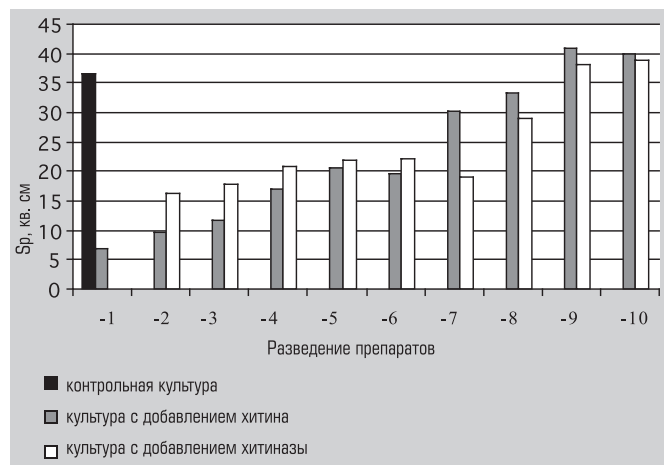


Рис. 1. Площадь монослоя фибробластов при добавлении в культуру препаратов хитина и хитиназы

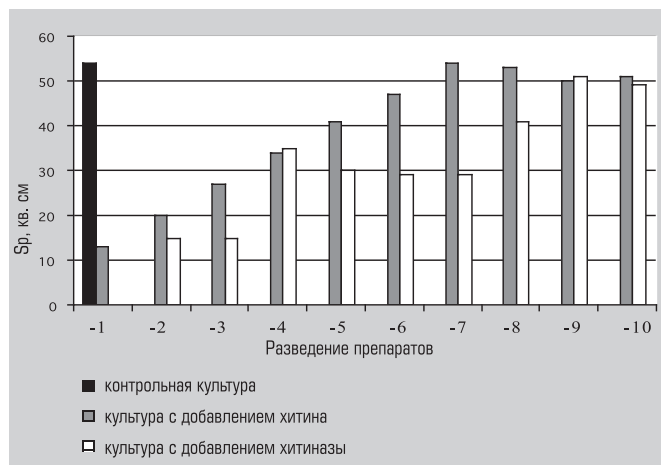


Рис. 2. Адгезивная активность фибробластов при добавлении в культуру препаратов хитина и хитиназы

10^{-1} составил $12 \pm 0,01\%$ с последующим повышением до $34 \pm 0,013\%$ при 10^{-4} в опытной культуре против $54 \pm 0,03\%$ в контрольной, $p \leq 0,05$. Дальнейшее разведение препарата не вызывает достоверного изменения показателя отношения прилипающих клеток к посеянному. При предварительной инкубации клеток с ферментом наблюдается та же тенденция: высокие концентрации хитиназы резко понижают адгезивную активность фибробластов от $5,29 \pm 0,63\%$ при 10^{-1} до $10,00 \pm 0,49\%$ при разведении 10^{-6} , дальнейшее же изменение концентрации фермента не вызывает достоверных различий с контролем.

Результаты исследований показывают, что изменения показателей адгезивной активности культивируемых фибробластов, предварительно обработанных препаратами, сохраняют ту же тенденцию, что и в опытах без предварительной инкубации, следовательно, для проявления эффекта достаточно короткого времени контакта клеток с препаратами.

Таким образом, хитин может выступать в роли регулятора процессов пролиферации костномозговых фибробластов, оказывая влияние на пролиферативную и адгезивную активность фибробластов.

Прямое действие препаратов на клеточные компоненты ГИМ демонстрирует, что для достижения эффекта достаточно кратковременного контакта клеток с препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. /М.: «Медицина», 1999. 383 с.
2. Витрук Т.Ю., Пестеров П.Н. с соавт. Нарушение пролиферативного потенциала фибробластов дермы при старении кожи. / Тезисы докладов V Сибирского съезда физиологов. Томск, 2005.
3. Воевода Т.В., Масычева В.И., Толстикова Т.Г. Особенности репаративной регенерации кожи при воздействии модифицированного хитозана на раны различной этиологии. /Тез. докл. 3-го съезда физиол. Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск. 1997. С. 30 — 31.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. /Томск. 2000 г. 148 с.
5. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопозиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. / Томск: STT, 1999 — С. 128.
6. Горская Ю.Ф., Куралесова А.И. с соавт. Численность стромальных клеток-предшественников в гетеротопных трансплантатах костного мозга мышей СВА разных возрастов. / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. РАМН. Т. 133, №2. 2002. С. 176 — 179.
7. Дубинская А.М., Добротворский А.Е. Применение хитина и его производных в фармации. / Хим.-фарм. журнал, 1989. Т. 23, № 5, с. 623 — 628.
8. Кривошеина О.И., Запускалов И.В., Хлусов И.А. Морфофункциональные особенности мононуклеарных эле-

ментов крови при культивировании *in vivo* в динамических условиях. / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. РАМН. Т. 139. 2005. С. 357 — 360.

9. Фриденштейн А.Я. Клонирование стромальных клеток-предшественников. /АМН СССР. Ленинград: «Наука», 1988

10. Хананашвили Я.А., Хлопонин П.А. Апоптоз: морфогенетические и физиологические аспекты. / Ростов-на-Дону, 2001. 51 с.

11. Шумаков В.И., Расулов М.Ф. с соавт. Сравнительная оценка эффективности применения аллогенных эмбриональных фибробластов для терапии глубоких ожоговых ран. / Вестник трансплантологии искусственных органов. № 4, 2002. С. 7 — 11.

12. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В. / Система крови и экстремальные воздействия на организм. Екатеринбург. УРО РАН, 1999. 201 с.

13. Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г. Иммунная система и регуляция физиологических функций. / Екатеринбург. 2001. 74 с.

14. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г. Иммунофизиология. /УрО РАН 2002. 236 с.

15. Muzzarelli R.A.A. Structural and functional versatility of chitins. 1998. 189 p.

16. Muzzarelli R.A.A. Chitin in natura and technologi. / N.Y. 1989. 136 p.

17. Mori T., Okumara M., et all. Effekt of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblast in vitro. / Biomateriales. 1997. V. 18. № 13, p. 947 — 951.

18. Ormrod D.J., Holmes C.C., Miller T.e. Dietari chitozan unhibits hyperholesterolaemia and atherogenezis in the apolipoprotein E-deficitent mous model of atherosclerosis. / Atherosclerosis. 1998. V.138. № 2. p. 329 — 334.

*Shamshurina E.O., Yushkov B.G.,
Sazonov S.V.*

THE INFLUENCE OF CHITIN AND CHITINASE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY FIBROBLASTS IN CULTURE

The aim of our research is the influence of chitin — proteoglycan and chitinase — ferment on fibroblasts' proliferation and adherence activity in culture.

In our experiments we defined the square of monolayers and adherence activity of fibroblasts of marrow.

The results of the experiments showed, that high concentrations of chitin and chitinase in cultural medium reduce fibroblasts' proliferation and adherence activity.

In the experiments with previous incubation of fibroblasts with chitin and chitinase, the same results were received.

Thus, this preparations regulate the process of proliferation and adherence activity of fibroblasts of marrow and directly effect on cells during the short time.

Е.В. Аронскинд, И.А. Тузанкина, О.П. Ковтун, О.А. Уфимцева, В.Н. Шершнев
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
 И ФАКТОРЫ РИСКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА
 У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ**

Уральская государственная медицинская академия,
 Областная детская клиническая больница № 1,
 Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
 ОДБВЛ «Особый ребенок»,
 Институт промышленной экологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Бронхообструктивный синдром (БОС) — собирательный термин, включающий симптомокомплекс специфически очерченных клинических проявлений нарушения бронхиальной проходимости, имеющей в своей основе сужение или окклюзию дыхательных путей. Клинически выраженный синдром дыхательной обструкции достаточно часто встречается у детей особенно раннего возраста. На возникновение и развитие бронхообструкции оказывают влияние различные факторы, такие как пассивное курение, неблагоприятные экологические условия, некоторые заболевания органов и систем, но наибольшее значение имеет респираторная вирусная инфекция. Влияние преморбидных факторов на развитие вирусных инфекций и БОС признается большинством исследователей [2]. Одним из важных факторов риска заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) является недоношенность. В настоящее время отмечено увеличение выживаемости недоношенных детей во всех развитых странах Европы и Америки. Однако новорожденные дети, родившиеся преждевременно, формируют 70% общей перинатальной смертности [1, 3]. В дальнейшем у недоношенных могут развиваться хронические заболевания, такие как бронхолегочная дисплазия, повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям, аллергическая патология, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития, глухота и другие состояния [1, 3, 5].

До настоящего времени остаются малоизученными особенности развития БОС, как осложнения ОРВИ, у недоношенных детей на первом году жизни.

Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов динамического проспективного исследования 88 не-

доношенных детей, с массой тела при рождении менее 2000 грамм и сроком гестации менее 34 недели. Все дети находились на лечении в неонатальных отделениях областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга в 2003 — 2004 гг. и наблюдались после выписки из стационара в ОДБВЛ «Особый ребенок» г. Екатеринбурга.

В зависимости от развития БОС на первом году жизни все дети были разделены на 2 группы:

1. Дети, перенесшие БОС на первом году жизни (n= 22).

2. Дети, не перенесшие БОС на первом году жизни (n= 66).

Критерии исключения из групп: наличие врожденных пороков развития (множественные), эндокринной патологии (врожденной), дети из двоен и дети, имеющие синдром задержки внутриутробного развития плода.

Были проанализированы течение беременности и родов, неонатальная заболеваемость недоношенных детей. Ультразвуковое исследование тимуса проводили на аппаратах фирмы «Siemens», «Aloca-500» и «SIM 5000 plus».

Комплексная оценка состояния иммунной системы проводилась в отделе клинической иммунологии областной детской клинической больницы № 1 (зав. лабораторией к.м.н. М.М. Мурзина).

Забор венозной крови на исследования осуществляли в возрасте 2 мес., 3 — 6 мес., 7 — 12 месяцев жизни детей.

Анализировалась лейкоцитарная формула с оценкой абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов.

Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток проводили методом

непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). Определялась концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al., с использованием моноспецифических и стандартных сывороток производства НИИ им. Гамалея. Концентрация общего иммуноглобулина Е определялась методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Хема-медика» (г. Москва), фотометром «Labsystems Multiskan MS».

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, используя микробные полисахариды (зимозан) с латексными частицами.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием критерия z и степени его достоверности. Распределения большинства рассматриваемых показателей асимметричны и отличаются от нормального. Поэтому использовался квартильный анализ, а проверка значимости различий между независимыми группами проводилась по непараметрическому критерию Краскала-Уоллеса. Если уровень значимости был меньше 0,05, то различия групп считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Дети исследуемых групп значимо не отличались по массе тела при рождении: $Me(LQ-UQ)=1500$ (1200 — 1750) г и $Me(LQ-UQ)=1420$ (1190 — 1700) г. соответственно в 1 и 2 группах, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между массой тела недоношенных детей при рождении и заболеваемостью БОС на первом году жизни и позволяет провести нам корректные сравнения.

Не выявлено достоверных отличий при анализе факторов акушерско-гинекологического, экстрагенитального анамнеза, течения беременности и родов. Анализ анамнеза матерей детей всех исследуемых групп недоношенных детей показал отсутствие среди исследуемого контингента здоровых женщин и физиологического течения беременности и родов. Необходимо отметить большой процент наличия гестозов средней и тяжелой степени, сочетающийся, как правило, с экстрагенитальной патологией, анемией, ФПН, неблагоприятным инфекционным анамнезом, патологическим течением родового акта, рождением детей в асфиксии средней и тяжелой степени. Данный факт подчеркивает особый исходный фон в изучаемых группах недоношенных детей. Также отсутствовали достоверные отличия в частоте возникновения БОС у детей, имевших в неонатальный период клинко-инструментальный симптомокомплекс БЛД легкой и средней степени тяжести (соответственно 6% и 9% в 1 и 2 группах). Однако, у 2 детей с тяжелой формой БЛД, каждое

заболевание ОРВИ осложнялось развитием БОС. Дети, имевшие функционирующий ОАП на первом году жизни, развивали БОС практически в равном проценте случаев (4% и 3% в 1 и 2 группах). Достоверно чаще развитие БОС отмечено у детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию (62%) по сравнению с детьми, имеющими другие патоморфологические изменения ЦНС в неонатальном периоде: массивные внутрижелудочковые кровоизлияния (12%), перивентрикулярная ишемия (26%), что свидетельствует о важности таких преморбидных факторов, как тяжелая ante- и интранатальная гипоксия ($p<0,05$).

Характеризуя физическое развитие детей 1 и 2 исследуемых групп, выявлено, что дети, развивающие БОС, имели в первые 3 месяца жизни тенденцию к большим темпам увеличения массы тела: 50% этих детей имели в первые 3 месяца жизни избыточный процент увеличения массы тела от 23% до 51% от нормы с медианным значением 40% (по сравнению с темпами увеличения массы тела недоношенных детей, зафиксированных в таблице Чистяковой В.И., 1979) [4]. Тогда как 50% детей 2 группы имели в первые 3 месяца жизни избыточный процент увеличения массы тела от 18% до 40% от нормы с медианным значением 30% ($p=0.07$). В последующем на протяжении 1 года жизни темпы прибавки массы тела были сопоставимы у детей сравниваемых групп.

Анализируя темпы роста детей на первом году жизни, выявлена тенденция к замедлению роста в возрасте 6 — 9 мес. жизни у детей 1 группы, которая в возрасте 9 — 12 месяцев жизни реализовалась в достоверно более низкие темпы роста у этих детей по сравнению с детьми 2 группы: 50% детей 1 группы имели отставание в росте от -10% до -2% от нормы с медианным значением -5% (по сравнению с темпами увеличения длины тела недоношенных детей, зафиксированных в таблице Чистяковой В.И., 1979) [4]. Тогда как рост детей 2 группы полностью соответствовал табличным показателям и составлял, у 50% детей от -5% до +5% от нормы с медианным значением 0% ($p<0,05$). Следовательно, дети, перенесшие БОС на первом году жизни, имели несколько большие темпы увеличения массы тела в первые 3 месяца жизни и, как результат, заболеваемости ОРВИ с развитием осложнений (БОС), начинали отставать в темпах роста от своих сверстников к концу первого года жизни.

В литературных источниках описано влияние искусственного вскармливания на развитие БОС у доношенных детей [2, 5]. В нашем исследовании выявлено, что количество детей, находящихся на искусственном вскармливании с рождения, значимо больше было в 1 группе по сравнению с детьми 2 группы (68,1% против 29% соответственно) ($p<0,05$). Известно, что искусственное вскармлива-

ние является важным фактором риска формирования заболеваний, связанных с аллергическим воспалением, которое в свою очередь является основным патогенетическим звеном и клинических проявлений БОС. По нашим данным, особое значение искусственное вскармливание приобрело при анализе наличия рецидивов БОС при повторном развитии ОРВИ. Так, из 11 детей, имевших 2 — 8 случаев развития БОС на первом году жизни, 10 находились на искусственном вскармливании с рождения.

Вирусные инфекции развились у 74% недоношенных детей обеих исследуемых групп на первом году жизни. При этом каждый третий недоношенный ребенок (33%) был «часто болеющим» на первом году жизни. К особенностям течения вирусных инфекций у недоношенных детей можно отнести подострое начало, стертость клинических проявлений, малосимптомность, в большинстве случаев — отсутствие фебрильной температуры и явлений нейротоксикоза, присоединение симптомов кандидоза слизистых оболочек полости рта.

Каждый 4 ребенок (25%) из всех наблюдаемых детей имел БОС при развитии ОРВИ. Первые эпизоды БОС отмечены в возрасте 2 — 3 месяцев жизни, но чаще синдром развивался во втором полугодии жизни. Осложнения в виде бронхопневмонии выявлены у 15% детей на высоте развития указанного синдрома. Повторные эпизоды БОС отмечены у каждого второго ребенка (50%), имевшего в анамнезе данное осложнение. Практически все дети с развитием БОС были госпитализированы в стационары. Только 18% детей получали лечение по поводу данного заболевания в домашних условиях.

Клиническая картина анализируемой патологии на первом году жизни имела свои отличия у недоношенных детей по сравнению с классическим симптомокомплексом, развивающимся у доношенных детей.

В большинстве случаев для течения ОРВИ недоношенных детей характерно подострое начало, температура тела была нормальной или повышалась до субфебрильных цифр (крайне редко — до фебрильных), ринит слизистого характера со скудными выделениями, сухой, редкий, короткий кашель, наличие явлений интоксикации — снижение аппетита, ребенок становился вялым, гипотоничным и крайне редко-капризным, возбужденным. Раньше, чем у доношенных, уже на 1 — 2-й день заболевания, на фоне незначительно выраженных катаральных явлений и нормальной или субфебрильной температуры тела развивался бронхообструктивный синдром. Для него были характерны: цианоз носогубного треугольника, периорбитальный цианоз, одышка экспираторного характера с выраженным тахипноэ (больше 60 дыханий в минуту), втяжение уступчивых мест грудной клетки, дистанционные хрипы. При аускультации — сухие

свистящие хрипы и практически полное отсутствие разнокалиберных влажных хрипов. БОС обычно продолжался в течение 3 — 5 и более дней в зависимости от характера инфекции и на фоне активной ингаляционной терапии исчезал чаще так же быстро, как внезапно и развивался. У недоношенных детей редко появлялись такие изменения в анализах крови, как лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ. Чаще гемограмма была без особенностей или имела тенденцию к лейкопении и нейтропении, даже при развитии такого осложнения БОС, как пневмония.

При анализе показателей иммунного профиля детей (табл. 1), у которых ОРВИ осложнилось и не осложнилось развитием БОС, выявлено отсутствие значимых различий в первые 2 месяца жизни. Обращает внимание более низкое количество лейкоцитов у детей 1 группы на протяжении всего первого года жизни по сравнению с доношенными детьми. После 3 месяца жизни, на фоне развития первых эпизодов БОС, отмечалось снижение абсолютного и относительного количества Т-клеток, снижение абсолютного и относительного количества клеток, обладающих киллерной активностью (CD16+лимфоцитов и CD56+лимфоцитов) ($p < 0,05$). Торможение иммунного ответа в анализируемое время жизни подтверждалось уменьшением абсолютного и относительного количества CD4+лимфоцитов ($p < 0,05$). Одновременно происходило снижение абсолютного количества CD95+лимфоцитов, что свидетельствует об угнетении готовности к Fas — опосредованному апоптозу ($p < 0,05$).

Несколько позднее, после 6 месяца жизни, наблюдалось уменьшение абсолютного и относительного количества цитотоксических CD8+лимфоцитов и, следовательно, в результате изменения соотношения субпопуляций иммунокомпетентных клеток (прежде всего за счет более резкого снижения CD8+лимфоцитов) происходило некоторое увеличение иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$).

Концентрация всех исследуемых классов иммуноглобулинов сыворотки крови значимо не отличалась в сравниваемых группах в течение всех анализируемых периодов жизни.

Показатели фагоцитирующей активности нейтрофилов были сопоставимы во все изучаемые периоды жизни, за исключением возраста, когда у большинства детей появились признаки бронхообструкции: 3 — 6 месяцев жизни, время, когда у детей 1 группы по сравнению с детьми 2 группы была отмечена тенденция к снижению абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза ($p < 0,1$). Но уже во втором полугодии жизни наблюдалось сравнимое количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах, как спонтанного, так и стимулированного фагоцитоза у детей обеих исследуемых групп.

Показатели иммунного профиля детей исследуемых групп в разные периоды жизни

	2 группа			1 группа		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
2 месяц жизни						
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,3	3,9	17,1	7,6	4,6	9,6
Эозинофилы (*10 ⁹ /л)	0,22	0,05	1,84	0,19	0,07	0,87
Нейтрофилы с/я (*10 ⁹ /л)	1,28	0,29	8,55	1,51	0,18	2,58
Моноциты (*10 ⁹ /л)	0,51	0,07	1,14	0,56	0,12	1,44
Лимфоциты (*10 ⁹ /л)	4,86	2,12	10,4	4,34	2,23	7,37
CD3 %	70	52	86	70	60	78
CD-3 абс (*10 ⁹ /л)	3,44	1,39	6,82	3,39	1,58	5,14
CD-16 %	6	1	27	13	6	20
CD-16 абс (*10 ⁹ /л)	0,35	0,05	2,16	0,5	0,29	0,96
CD-20 %	14	2	48	21	11	39
CD-20 абс (*10 ⁹ /л)	0,63	0,08	2,73	1,04	0,31	2,87
CD-4 %	45	25	58	46	32	54
CD-4 абс (*10 ⁹ /л)	2,13	0,58	4,05	1,96	1,21	2,9
CD-8 %	23	14	40	22	18	28
CD-8 абс (*10 ⁹ /л)	1,08	0,49	3,12	0,98	0,51	1,84
СВ-4/CD-8	1,9	1,05	3,21	1,84	1,57	2,79
CD-25 %	2,5	1	9	3,5	1	5
CD-25 абс (*10 ⁹ /л)	0,11	0,04	0,65	0,11	0,03	0,37
CD-56 %	6	1	17	8	2	14
CD-56 абс (*10 ⁹ /л)	0,29	0,04	1,04	0,37	0,15	0,95
CD-95 %	3	1	11	5	1	11
CD-95 абс (*10 ⁹ /л)	0,13	0,03	0,71	0,25	0,04	0,72
Ig A(г/л)	0	0	0,5	0	0	0
Ig G(г/л)	2,85	0	12,5	3,5	0	6
Ig M(г/л)	0,45	0	1,2	0,3	0	1,5
Ig E(г/л)	2	0	23	3,95	0	20
Фагоцитоз % нст	25	6	79	25	13	44
Фагоцитоз абс нст	0,36	0,05	1,7	0,37	0,1	0,71
ФЧ нст	7,52	3,7	10	7,8	3,97	8,8
Фагоцитоз % ст	57	9	84	45	18	80
Фагоцитоз абс ст	0,79	0,07	6,7	0,7	0,18	1,26
ФЧ ст	7,29	3,92	9,7	7,8	5,12	9,55
3 — 6 мес. жизни						
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	8,8	3,4	15,6	6,7	5,5	7,35
Эозинофилы (*10 ⁹ /л)	0,28	0,06	10,62	0,13	0,07	0,44
Нейтрофилы с/я (*10 ⁹ /л)	1,72	0,44	9,74	0,54	0,38	2,65
Моноциты (*10 ⁹ /л)	0,49	0,05	2,07	0,33	0,22	0,47
Лимфоциты (*10 ⁹ /л)	5,57	1,74	11,86	4,34	1,54	5,56
CD3 %	72	59	85	62**	60	63
CD-3 абс (*10 ⁹ /л)	4,21	1,25	8,77	2,69**	0,93	3,5
CD-16 %	8,5	3	21	4**	3	8
CD-16 абс (*10 ⁹ /л)	0,46	0,17	1,7	0,17**	0,12	0,17
CD-20 %	19,5	3	41	22	17	27
CD-20 абс (*10 ⁹ /л)	0,9	0,24	2,8	0,96	0,26	1,5
CD-4 %	49,5	25	61	39**	27	44
CD-4 абс (*10 ⁹ /л)	2,59	0,75	6,28	1,17**	0,68	2,17
CD-8 %	24	17	47	18	16	33
CD-8 абс (*10 ⁹ /л)	1,35	0,36	3,74	1	0,25	1,43

	2 группа			1 группа		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
2 месяц жизни						
CB-4/CD-8	2,04	0,69	3,29	2,17	0,82	2,75
CD-25 %	3	1	25	4	3	5
CD-25 абс (*10 ⁹ /л)	0,15	0,05	1,22	0,11	0,08	0,13
CD-56 %	7	2	13	3**	2	3
CD-56 абс (*10 ⁹ /л)	0,34	0,11	1,05	0,09**	0,05	0,17
CD-95 %	4,5	1	15	4	2	4
CD-95 абс (*10 ⁹ /л)	0,23	0,07	0,95	0,11**	0,06	0,17
Ig A(г/л)	0	0	0,3	0	0	0
Ig G(г/л)	2,05	0	8	2,55	1,5	7,7
Ig M(г/л)	0,6	0,15	1,2	0,35	0	0,7
Ig E(г/л)	6	0	75	8	0	81
Фагоцитоз % нст	20	4	75	16	2	25
Фагоцитоз абс нст	0,32	0,03	2,38	0,1*	0,09	0,11
ФЧ нст	7,55	4	10	8,2	5,3	8,5
Фагоцитоз % ст	49,5	5	69	49	30	59
Фагоцитоз абс ст	0,76	0,05	3,4	0,26	0,23	1,65
ФЧ ст	7,35	4	8,8	6,9	6,7	7,51
7 — 12 мес. жизни						
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,7	4,8	13,6	6,7	5	12,35
Эозинофилы (*10 ⁹ /л)	0,19	0,05	0,75	0,3	0,11	0,4
Нейтрофилы с/я (*10 ⁹ /л)	1,52	0,8	5,44	1,85	0,45	2,84
Моноциты (*10 ⁹ /л)	0,29	0,1	0,8	0,3	0,2	0,5
Лимфоциты (*10 ⁹ /л)	5,93	2,63	8,12	3,9	3,25	9,39
CD3 %	73,5	60	85	71	62	78
CD-3 абс (*10 ⁹ /л)	4,33	1,76	5,92	2,73	2,01	6,76
CD-16 %	7,5	3	25	10	5	12
CD-16 абс (*10 ⁹ /л)	0,47	0,11	1,54	0,46	0,32	0,47
CD-20 %	18	9	28	23	6	31
CD-20 абс (*10 ⁹ /л)	1,15	0,24	2,17	0,97	0,31	2,16
CD-4 %	48,5	39	68	47	42	55
CD-4 абс (*10 ⁹ /л)	2,99	1,18	3,97	1,83	1,36	4,41
CD-8 %	24	18	35	18**	17	23
CD-8 абс (*10 ⁹ /л)	1,47	0,47	2,64	0,75**	0,58	2,16
CB-4/CD-8	2,08	1,17	2,96	2,33**	1,83	3,24
CD-25 %	2	1	10	4	2	5
CD-25 абс (*10 ⁹ /л)	0,13	0,04	0,62	0,17	0,06	0,38
CD-56 %	6	1	16	8	3	10
CD-56 абс (*10 ⁹ /л)	0,26	0,04	1,3	0,31	0,1	0,75
CD-95 %	4	1	12	4	1	7
CD-95 абс (*10 ⁹ /л)	0,25	0,04	0,73	0,23	0,05	0,38
Ig A(г/л)	0	0	0,7	0,05	0	0,3
Ig G(г/л)	3	0	9	3,85	2	11
Ig M(г/л)	0,7	0,15	1,5	0,9	0,3	1,2
Ig E(г/л)	12	2	91	20,5	9	52
Фагоцитоз % нст	40	8	82	16	8	91
Фагоцитоз абс нст	0,55	0,07	4,24	0,23	0,16	1,78
ФЧ нст	8,4	6	9,7	6,4	5,3	8,6
Фагоцитоз % ст	65	19	92	57	32	88
Фагоцитоз абс ст	1,04	0,15	3,59	1,25	0,31	1,72
ФЧ ст	8,1	4,9	9,9	7,9	6,2	8,3

Анализируя влияние размеров тимуса в неонатальном периоде на развитие БОС, было выявлено, что дети, имевшие гипоплазию тимуса, заболевали БОС на первом году жизни в 32% случаев и не имели данного осложнения в 68% случаев. Дети, имевшие нормальные размеры тимуса, болели и не болели бронхообструкцией соответственно в 66,6% и 33,4% случаев. Однако дети с увеличенной вилочковой железой развивали данный синдром в первое полугодие жизни в 2 раза чаще (в 50% случаев по сравнению с 25% детей, не имевших ее). На втором полугодии жизни такой тенденции выявлено не было. Дети, имевшие в неонатальном периоде диффузные изменения вилочковой железы, имели 100% заболеваемость БОС на первом году жизни.

Выводы

Факторами риска развития БОС у недоношенных детей являлись БЛД тяжелой степени, ПВЛ, искусственное вскармливание с рождения.

Клинические особенности БОС заключались в более быстром развитии (уже на 1 — 2 сутки), на фоне ОРВИ, симптомов бронхообструкции, отсутствии фебрильной лихорадки, выраженных катаральных симптомов, нейротоксикоза.

Гемограмма характеризовалась отсутствием лейкоцитоза, нейтрофилии, ускоренного СОЭ, наоборот, наблюдалась тенденция к лейкопении и нейтропении.

Для иммунного профиля детей с развитием БОС, как осложнения ОРВИ, характерно торможение прежде всего факторов естественной защиты в течение всего первого года жизни. В основе формирования БОС на первом году жизни у недоношенных детей находятся IgE — независимые механизмы иммунного ответа, связанные с гиперчувствительностью неаллергического типа, и, следовательно, перенесенные бронхообструкции, по-видимому, не являются факторами риска формирования бронхиальной астмы в последующие возрастные периоды.

Исследование выявило отсутствие взаимосвязи между изменениями размеров главного органа иммуногенеза и развитием БОС, но обнаружило выраженную зависимость между изменением структуры вилочковой железы и описываемым осложнением ОРВИ у недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. «Перинатальная неврология». — Москва: Триада-Х, 2001 г., 640 с.
2. Ключников С.О., Болдырев В.Б., Демин В.Ф. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста. Авторские лекции по педиатрии, 2005 г.
3. Недоношенность. Под ред. Виктора В.Х., Вуда Э.К. — Москва, «Медицина», 1991 г. С. 118 — 124.
4. Оценка физического развития детей Свердлов-

ской области от 0 до 16 лет. Методические рекомендации. Екатеринбург, 2002 г. С. 77.

5. Шабалов Н.П. Неонатология, т. 1. — Москва «МЕДпресс-информ», 2004 г., С. 324 — 384.

*Aronskind E.V., Tuzankina I.A.,
Kovtun O.P., Ufimceva L.A.,
Shershnev V.N.*

CLINICOIMMUNOLOGICAL FEATURES OF DEVELOPMENT AND BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME RISK FACTORS OF PREMATURE CHILDREN DURING FIRST YEAR OF LIFE

An article is based on results of prospective dynamic health analysis of 88 premature children born in Sverdlovsk area and treated in the department of newborn reanimation of Regional children's clinical hospital №1 in 2003 — 2004 yy. Obtained data was processed with statistic methods.

Н.Е. Громада, О.П. Ковтун, Т.В. Бушуева, Л.А. Андросова
**ВЛИЯНИЕ РАДИОВОЛНОВОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ
НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СОСТОЯНИЕ
ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Уральская государственная медицинская академия, кафедра неврологии детского возраста и неонатологии,
ФГУН ЕМНЦ ПОЗРПП; МУ Детская больница № 5, г. Екатеринбург

Перинатальное поражение головного мозга остается одной из актуальных проблем в неонатологии и детской неврологии в силу высокой распространенности и неблагоприятных последствий для развития ребенка [1].

Перинатальная гипоксия является универсальным пусковым механизмом в цепи иммунологических состояний у новорожденного ребенка. Мозг выполняет не только сложные психо-неврологические функции, но является органом иммунной системы. Эта система функционирует на уровне нелимфоидных клеток нервной ткани (микроглия, астроциты, клетки эндотелия мозговых сосудов), гуморальных факторов биологически активных веществ (пептиды, медиаторы, цитокины), лимфоидных клеток спинномозговой жидкости (Т- и В-лимфоциты, их субпопуляции), клеток естественных киллеров, моноцитов [2].

Нарушение иммунорегуляции играет важную роль в патогенезе ишемических поражений ЦНС. При этом, с одной стороны, имеют место деструктивные изменения в тканях головного мозга, которые находятся под иммунологическим контролем, с другой стороны, происходит нарушение нервных регуляторных механизмов. В экспериментальных моделях показано, что ишемия сочетается с тяжелой и длительной иммуносупрессией, что способствует развитию инфекционного процесса.

В большинстве случаев у новорожденных с тяжелым поражением ЦНС гипоксически-ишемической этиологии отмечается присоединение инфекционно-воспалительных заболеваний. Для адекватного лечения таких детей необходимо знать особенности иммунного профиля.

Информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного ребенка в раннем неонатальном периоде является уровень продукции цитокинов [3].

Учитывая мимолетность появления цитокинов в крови и в биологических жидкостях, а также высокую адаптационную способность и нейропластичность ЦНС новорожденных детей, сложно исследо-

вать их профиль при гипоксических энцефалопатиях.

Используемые в практической деятельности стандартные протоколы лечения перинатального повреждения ЦНС не всегда удовлетворяют неврологов, педиатров и порой не позволяют избежать инвалидизации и отставания в психомоторном развитии. В связи с этим мы включили в реабилитационный курс лечения радиоволновую информационную терапию. В основе информационной радиоволновой терапии лежит взаимодействие электромагнитного излучения миллиметрового, инфракрасного и видимого диапазонов длин волн низкой интенсивности, модулированных информационными сигналами инфранизких частот (0,03 Гц), соответствующих физиологическим сигналам нормально функционирующих органов. Уровень излучаемой мощности используемого аппарата МИНИТАГ не превышает 1 мкВт, то есть применяется электромагнитное излучение низкой мощности [4]. Использование информационной терапии улучшает энергетический баланс клетки, повышает и восстанавливает иммунологическую реактивность, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, восстанавливает крово-лимфообращение, стимулирует репаративные процессы.

Мы не встретили в литературе данных о влиянии информационной терапии на клинико-функциональные показатели состояния иммунитета у детей с тяжелой формой гипоксически-ишемического поражения ЦНС, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Обследование проводилось у 40 детей в возрасте от 5 — 7 дней жизни до 2-х лет с тяжелой степенью поражения ЦНС гипоксически-ишемического и гипоксически-геморрагического характера и сопутствующей соматической патологией.

В первые 5 — 7 дней жизни дети исследуемых групп находились в отделении реанимации и интенсивной терапии родильных домов г. Екатеринбурга, где получали лечение по стандартным протоколам. 36 детей из

числа наблюдаемых находились на ИВЛ от 2 до 5 суток. Все обследованные были доношенными и в неонатальном периоде (после 5 — 7 дня жизни) поступали из роддомов г. Екатеринбурга в отделение патологии новорожденных МУ Детская больница № 5.

В дальнейшем эти дети наблюдались комплексно в течение 2 лет. Для сравнительного проспективного исследования эффективности лечения в неонатальном периоде и в дальнейшем в течение 2 лет дети были разделены на следующие группы:

- 1-я группа — 21 ребенок с церебральной ишемией тяжелой степени с ВЖК 2-й и 3-й степеней, которые кроме базисного традиционного комплексного лечения получали курсы радиоволновой информационной терапии после 1-го месяца жизни;

- дети, входящие в состав 2-й группы (19 детей), получали только базисную патогенетическую терапию.

Клинико-функциональные показатели и состояние иммунитета 1-й и 2-й групп имели аналогичные характеристики. В контрольную группу вошли 60 практически здоровых детей. Все группы детей наблюдения были сопоставимы по основным характеристикам: гестационному возрасту, полу, антропометрическим параметрам, факторам антенатального и перинатального риска патологии неонатального периода, степени тяжести и клиническим синдромам поражения ЦНС, проводимой базисной патогенетической терапии. Из исследования были исключены дети с врожденными пороками развития и недоношенные.

Обследование детей включало: общеклиническое наблюдение, оценку неврологического статуса и психомоторного развития.

Для объективной оценки состояния органов и систем применялись: ультразвуковое исследование головного мозга (НСГ), органов брюшной полости, рентгенография шейного отдела позвоночника и черепа, электроэнцефалография (ЭЭГ), электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковая доплерография сосудов головного и спинного мозга. Протокол исследования включал также консультации окулиста с описанием глазного дна, консультации хирурга, инфекциониста, психолога, кардиолога.

Состояние клеточного звена иммунитета определяли с учетом общего количества лейкоцитов и субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, CD25, используя моноклональные антитела — ИКО, «Медбиоспектр» (г. Москва), методом флуоресцентной микроскопии.

Уровень иммуноглобулинов А, М, G, интерлейкинов 4, 6, 1 β , TNF- α в сыворотке крови исследовали ИФА-методом на плащечном спектрофотометре «Multiscan plus».

Статистическую обработку данных осуществляли в операционной среде Windows 2000 с использованием программы Statistica. Достоверность различий признаков оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Все дети первой и второй групп наблюдения родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: обострение очагов хронической инфекции отмечалось у 30 женщин (75%), из них кольпит имел место у 12 (30%), обострение хронического пиелонефрита — у 15 (37,5%). Повторные респираторные заболевания вирусной этиологии во время беременности диагностировали у 8 женщин (20%). У 30 матерей (75%) отмечалась угроза прерывания в различные сроки. Осложнения в родах у 40% матерей, оперативные роды у 12 (30%). Среди 22 матерей, обследованных во время беременности на урогенитальную инфекцию, у 45,2% женщин были выделены хламидии и уреаплазма, кандидозы — у 4 (10%). У детей 1 и 2 групп в 8,2% случаев диагностированы гнойно-воспалительные заболевания. Положительные результаты при исследовании на TORCH-комплекс получены у 5 детей (12,5%).

Дети, родившиеся с синдромом задержки внутриутробного развития, составили 18,9%. У новорожденных 1-й и 2-й групп наблюдалось большое количество факторов риска хронической внутриутробной гипоксии плода и интранатальных факторов риска острой асфиксии; отмечался длительный безводный период — в 48% и оперативные роды — в 18,2% случаев. В 89% случаев имело место сочетание двух и более факторов риска. Возраст матери практически не влиял на степень тяжести состояния ребенка. В неонатальном периоде обследуемые дети имели сопутствующие соматические заболевания: постишемическая кардиопатия (45,3%), анемия (26%), конъюгационная гипербилирубинемия (12,2%), синдром раздраженного кишечника (81,2%), пиелозктазия (25,4%). Помимо общемозговой симптоматики у новорожденных отмечались очаговые симптомы поражения ЦНС: при тяжелой форме преимущественно глазодвигательные нарушения в 83%, поражения 7 пары черепных нервов по центральному типу — 55%, по периферическому типу — в 10%, бульбарные нарушения — в 44% случаев.

В первые 3 месяца жизни были диагностированы: гипертензионно-гидроцефальный синдром — 52% детей; синдром вегето-висцеральных дисфункций — 44,2% детей; синдром двигательных нарушений (парезы — 50,4% детей; пирамидная недостаточность — 32,8% детей; миотонический синдром — 16,8%), задержка психомоторного развития — 12,5%, судорожный синдром — 5,1%.

Параллельно проводили иммунологический мониторинг. В остром периоде заболевания обнаружены достоверные отличия по ряду иммунологических параметров: более высокие значения CD8, CD16, CD95 ($p < 0,05$). Концентрация Ig A, Ig G в сыворотке крови была снижена ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция к повышению TNF α и IL4, снижение уровня провоспалительного IL6 ($p < 0,05$). На фоне базисного комплексного патогенетического лечения на 3 — 4-й неделе жизни

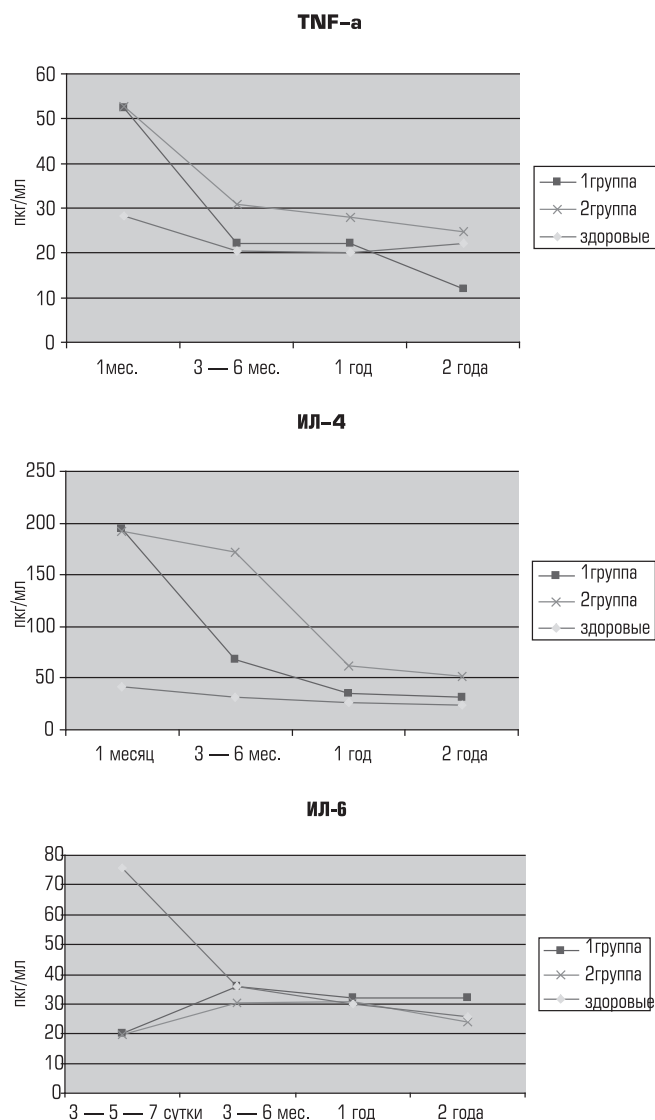


Рис. 1. Динамика концентраций интерлейкинов у детей с перинатальным поражением нервной системы гипоксического генеза

проводили курс лечения (10 дней) радиоволновой информационной терапии и давали оценку клинической эффективности. Прежде всего это касалось динамики неврологического статуса (двигательной активности, безусловных рефлексов, мышечного тонуса). Ведущим синдромом до начала терапии в 32,3% случаев был синдром угнетения. У 67,7% детей был синдром возбуждения.

После первого курса лечения нормализация неврологического статуса в изучаемых группах имела место соответственно у детей 1 группы (44,2%), у детей 2 группы (18,2%). Особенно эффективным было действие информационной терапии у новорожденных с синдромом двигательных нарушений. Отмечалось повышение мышечного тонуса, улучшение двигательной активности уже через 2 недели после начала лечения. У детей с синдромом пирамидной недостаточности происходила смена нормализации статуса на 1 — 2 месяца раньше, чем в контрольной группе.

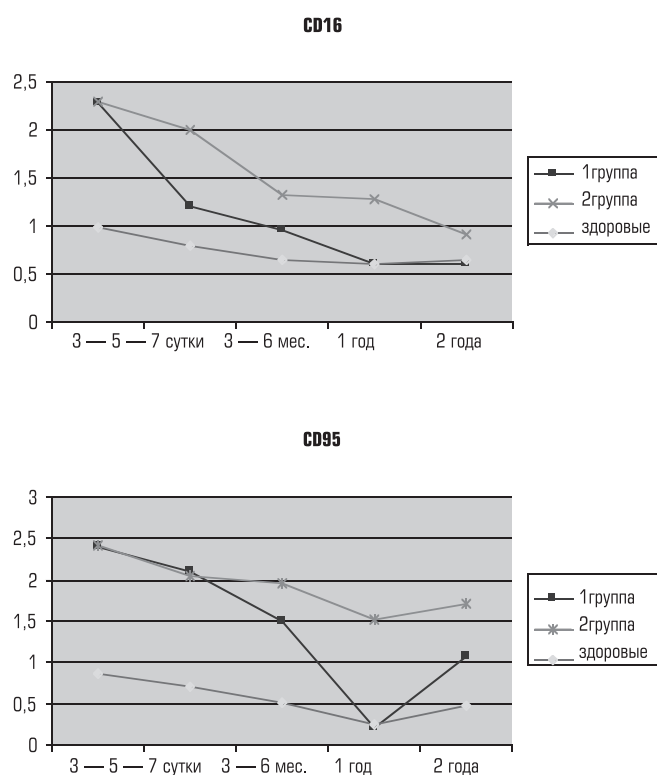


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей CD95, CD16 у детей с перинатальным поражением нервной системы гипоксического генеза

Скорость редукции патологических проявлений в период с 1 месяца до 3 — 6 месяцев была наибольшей, по сравнению с предыдущими возрастными периодами.

На фоне проведенных курсов информационной радиоволновой терапии отмечалась быстрая положительная динамика показателей поведенческих реакций у детей 1 группы.

На первом — втором году жизни дети получали повторные курсы терапии каждые 3 месяца по 10 дней.

На фоне терапии в течение 2-х лет было проведено сопоставление неврологического, соматического статуса, динамики иммунологических показателей у детей 1 и 2 групп.

На фоне комплексной терапии у детей 1 группы отчетливо прослеживалась нормализация нейровизуализационной картины, регресс перивентрикулярной ишемии и кровоизлияний 2-й степени к 3 — 6 месяцам жизни (в 65% случаев).

Включение в комплексную терапию информационного радиоволнового лечения способствовало полной компенсации гипертензионно-гидроцефального синдрома в более ранние сроки, к 5 — 6 месяцам жизни в 82% случаев по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Анализ ЭЭГ выявил уменьшение признаков дисфункции в лимбико-ретикулярном комплексе, более отчетливыми стали зональные различия, соответствующие возрастной норме (в возрасте 1 — 2-х лет). Контрольное УЗДГ-исследование показало улучшение церебрального кровообращения.

Наиболее значимые результаты при использовании

информационной радиоволновой терапии получены при перинатальных поражениях ЦНС тяжелой степени (группа 1). По сравнению с детьми контрольной группы 2, не получавших курсы данной терапии, в 1 группе отмечалось более быстрое восстановление двигательных, речевых нарушений ($p < 0,05$). Позитивная клиническая динамика наступила уже после первого — второго курса со стойкой ремиссией к двум годам жизни у детей 1 группы ($p < 0,05$). Частота регистрации ликвородинамических и вегетовисцеральных нарушений достоверно сократилась втрое к 2-м годам жизни. Значительно улучшились функции внимания. Полностью исчезли явления диссомнии.

Дети в возрасте 1 года, получившие курсы радиоволновой терапии в составе комплексного лечения, в 1,5 раза реже формируют резидуальную цереброорганическую недостаточность ($p < 0,05$).

Сравнительная клиническая характеристика основной и контрольной групп наблюдения у детей в возрасте 1 года показала, что патологические клинические синдромы формируются реже в 1,4 — 1,6 раза в группе 1 ($p < 0,05$).

На втором году жизни дети в группе 2 в два раза чаще имели сопутствующую соматическую патологию, в том числе частые острые респираторные заболевания, синдром нарушения флоры кишечника на фоне иммунодефицитного состояния.

Включение радиоволновой информационной терапии в комплексное базисное лечение достоверно способствовало быстрому восстановлению нормативных иммунологических параметров: у детей 1 группы отмечалось снижение содержания уровня IL-4 и TNF α и повышение провоспалительного IL-6, при непосредственном участии которого происходит репарация тканей ЦНС (рис. 1), а также снижены экспрессии CD95 и CD16 в связи с улучшением энергетических и метаболических процессов в популяции лимфоцитов (рис. 2).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о явном положительном влиянии радиоволновой информационной терапии на течение и исходы перинатальной патологии центральной нервной системы на всех этапах катамнестического наблюдения.

Авторы статьи имеют в течение 6 лет положительный опыт использования этого метода лечения при отсутствии побочных действий и осложнений.

Выводы

1. Включение в реабилитационный курс лечения радиоволновой информационной терапии оказывает более эффективное воздействие на восстановление нарушенных двигательных, поведенческих, речевых функций ребенка, снижает риск формирования резидуальной цереброорганической недостаточности в 1,5 раза.

2. Применение радиоволновой терапии оказывает влияние на цитокиновый баланс и экспрессию субпопуляций лимфоцитов — снижение содержания TNF и IL-4, CD95, CD16 и повышение уровня IL-6.

3. В результате клинко-иммунологических исследований установлено иммуномодулирующее, антиапоптотное, нейротрофическое действие радиоволновой информационной терапии, что позволяет считать ее использование патогенетически обоснованным при перинатальной гипоксической энцефалопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баращнев Ю.И. Перинатальная неврология. М. 2001 г., 638.
2. Герасимов М.М., Самсонова Е.Г., Гнусаев С.Ф. Клинико-патогенетическое значение интерлейкина 1 α при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Рост. Вест. перинатол. и педиат. 2006., 3 (т. 51): 18.
3. Никулин Л.А., Каюмова Д.А., Левченко Л.А. Некоторые иммунологические показатели у новорожденных детей с перинатальным поражением головного мозга // Материалы первого всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» — М., 2002 г. — С. 188.
4. Информационная волновая диагностика и терапия (Методические рекомендации, Москва, 2001 г., /119) // Москва 2003 г.

Gromada N.E., Kovtun O.P., Bushueva T.V., Androsova L.A. **INFLUENCE OF RADIOWAVE INFORMATION THERAPY ON THE DYNAMICS OF CLINICAL PARAMETERS AND IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH PERINATAL DISORDERS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

In our investigation we used blood sera obtained from 40 children aged 0 — 2 years having hypoxic perinatal disorders of central nervous system. The 19 children from this group are having a standard treatment, complex rehabilitation program and 21 children are having a standard treatment with radiowave information therapy. The results of study showed that if we included in to the complex rehabilitation program radiowave information therapy, that induced normalization of clinical factors, immunological parameters and leded to successful rehabilitation.

В.А. Демидов, С.М. Кутепов, Н.Л. Кузнецова
ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Уральская государственная медицинская академия, кафедра травматологии ФУВ и ПП,
Центральная городская больница № 23, г. Екатеринбург

Травма толстой кишки до сих пор является актуальной проблемой хирургии повреждений, как в военное, так и в мирное время. Частота этих ранений в боевой обстановке достигает 60% от общего числа огнестрельных повреждений живота, а в группе умерших — 80% [3, 8].

В мирное время эти повреждения, по данным авторов, составляет 6 — 25% от числа пострадавших с травмой органов брюшной полости [5, 7, 9].

Повреждения ободочной кишки мирного времени занимают особое место по причине частых осложнений в послеоперационном периоде и высокой летальности. В первую очередь такое положение связано с тяжестью травмы самой кишки, оценка которой по современным классификационным шкалам приближается к максимальным значениям либо близким к ним [9, 11].

Повреждение ободочной кишки справедливо считают одним из самых неблагоприятных прогностических факторов при тяжелой травме, наряду с применением высокоскоростных ранящих снарядов, поздними сроками хирургической помощи и развитием шокового состояния [8, 10].

Осложненное течение после ранений ободочной кишки регистрируется в 40% — 65% случаев [1, 7, 13], а уровень летальности достигает 8 — 17% в мирное время [1, 7, 9, 14] и 18% — 53,3% на войне [3, 4, 6, 8].

Основной причиной смерти в послеоперационном периоде служат тяжелые внутрибрюшные осложнения, которые возникают в 50% [1, 5, 6, 8].

К сожалению, до сих пор отсутствует надлежащая четкость в решении вопросов хирургической тактики при ранениях и травмах ободочной кишки, о чем свидетельствуют сообщения последних лет [7, 8, 9]. Такое положение, в частности, объяснимо отсутствием единой классификации, что приводит к некорректному сравнению результатов лечения, не сопоставимых по характеру и тяжести повреждений.

Учитывая анатомическое положение толстой кишки, незащищенность основных ее отделов костным каркасом, другими органами, она довольно часто повреждается при травмах.

По итогам военных действий в Афганистане пострадавшие с травмой толстой кишки составили 47% от всех повреждений органов брюшной полости [3, 4, 6, 8]. В Чеченской войне повреждения толстой кишки в структуре ранений брюшной полости составили 42 — 62,9%. Повреждения прямой кишки среди раненых с травмой толстой кишки наблюдались в 22,4 — 25,7% [4, 6].

В мирное время повреждения толстой кишки в общей структуре абдоминальной травмы составляют от 14 — 16,2% [1, 5, 9].

В последние годы вследствие усиления криминализации общества, продолжающихся локальных конфликтов, террористических актов, увеличения числа техногенных и транспортных аварий значительно растет число пострадавших с травмой толстой кишки.

Чаще повреждается поперечная ободочная кишка — 45 — 60%, сигмовидная — 11,5%, нисходящая ободочная кишка — в 8,7% случаев [1, 5, 9, 12, 14]. Реже имеют место повреждения слепой — 7,4%, и восходящей ободочной кишки — 7,4% [1, 9]. Повреждения прямой кишки составляют 1 — 5% от всех абдоминальных повреждений и 9,4 — 40% всех травм толстой кишки [1, 9, 15].

Повреждения внутрибрюшинного отдела встречаются в 43,6 — 55,8%, внебрюшинного отдела — 45,2 — 55,5% случаев [2, 9].

По данным различных авторов, наиболее частой причиной повреждения ободочной кишки мирного времени являются колото-резаные раны — 61,5 — 81% [1, 5, 9, 12, 14]. Процент огнестрельных повреждений мирного времени составляет 12 — 90% [1, 7, 9]. Тупая травма является редкой причиной повреждения ободочной кишки 1,5 — 16,8% [1, 9].

В военное время основной причиной травмы толстой кишки являются пулевые раны — 64% [3, 4, 6, 8]. В последние годы авторы отмечают рост минно-взрывных повреждений — 36 — 57,9% [6].

В литературе приводятся разные данные о причинах повреждения прямой кишки, при этом колото-резаные раны брюшной стенки, ягодиц, промежности являются наиболее частыми — 14 — 25% [2, 15].

Некоторые авторы называют основной причиной повреждения инородные тела, введенные в просвет прямой кишки — 19,4% [2]. Огнестрельные раны встречаются в 1,5 — 7% случаев [2, 6, 15]. Механизм типа «падения на кол» составляет 85,6% повреждений прямой кишки (2).

Перелом костей таза служит причиной ее повреждения в 3,7% случаев [2, 15]. В военное время огнестрельные раны прямой кишки составляют 22,4 — 32,7% от травм толстой кишки [4, 6].

По данным исследователей [1, 2, 9], изолированные повреждения данной локализации наблюдаются в 12 — 40% случаев, множественные повреждения — в 42 — 81%. Сочетанные повреждения составляют 10 — 75%

[1, 2, 9]. Торакоабдоминальные ранения встречаются в 16,1 — 23% случаев [1, 9].

Количественное соотношение изолированных (30 — 35%) и сочетанных повреждений [9] в мирное и военное время оказалось практически идентичным [9]. Тем не менее сочетанные ранения в боевых условиях характеризуются более частыми случаями повреждений двух анатомических областей. В мирное время чаще встречаются одновременные повреждения 4 областей.

Частота изолированных, множественных и сочетанных повреждений, их тяжесть, преобладание травм тех или иных органов зависят от вида поражения: тупой или проникающей, от характера повреждающего агента [1, 9].

Хирургия повреждений толстой кишки имеет длительную историю. В доантисептическую эру все пострадавшие с повреждения толстой кишки погибали от перитонита и сепсиса.

В первую мировую войну в армиях воюющих сторон была узаконена консервативная тактика при огнестрельных ранениях живота. Это привело к очень высокой летальности (до 70%). Однако многие русские (Опель, Бурденко) и зарубежные хирурги прибегали к ранним оперативным вмешательствам при огнестрельных ранах живота, что приводило к снижению летальности. Летальность при травме прямой кишки, по данным М.М. Дитерикса и А.В. Мельникова, достигала 95%. В 1916 году русский хирург Н.К. Прохоров опубликовал детальный анализ лечения огнестрельных ран прямой кишки. В начале войны все раненые с повреждением прямой кишки погибали от каловых флегмон.

В 1916 г. британский военный хирург Wallace впервые дал детальное описание лечения повреждений толстой кишки. У 66% пострадавших Wallace применил первичное ушивание без колостомы. В 1917 г. другой русский хирург Н.С. Мохов подвел итоги лечения огнестрельных ран прямой кишки за 3 года войны. Немногочисленные работы в период между первой и второй мировыми войнами не позволяют составить представление о состоянии проблемы лечения пострадавших с травмой этой локализации. Н.М. Ахутин в 1940 г. издал монографию с анализом результатов оказания помощи пострадавшим с огнестрельными ранами во время боев на озере Хасан и русско-финской войне. Повреждения толстой кишки в данных военных кампаниях выявлены в 50% (Хасан) и 32,5% (война с финнами) случаев. Летальность составила 45%.

Во время второй мировой войны приказами главных хирургов армии США и Великобритании было предписано в обязательном порядке при травме толстой кишки формировать колостому или выполнять экстериоризацию поврежденного участка ободочной кишки.

Летальность при данной травме достигала 60 — 80%.

В конце сороковых — начале пятидесятих годов при лечении повреждений толстой кишки господствовала военная доктрина обязательного формирования колостомы.

Удар по ней нанесли в 1951 г. Woodhall J.P., Ochsner A.

В своей работе они сообщили о более низкой летальности при первичном ушивании ран толстой кишки по сравнению с колостомией, что было подтверждено в дальнейшем работами Isaacson с соавт (1961 г.).

В последующее десятилетие появились публикации, в которых говорилось о более широком применении первичного ушивания ран толстой кишки при травме, упор делался на формировании колостомы.

Новый период в хирургии повреждений этой локализации начался в 1979 г. после выхода статьи Stone и Fabian. В своей работе, основанной на рандомизированном исследовании они обосновали современную тактику ведения пострадавших с травмой ободочной кишки и уточнили показания к первичному шву и колостоме.

В конце 20 столетия появилось много статей зарубежных авторов по данной проблеме. В большинстве работ не вызывает сомнения тактика первичного ушивания ран толстой кишки и формирования первичного анастомоза после резекции ободочной кишки. Однако появляются многочисленные работы, обосновывающие использование колостомии.

Нерешенными остались еще многие вопросы хирургической тактики.

Среди которых главные:

1. В какие сроки с момента травмы допустимо ушивать раны толстой кишки?
2. Зависит ли способ завершения операции от величины ран?
3. Ведение больных с травмой ободочной кишки на фоне перитонита.
4. Способы завершения операции после резекции ободочной кишки.
5. Обоснованность ушивания ран внебрюшинных отделов прямой кишки (особенно огнестрельных ран).
6. Необходимость выключения прямой кишки из пассажа каловых масс при ранах нижнеампулярного отдела и анального канала.
7. Целесообразность выполнения первичной сфинктер- и леваторопластики при ранах анального канала.
8. Оптимальные сроки закрытия колостом.

Ответы на эти вопросы позволят хирургам городских и районных больниц иметь четкую хирургическую тактику при травмах толстой кишки, что приведет к уменьшению осложнений и снижению летальности.

Нами проанализирован опыт лечения 433 пострадавших с травмой толстой кишки, находившихся в городском центре торакоабдоминальной травмы (на базе ГКБ № 23) с 1994 г. по 2005 г., что составляет 12% всех повреждений органов брюшной полости. Мужчины составили 89%, женщины — 11%. Более 60% пострадавших при поступлении находились в состоянии алкогольного опьянения. В состоянии шока доставлено 65% больных.

Большинство пострадавших составляют лица трудоспособного возраста, что говорит о высокой социальной значимости данной проблемы.

Причинами повреждения толстой кишки являются

чаще всего колото-резаные раны, реже закрытая травма живота и огнестрельные раны.

Травма толстой кишки сочеталась с повреждениями грудной клетки, переломами костей таза, черепно-мозговой травмой. Торакоабдоминальные ранения составили 9,7% всех повреждений толстой кишки.

Диагностика травм ободочной кишки основана на жалобах пострадавшего, выяснении обстоятельства повреждения, клинической симптоматике и данных специальных методов обследования. Объем диагностических мероприятий проводился в зависимости от тяжести состояния пострадавшего. Сложность диагностики закрытых повреждений ободочной кишки при множественной и сочетанной травме усугубляется нарушением сознания при травме черепа, шоком, массивной кровопотерей, синдромом взаимного отягощения при переломах костей таза и опорно-двигательного аппарата. Сочетанные повреждения значительно сглаживают проявления абдоминальных симптомов, особенно при переломах костей таза, торакоабдоминальных ранениях и забрюшинных гематомах. Клиническая картина закрытых внутрибрюшных повреждений толстой кишки в большинстве наблюдений характеризуется выраженным болевым синдромом, признаками ограниченного или разлитого перитонита, ограничением или отсутствием дыхательной экскурсии передней брюшной стенки, ее ригидностью, положительным симптомом Щеткина — Блюмберга.

Огнестрельные ранения ободочной кишки характерны более тяжелым клиническим течением, что объясняется обширностью повреждения органов и тканей.

Клиническая картина повреждений прямой кишки разнообразна и зависит от локализации и тяжести травмы, наличия повреждений смежных органов и анатомических областей. Основные симптомы повреждения

прямой кишки: боль, ректальное кровотечение, позывы на дефекацию, выделение кала и газов из ран промежности и ягодиц, слабость анального сфинктера. Наличие инородных тел в прямой кишке является косвенным признаком ее повреждения.

Характерный симптом при травмах передней стенки прямой кишки с проникновением ранящего предмета через задний проход — искривление срединного шва промежности в сторону раневого канала за счет образующейся гематомы.

Большое диагностическое значение придаем лапароцентезу и считаем его простым, быстрым и щадящим методом диагностики повреждений органов брюшной полости.

Он незаменим при тяжелой сочетанной травме с нарушением сознания, нестабильной гемодинамикой. В этих случаях мы выполняем лапароцентез с перитонеальным лаважем без дополнительных методов обследования, что позволяет сократить длительность предоперационной диагностики. Получение крови или мутной жидкости с каловым запахом служит показанием к лапаротомии. Лапароцентез не был информативен при забрюшинных повреждениях.

Самым простым и точным методом диагностики повреждений внебрюшинных отделов ободочной кишки является вальнулография: при повреждении задней стенки нисходящей или восходящей ободочной кишки контрастируется ее просвет.

Большую диагностическую ценность имеет лапароскопия.

При открытых повреждениях проводилась первичная хирургическая обработка ран.

Проникающий характер раны служил показанием к лапаротомии. Повреждения толстой кишки выявлялись во время лапаротомии. Пострадавшим в тяжелом состоянии выполнялся минимум обследования, и они быстро доставлялись в операционную. При позднем обращении, с клиникой перитонита, в течение нескольких часов проводилась предоперационная подготовка.

При торако-абдоминальных ранениях перед операцией в обязательном порядке дренировалась плевральная полость.

При подозрении на травму прямой кишки всем пострадавшим проводилось пальцевое исследование прямой кишки. Оно позволяет выявить дефект стенки прямой кишки, наличие крови, инородных тел в просвете прямой кишки. Стараемся воздержаться от ректоскопии при подозрении на травму прямой кишки. Больному в условиях операционной под наркозом проводим осмотр прямой кишки с помощью ректального зеркала и других инструментов.

Частота и характер повреждений разных отделов толстой кишки представлены в табл.

У 10 пострадавших поврежденными оказались сразу несколько отделов толстой кишки.

Сквозные ранения кишки выявлены у 25% больных. Перитонит диагностирован у 9,3% пострадавших.

Таблица 1

Возраст пострадавших

Возраст	%
До 20 лет	10
20 — 30 лет	30
31 — 40	32
41 — 50	20
Старше 50 лет	8

Таблица 2

Структура повреждений толстой кишки

Вид травмы	процент
Закрытые повреждения	13,7%
Колото-резаные раны	73,3%
Огнестрельные раны	13%

Таблица 3

Вид травмы

Вид травмы	процент
Изолированные повреждения	26,6%
Множественные повреждения	55,4%
Сочетанные повреждения	18%
В т.ч. Торакоабдоминальные раны	9,7%

Изолированная травма толстой кишки встретила в 26,6% случаев.

Чаще всего вместе с толстой кишкой повреждается тонкая кишка, желудок, печень, поджелудочная железа.

К факторам риска при травме толстой кишки относим: тяжелый шок, массивную кровопотерю, сочетанную травму, фекальное загрязнение брюшной полости и перитонит.

Мы в своей работе используем классификацию Американской ассоциации хирургов травмы (AAST), которая выделяет 5 степеней тяжести повреждения ободочной кишки:

1. Ушиб кишки с субсерозной гематомой.

Рана серозно-мышечного слоя, не проникающая в просвет кишки.

2. Рана или разрыв стенки кишки менее половины диаметра.

3. Раны или разрыв стенки кишки более половины диаметра.

4. Полное пересечение или полный поперечный разрыв кишки.

5 Разрушение стенки кишки с потерей ее сегмента. Нарушение кровоснабжения стенки кишки с ее некрозом.

Всем больным с повреждениями ободочной кишки выполнена лапаротомия из срединного доступа под эндотрахеальным наркозом. Особенности ревизии толстой кишки: осмотр ободочной кишки начинаем с илеоцекального угла. Осматриваем последовательно все отделы ободочной кишки, вплоть до прямой. Для осмотра забрюшинного отдела толстой кишки рассекаем париетальную брюшину бокового канала по наружному краю ободочной кишки на протяжении 15

Таблица 4

Локализация повреждений толстой кишки

Отдел толстой кишки	%
Поперечно-ободочная	48
Сигмовидная	21
Нисходящая ободочная	12,6
слепая	6,4
прямая	6,4
Восходящая ободочная	5,6

Таблица 5

Структура множественных повреждений органов

Орган + толстая кишка	%
Тонкая кишка	40
Желудок	16
Печень	12
Почка	11
Поджелудочная железа	7,5
12-перстная кишка	4
Крупные сосуды	3
Легкое	3
Мочевой пузырь	2
Сердце	1
Уретра	0,5

— 20 см. Ободочную кишку тупым путем выделяем из забрюшинной клетчатки. При подозрении на повреждение изгибов ободочной кишки производится мобилизация этих отделов и тщательный их осмотр. Справа пересекается ободочно-диафрагмальная и ободочно-почечная связки. Слева пересекаются ободочно-диафрагмальная, желудочно-ободочная и ободочно-почечная связки.

Во время проведения ревизии брюшной полости особенно тщательно осматривали брыжеечный край кишки для своевременного выявления небольших ран, прикрытых гематомой. При мобилизации брыжеечного края стараемся выделить только небольшой участок стенки кишки для наложения швов. Стараемся щадить даже самые мелкие сосуды брыжейки. Сдержанно относимся к пересечению жировых подвесков. Несоблюдение этих правил приводит к нарушению питания стенки кишки и несостоятельности швов.

В нашей клинике за последние 12 лет выработана четкая тактика ведения пострадавших с травмами толстой кишки разной степени тяжести. Она строго индивидуальна и зависит от характера повреждений, степени нарушения кровоснабжения поврежденного участка толстой кишки, тяжести состояния пострадавшего. Локализация повреждения ободочной кишки не оказывает особого влияния на выбор операции. Ответственный момент во время операции: оценить адекватность васкуляризации поврежденного сегмента толстой кишки и других ее отделов. Особенно это важно при ранах и разрывах брыжеечного края кишки, гематомах брыжейки, огнестрельных ранах. Ибо главная причина несостоятельности швов толстой кишки это неправильная оценка во время операции адекватности кровоснабжения ушиваемого участка кишки.

Адекватность васкуляризации ободочной кишки оцениваем по ее цвету, перистальтике, пульсации сосудов брыжейки, кровотечению из раны кишки. При малейшем сомнении в нормальном кровоснабжении кишки, производится резекция измененного участка.

Все раны ободочной кишки, после экономного иссечения, ушиваются двухрядными швами. Проксимальная колостома не накладывается. При перитоните раны ободочной кишки иссекаем и ушиваем двухрядными швами, с экстраперитонизацией данного участка кишки. Рассекается брюшина бокового канала. Тупо формируется тоннель в забрюшинной клетчатке, куда помещается ушитый участок ободочной кишки. Рассеченный листок париетальной брюшины помещают над кишкой и подшивают несколькими швами к краю брыжейки. Через контрапертурный разрез в боковой области живота к стенке кишки подводится сигарный дренаж.

У пострадавших с тяжелой сочетанной и множественной травмой, поступающих в крайне тяжелом состоянии с нестабильной гемодинамикой, применяем метод Damage control. Выполняем временную и окон-

Таблица 6

Виды операций при травме ободочной кишки (403 пострадавших)

Вид операции	Количество	%
Ушивание раны ободочной кишки	343	87,5
Ушивание раны + колостомы	6	1,5
Резекция ободочной кишки	44	11
С первичным анастомозом	34	
Операция типа Гартмана, двустольная колостома	10	
В т.ч. резекция ободочной и тонкой кишки	11	

чательную остановку кровотечения, на рану кишки накладываем однорядный узловый или непрерывный шов. После стабилизации гемодинамики выполняем второй этап операции.

Противопоказанием к первичной репарации ободочной кишки является тяжелый перитонит с нестабильной гемодинамикой, полиорганной недостаточностью. В данной ситуации выполняем экстерриоризацию поврежденного отдела кишки.

Показания к резекции ободочной кишки.

1. Огнестрельные раны ободочной кишки с выраженным разрушением стенки кишки.
2. Множественные дробовые раны на ограниченном участке кишки.
3. Повреждение брыжейки ободочной кишки с нарушением питания стенки кишки.
4. Отрыв кишки от брыжейки.

Из 403 оперированных резекция ободочной кишки произведена у 44 человек (11%). У 11 больных одновременно с резекцией ободочной кишки выполнена резекция тонкой кишки. Сложной задачей является выбор способа завершения операции после резекции ободочной кишки. При этом учитываем тяжесть состояния пострадавшего, стабильность гемодинамики, наличие перитонита.

Мы в последние годы отдаем предпочтение формированию первичного толстокишечного анастомоза. Анастомоз формируем двухрядными узловыми швами. (Первый ряд — шов Матешука.)

Для выполнения первичного толстокишечного анастомоза необходимы ряд условий:

- а) выполнение операции в первые часы с момента травмы при отсутствии перитонита,
- б) отсутствие большого количества содержимого в просвете кишки,
- в) отсутствие гематом брыжейки толстой кишки,
- г) хорошее кровоснабжение анастомозируемых участков кишки,
- д) стабильная гемодинамика у пострадавшего,
- е) владение хирургом техники операций на толстой кишке.

В остальных случаях выполняем операцию типа Гартмана или оба конца ободочной кишки выводим на брюшную стенку.

Отдельную группу составили пострадавшие с пов-

реждением прямой кишки (30 чел.). Повреждение внутрибрюшинного отдела выявлено только у 5 пострадавшего. У остальных был поврежден внебрюшинный отдел прямой кишки.

Чаще всего причиной повреждения прямой кишки служит перфорация ее инородным телом (введение инородного тела в прямую кишку, повреждения типа «сажания на кол»). Реже прямая кишка повреждается при огнестрельных и колото-резаных ранах ягодичной области и промежности, переломах костей таза. Повреждения прямой кишки сочетаются с повреждением мочевого пузыря [4], влагалища [2], уретры [1].

Нами применяется следующая тактика лечения пострадавших с травмой прямой кишки. При повреждениях внутрибрюшинного отдела прямой кишки производим ушивание раны кишки через лапаротомный доступ и обязательно выключаем прямую кишку из пассажа. Для этого накладываем двустольную сигмостому. При повреждениях внебрюшинного отдела прямой кишки рана ушивается из двух доступов. Рана дистальной части среднеампулярного отдела ушивается через просвет кишки. Проксимальную часть внебрюшинного отдела прямой кишки ушиваем из лапаротомного доступа. Рассекаем тазовую брюшину, выделяем прямую кишку из клетчатки и ушиваем рану. Сигмостому формируем строго индивидуально в зависимости от характера раны, сложности ушивания, сроков повреждения. Сигмостому накладываем из небольшого разреза в левой подвздошной области. Затем дренируется параректальная клетчатка.

При повреждениях нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала производим ушивание раны, дренирование параректальной клетчатки. Сигмостому не накладываем. При повреждениях сфинктера (исключая огнестрельные раны) выполняем по возможности первичную сфинктеропластику.

Осложнения после операции отмечены у 54 человек (12,5%). У 46 больных произошло нагноение раны брюшной стенки, в 12 случаях осложнения были со стороны брюшной полости. У 2 больных развилась спаечная кишечная непроходимость, у 6 пострадавших возникла несостоятельность швов. Всем 6 больным выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. При несостоятельности швов придерживаемся следующей тактики: если это мобильный отдел ободочной кишки, то участок кишки со швами или анастомозом выводим на брюшную стенку в виде двустольной колостомы. В остальных случаях выполняем операцию типа Гартмана.

Таблица 7

Этиология повреждений прямой кишки

Причина повреждения	Количество
Перфорация инородными телами	12
Разрывы	4
Огнестрельные раны	6
Колотые, рваные раны	8

Таблица 7

Виды операций на прямой кишке при травме

Вид операции	Количество
Лапаротомия, ушивание раны, сигмостомия	5
Ушивание раны через просвет кишки, сигмостомия	8
Ушивание раны	17

После операции умер 21 человек. Общая летальность составила 4,8%. Из них 6 человек умерли на операционном столе, 7 в первые сутки от тяжелой сочетанной травмы. 1 больной умер от пневмонии и 1 от тромбоэмболии легочной артерии. Истинная летальность от травмы толстой кишки наблюдалась у 6 человек (1,4%). Смерть у них наступила от полиорганной недостаточности в сроки от 7 до 25 суток.

Выводы

1. Успешное лечение пострадавших с травмой толстой кишки зависит от правильно выбранной тактики, адекватного объема вмешательства, рационального способа завершения операции.
2. Считаем целесообразным при ранах ободочной кишки производить первичное ушивание без колостомы. Перитонит не является противопоказанием к первичному ушиванию ран ободочной кишки.
3. При травмах проксимальных отделов прямой кишки (верхнеампулярный, среднеампулярный) считаем обязательным ушивание раны с наложением сигмостомы и дренированием параректальной клетчатки. При травмах нижнеампулярного отдела и анального канала показаний к выключению прямой кишки нет.
4. В специализированных отделениях необходимо расширить показания к первичному анастомозу.
5. При повреждении анального сфинктера показана первичная сфинктеропластика

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А. Повреждения толстой кишки в неотложной хирургии // Хирургия. — 2000. — 0. — С. 35 — 40.
2. Бирюков Ю.В., Волков О.В., Раджабов А.С., Борисов Е.Ю., Ан В.К. Хирургическое лечение внебрюшинных ранений прямой кишки // Хирургия. — 2000. — 6. — С. 37 — 39.
3. Зубарев П.Н. Хирургическая тактика при огнестрельных ранениях толстой кишки // Вестн. хир. — 1990. — № 3. — С. 76.
4. Петров В.П., Лазарев Г.В., Кутаев А.В., Гилевский С.Г., Леонов С.В. Специализированная помощь раненым с огнестрельными повреждениями толстой кишки // Материалы 1 съезда колопроктологов России. Актуальные вопросы колопроктологии. — Самара, 2003. — С. 554 — 555.
5. Урман М.Г. Травма живота. — Пермь: ИПК «Звезда». 2003. — 259 с.
6. Ханевич М.Д. Лечение раненых с повреждением толстой кишки // Материалы научной конференции с

международным участием. Актуальные проблемы колопроктологии. Москва, 2005. — С. 47 — 471.

7. Черкасов М.Ф., Юсков В.Н., Ситников В.Н., Саркисян В.А. Повреждения живота при множественной и сочетанной травме. Ростов-на-Дону, 2005. — 304 с.
8. Шеянов С.Д., Цибуляк Г.Н. Ранения и травмы ободочной кишки // Вестн. хир. — 1997. — № 5. — С. 41 — 47.
9. Шугаев А.И., Дворянkin Д.В. Повреждения ободочной и прямой кишки в мирное время // Вестн. хир. 2005. № 2. С. 100 — 103.
10. Demetriades D. Colon injuries: New perspectives // Int J Care Injured 2004 35; 217 — 222.
11. Gonzalez R.P., Falimirski M.E., Holevar M.R. Further evaluation of colostomy in penetrating colon injury // Am Surg. 2000 Apr; 66 (4): 342 — 6; discussion 346 — 7.
12. Kamwendo N.Y., Modiba M.C., Matlala N.S., Becker P.J. Randomized clinical trial to determine if delay from time of penetrating colonic injury precludes primary repair // Br J Surg. 2002 Aug; 89 (8): 993 — 8.
13. Maxwell R.A., Fabian T.C. Current Management of Colon Trauma // World J Surg. 2003 June; 27 (6): 632 — 639.
14. Tripathi M.D., Mishra B. Colonic injuries (primary repair and proximal colostomy) // Int Surg. 2005 Nov-Dec; 90 (5): 297 — 304.
15. Weinberg J.A., Fabian T.C., Magnotti L.J., Minard G., Bee T.K., Edwards N., Claridge J.A., Croce M.A. Penetrating rectal trauma: management by anatomic distinction improves outcome // J Trauma. 2006 Mar; 60 (3): 508 — 13; discussion 513 — 14.

Demidov V.A., Kutepov S.M., Kuznetsova N.L. TREATMENT OF INJURY OF LARGE INTESTINE

Results of inspection and operative treatment of 433 victims with injury of large intestine of a various origin are analysed. Age of patients from 16 till 72 years. Men was 386, women — 47. It is established, that traumas of a thick gut are accompanied by plural damages, characterized by heavy clinical current. There was no difference between the two groups with respect to the grade of colon injury according to the colon injury severity scale.

Duly diagnostics of the damages, the differentiated choice of adequate volume of intervention and surgical tactics conducts to reduction of quantity of complications and decrease lethality. In the specialized branch it is necessary to expand indications to primary anastomosis. Primary repair — 87,5%, resection and primary anastomosis — 11%

Colonic injuries that are managed with resection are associated with a high complication rate regardless of whether an anastomosis or colostomy is performed. Colonic resection and anastomosis can be performed safely in the majority of patients with severe colonic injury.

Г.В. Думан

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛЕЦИСТОГАСТРОСТОМИИ И ХОЛЕЦИСТОСТОМИИ ИЗ МИНИДОСТУПА У БОЛЬНЫХ С ОБТУРАЦИОННОЙ ОПУХОЛЕВОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Уральская государственная медицинская академия, кафедра общей хирургии, г. Екатеринбург

Проблема лечения больных с обтурационной опухолевой желтухой остается актуальной в течение многих десятилетий. Это связано с тем, что заболеваемость раком органов панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) остается достаточно высокой и продолжает расти с каждым годом.

Ежегодный статистический анализ злокачественных новообразований в России, который проводит МНИОИ им. П.А. Герцена, показывает, что с 1991 по 2000 г. частота опухолей поджелудочной железы возросла почти на 13% и достигла показателя 9,05 на 100 тыс. населения [1].

По данным отечественных авторов, заболеваемость раком поджелудочной железы в России среди мужчин составляет 10, а среди женщин — 8 на 100 тыс. населения. Уровень заболеваемости сегодня в Европе составляет 6 — 9 человек на 100 тыс. В США заболеваемость раком ПДЗ в последние годы несколько уменьшилась и имеет тенденцию к снижению, тем не менее ежегодно выявляется до 28 — 29 тыс. случаев первичного рака этой локализации. Так, в 1995 году в США диагностировано 26 300 новых случаев рака поджелудочной железы, причем 95% больных умерли в течение года после установления диагноза [3, 4]. Пятилетняя выживаемость больных, прооперированных по поводу рака ПДЗ, составляет менее 4% [5, 7].

В настоящее время доказано, что единственным способом радикального лечения периампулярного рака является панкреатодуоденальная резекция. К сожалению, операбельность больных не превышает 30%. Вместе с тем отдаленные результаты неутешительны ввиду высокой частоты развития рецидива опухоли. К.С. Conlon et al. [6] даже высказывают мнение, что по сути ПДР при раке органов ПДЗ является операцией паллиативной, так как пятилетняя выживаемость не превышает 10% при резектабельности 17%. С.А. Шалимов приводит данные о пятилетней выживаемости лишь у 2% больных [2]. Ю.И. Патютко считает, что средняя продолжительность жизни после ПДР 10 — 18 месяцев, а пятилетняя выживаемость совсем отсутствует, хотя в литературе встречаются и очень хорошие показатели пятилетней выживаемости после стандартной ПГДР — до 41%.

Обтурационная желтуха является самым частым осложнением опухолевых поражений панкреатодуоденальной зоны и встречается в 86 — 93% случаев.

Длительный холестаз и гипертензия в желчных протоках приводят к глубоким морфологическим и функциональным изменениям в печени, что вызывает тяжелый эндотоксикоз, нарушения гемостаза и другие проявления недостаточности печени, что является причиной высокой послеоперационной летальности. Поэтому наиболее оправданными и патогенетически обоснованными являются вмешательства, ликвидирующие обтурационный холестаз.

На базе кафедры общей хирургии Уральской государственной медицинской академии проведена работа, в основу которой положен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 119 больных с злокачественными опухолями панкреатодуоденальной зоны, осложненных обтурационной желтухой, которые были разделены на две группы.

Первую группу наблюдения составили 67 больных, которые находились на лечении в клинике общей хирургии Уральской государственной медицинской академии на базе Городской клинической больницы № 40 с 1996 по 2005 год. Этим больным был наложен холецистогастроанастомоз (ХГА) из минидоступа с целью лечения злокачественной обтурационной желтухи либо как этап перед выполнением радикальной операции, либо как окончательный вариант паллиативного лечения у неоперабельных больных.

Вторую группу наблюдения составили 52 пациента, проходивших лечение в клинике хирургических болезней № 1 Уральской государственной медицинской академии на базе Центральной городской клинической больницы № 1 с 1995 по 2002 год, которым на предварительном этапе была выполнена холецистостомия (ХС) из минидоступа, которая также являлась и окончательным методом паллиативного лечения в случае неоперабельности процесса.

Основную часть больных составили пациенты старше 50 лет. Так, в группе с ХГА этих пациентов было 58, что составило 86,6% от общего числа больных, а в группе с ХС 47 пациентов, что составило 90,4% от общего числа больных.

Большая часть больных, т.е 93 (79,5%), были с опухолью головки поджелудочной железы, 19 пациентов (14,4%) имели опухоли фатерова сосочка, 7 пациентов (6%) имели опухоль терминального отдела холедоха.

Тяжесть состояния больных оценивали по классификации, предложенной П.Н. Напалковым и Н.Н. Артемьевой (1973).

Диагноз устанавливали на основании сбора анамнеза, данных сонографии, ФГС, в ряде случаев ЭРПГ и КТ брюшной полости.

Высокая информативность и доступность этих методов обследования в совокупности с данными анамнеза и клинической и лабораторной картины заболевания позволили поставить правильный диагноз в 1 — 3 сутки поступления больных в хирургический стационар.

С первых суток поступления параллельно с обследованием проводилось лечение больного, что по сути являлось предоперационной подготовкой. Необходимо отметить, что значительного эффекта от консервативной терапии при неустраненной желчной гипертензии желчевыводящих путей замечено не было, напротив, нередко мы отмечали повышение билирубина от исходных цифр, поэтому оперативное пособие старались выполнять максимально в короткие сроки, если позволяло состояние больного.

Для проведения сравнительной оценки регрессии билирубина в послеоперационном периоде у больных с ХГА и ХС были сформированы три группы. В I и II группы сравнения вошли пациенты с соответствующими стадиями желтухи. В III группу были объединены пациенты с III и IV стадиями желтухи.

Уровень исходной билирубинемии у пациентов с ХГА в I группе составил $125,6 \pm 34,0$ мкмоль/л, у пациентов с ХС $124,3 \pm 23,3$ мкмоль/л. Во II группе средний уровень исходного билирубина у пациентов с ХГА составил $213,0 \pm 35,5$ мкмоль/л, а у пациентов с ХС $234,4 \pm 67,0$ мкмоль/л. В III группе представлены пациенты с ХГА с исходной билирубинемией $356,9 \pm 51,6$ мкмоль/л и пациенты с ХС, уровень исходной билирубинемии которых составил $369,3 \pm 63,1$ мкмоль/л. Как видно из приведенной

ниже таблицы, средний уровень билирубинемии в каждой из сравниваемых групп достоверного отличия не имеет.

В дальнейшем мы оценили результаты снижения билирубина на 5 сутки после оперативного лечения и уровень билирубина при выписке. По полученным данным видно, что во всех трех сравниваемых группах имеются достоверные отличия динамики билирубина в зависимости от вида операции. Особенно показательными получились результаты у больных во II и III группах сравнения. Так, уровень билирубинемии у пациентов с ХС на 5 сутки превышает в 2 — 3 раза уровень билирубина у пациентов с ХГА, а на момент выписки эта разница увеличивается до 4 — 5 раз.

Сроки пребывания больных в стационаре, в частности послеоперационный койко-день, являются достаточно важными характеристиками в экономическом плане, а также влияют на выбор того или иного метода оперативного лечения. У 56 пациентов с ХГА (83,6%) длительность стационарного лечения составила менее двух недель. Лишь 12 пациентов с ХС (23%) удалось выписать из стационара в эти же сроки. Причем эти больные вошли в группу с I стадией желтухи, когда как 38 пациентов с ХГА (56,7%) были оперированы с желтухой II стадии. Пациенты, оперированные с III стадией желтухи, пребывали в стационаре длительно. Однако стоит отметить, что больные с ХГА имели на момент выписки средний уровень билирубина $34,7 \pm 9,2$ мкмоль/л, в то время как пациенты с ХС выписывались с билирубинемией $133,6 \pm 124,6$ мкмоль/л.

В группе с ХГА мы наблюдали следующие осложнения. Кровотечение в послеоперационном периоде в трех случаях (два из зоны ХГА, потребовавшие релапаротомии, и одно из эрозий антрального отдела желудка). Эти больные были выписаны из стационара. В одном случае развилась несостоятельность анастомоза, потребовавшая релапаротомии. Двух пациентов пришлось оперировать повторно в связи с неадекватной разгрузкой от желтухи: одному выполнен наружный дренаж гепатикуса, другому сформирован гепатикодуоденоанастомоз. Надо отметить, что основная часть осложнений пришлась на период

Таблица 1

Сравнительная оценка регрессии билирубина у больных с холецистогастростомией и с холецистостомией

Группы сравнения	Вид операции	Кол-во больных	Уровень билирубина					
			при поступлении	р	на 5-е сутки после операции	р	при выписке	р
I	ХГА	18	$125,6 \pm 34,0$	0,907	$39,9 \pm 37,3$	0,069	$22,5 \pm 8,1$	0,005
	ХС	12	$124,3 \pm 23,3$		$67,8 \pm 42,7$		$40,3 \pm 17,2$	
II	ХГА	38	$213,0 \pm 35,5$	0,104	$69,5 \pm 46,4$	0	$31,5 \pm 9,2$	0
	ХС	25	$234,4 \pm 67,0$		$195,7 \pm 115,3$		$170,6 \pm 144,7$	
III	ХГА	11	$356,9 \pm 51,6$	0,62	$109,4 \pm 71,2$	0,042	$34,7 \pm 9,2$	0,025

Таблица 2

Пребывание больных в хирургическом стационаре после операции

Группы сравнения	Вид операции	Кол-во больных	Средний послеоперационный койко-день	p
I	ХГА	18	11,3	0,489
	ХС	12	13,8	
II	ХГА	38	11,3	0,007
	ХС	25	15,3	
III	ХГА	11	15,0	0,486
	ХС	11	17,0	

внедрения методики среди широкого круга оперирующих хирургов. Также немаловажно, что четверо больных, у которых произошли осложнения, оперированы с высокой длительной желтухой.

У двух больных в группе с ХС произошла несостоятельность последней, потребовавшая релапаротомии. Двое больных повторно оперированы в связи с неадекватностью разгрузки через холецистостому, потребовавшей наложения наружного дренажа общего печеночного протока. Эти больные также были оперированы с исходно высокой и длительной желтухой. Таким образом, можно сделать вывод, что процент осложнений достаточно высок, что объясняется тяжестью оперированных больных, но практически не отличается в сравниваемых группах (8,9% у больных с ХГА и 7,7% у больных с ХС).

Как видно из приведенной ниже таблицы, процент летальных осложнений значительно ниже в группе больных с ХГА (3%), чем у больных с ХС (9,6%). Считаем существенным отметить, что ни у одного больного в группе с ХГА не развились такие осложнения, как гнойный холангит и прогрессирование печеночной недостаточности.

В заключение хочется отметить, что при поступлении в стационар больного с механической желтухой в идеальном варианте нужно в максимально короткие сроки и с высокой степенью вероятности установить топический диагноз, определить, резектабельна опухоль или нет; если да, то готовить больного к радикальной операции, если нет — выбрать оптимальный вариант паллиативно-

го лечения. Современные неинвазивные методы диагностики, такие как УЗИ, КТ, ЯМРТ, в совокупности позволяют решить эту задачу. Однако если ультразвуковое исследование органов брюшной полости можно отнести к скрининговым методам диагностики в любом городском стационаре, то КТ и ЯМРТ не являются широкодоступными для пациентов, во-первых, из-за большой востребованности в конкретном многопрофильном стационаре, во-вторых, из-за высокой стоимости исследования для больных, находящихся на лечении в стационаре, не оснащенном этим оборудованием. Особенно остро эта проблема касается пациентов районных больниц области, где по штатному расписанию не положена рентгенооперационная, а значит, нет возможности выполнить ни эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию, ни чрескожное чреспеченочное дренирование протоков с последующим рентгеноконтрастным исследованием. С другой стороны, тяжесть состояния больного с механической желтухой не всегда позволяет переправить его в специализированный стационар, что диктует необходимость оперативного лечения на месте. Поэтому на деле ситуация обстоит таким образом, что большинству пациентов в первую очередь выполняют минимально инвазивные методы декомпрессии желчных протоков, которые не только являются лечебными, но и позволяют провести диагностику на начальном этапе, а комплексная диагностика проводится гораздо позже. Учитывая же то, что около 2/3 пациентов с опухолями панкреатодуоденальной зоны будут признаны в дальнейшем неоперабельными, выбранный на первом этапе метод желчной декомпрессии становится, как правило, окончательным. Именно поэтому проблема этого выбора столь актуальна в хирургии.

Пожалуй, в настоящее время приоритет имеют способы внутреннего желчеотведения. При этом трудно переоценить вклад профессора И.Д. Прудкова и многих других хирургов, разработавших в 70-е гг. минимально травматичные методы наружного дренирования, такие как пункционная лапароскопическая холецистостомия, чреспеченочная

Таблица 3

Структура послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество больных
1. Больные с холецистогастростомией	
кровотечение из зоны ХГА	3
несостоятельность ХГА	1
неадекватная разгрузка через ХГА	2
	8,9 % больных
2. Больные с холецистостомией	
несостоятельность холецистостомы	2
неадекватная разгрузка через холецистостому	2
	7,7 % больных

Таблица 4

Летальность у больных с ХГА и ХС

Причина смерти	Количество больных
1. Больные с холецистогастростомией	
острый инфаркт миокарда	1
кровотечение из зоны ХГА	1
	3 % больных
2. Больные с холецистостомией	
гнойный холангит	1
ТЭЛА	1
Печеночно-клеточная недостаточность	3
	9,6 % больных

холецистостомия, чреспеченочная холангиостомия, позволявшие достичь хороших и удовлетворительных результатов по сравнению с билиодигестивными анастомозами, выполнявшимися из широких лапаротомий, у тяжелых онкологических больных. Появление же в клинической практике стентов, разработка новых эндоскопических инструментов, развитие видеолапароскопической хирургии, хирургии минидоступа постепенно стали вытеснять эти методы, удельный вес которых остается достаточно высоким до сих пор. Это объясняется не столько консерватизмом хирургов, сколько возможностью широко применять дорогостоящий инструментарий и расходный материал. Таким образом, в настоящее время приходится прежде всего выбирать не идеальную модель лечения, а доступный и эффективный метод.

Результаты наших исследований показали, что применение холецистогастростомии из минидоступа у больных с обтурационной опухолевой желтухой, вызванной опухолевым поражением панкреатодуоденальной зоны, позволяет улучшить результаты лечения и уменьшить длительность подготовки к радикальной операции. Ее могут выполнить большинство хирургов, владеющих обычными навыками полостных операций. Метод внедрен в клинику кафедры общей хирургии УрГМА на базе ГКБ № 40 и успешно применяется в течение 10 последних лет. В случае неоперабельности процесса холецистогастростомия является более выгодной паллиативной операцией, чем холецистостомия, так как нет опасности синдрома быстрой разгрузки, вызывающего гепатаргию, отсутствует полная желчепотеря, нет постоянной дренажной трубки, создающей определенный стресс для больного, в особенности, когда он испытывает болевые ощущения в месте ее нахождения. Также возможны раздражение кожи, нагноение, в конце концов, есть вероятность выпадения трубки, требующего повторного оперативного вмешательства. Следует отметить, что большая часть больных с ХГА живут в среднем на 3 — 4 месяца дольше, чем больные с холецистостомией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. [Текст] / В.В. Старинский, Г.В. Петрова, В.И. Чиссов, Н.В. Харченко, О.П. Грецова // Российский онкологический журнал. — 2002. — № 3. — С.39 — 41.
2. Комбинированное лечение рака поджелудочной железы [Текст] / С.А. Шалимов, Л.В. Кейсевич, И.Б. Захаров, М.Е. Нечитайло, А.А. Стасенко, А.Н. Литвиненко, А.И. Весненко, В.Г. Шалаев // Клиническая хирургия. — 1991 — № 5. — С. 7 — 10.
3. Патютко Ю.И. Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы [Текст]. / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 5. — С. 67.

4. Хирургическая тактика при онкологических заболеваниях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой [Текст] / И.В. Ярема, Ю.П. Попов, С.Ю. Филиппов, Г.Г. Смирнов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2003. — Т. 162, № 3. — С. 27 — 28.

5. Cancer Statistics 1996. [Text] / S.L. Parker, T.Tang, S. Bolden, Ta.Wingo // Cancer J Clin. — 1996. — Vol. 65, № 5 — P. — 27.

6. Conlon K.C. Long-Term Survival After Curative Resection For Pancreatic Ductal Ade-nocarcinoma: Clinicopathologic Analysis Of 5-Year Survivors / K.C. Conlon, D.S. Klimstra, M.F. Brennan // Ann Surg. — 1996. — Vol. 223, № 3. — P. 273 — 279.

7. Hines O.J. Pancreatic Neoplasms [Text] / O.J. Hines., H.A // Reber Curr Opin Gastroen-terol. — 2004. — Vol. 20, № 5. — P. 452 — 458.

Duman G.V.

CHOLECYSTOGASTROSTOMY VERSUS CHOLECYSTOSTOMY MADE FROM MINI-LAPAROTOMY IN PATIENTS WITH TUMOR OBSTRUCTIVE JAUNDICE

A comparative analysis of treating 119 patients with mechanical jaundice caused by pancreatoduodenal cancer was carried out. Cholecystogastrostomy and cholecystostomy from minilaparotomy were conducted in 67 and 52 patients accordingly. The research has shown that the regress of serum bilirubin in postoperative period goes much faster in patients with internal bile bypass. They stay less time at the hospital, have a little higher percentage of postoperative complications (8,9% and 7,7% accordingly) and smaller percentage of lethal outcome (3% and 9,6% accordingly). Incurable patients with cholecystogastrostomy live in average from 3 to 4 months longer, as compared to incurable patients with cholecystostomy.

В.В. Емельянов¹, В.Н. Мещанинов¹, П.А. Сарапульцев², Н.Ю. Трельская³

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА И ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹ ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», ² НИИ иммунологии и физиологии
УрО РАН, ³ МУ Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Основным свойством процесса старения является снижение адаптационных возможностей организма. В механизмах старения прослеживается участие ряда метаболических нарушений. Отмечены активация с возрастом реакций свободнорадикального окисления макромолекул, накопление в клетках продуктов деградации биополимеров, в том числе гликозилированных белков [2, 12, 14, 20]. Одним из важных сдвигов в нейроэндокринной регуляции при старении следует признать изменение действия инсулина на углеводный и липидный обмен с развитием инсулинорезистентности [2, 12]. Значительное сходство этих нарушений с метаболическими расстройствами при сахарном диабете (СД) определило актуальность исследования механизмов геронтогенеза при данном заболевании. Дополнительную значимость раскрытию механизмов старения организма при СД 2 типа придает его эпидемическая распространенность в современном мире и известная взаимосвязь с рядом сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в рамках представлений о метаболическом синдроме [3, 11].

Нашими предыдущими исследованиями установлено, что характерная для СД хроническая гипергликемия, вызывающая оксидативный стресс и активацию неферментативного гликозилирования белков могут способствовать ускорению темпа старения организма больных [5]. Целенаправленная коррекция этих патохимических механизмов α -липоевой кислотой (ЛК) приводит к замедлению темпа старения больных СД, оцененному по показателю биологического возраста [6]. Однако известно, что процесс старения имеет нелинейную динамику и скорость его различна в разные возрастные периоды жизни человека [2, 12]. Кроме того, очевидно, что СД 2 типа представляет собой гетерогенное заболевание, имеющее патофизиологические и клинические особенности у больных разного возраста [3, 11]. В связи с полученными результатами представляет интерес оценить особенности действия метаболических факторов, ускоряющих процесс старения организма при СД 2 типа, и эффективность их коррекции у больных различного календарного возраста.

Цель исследования

Выявить значимость метаболических нарушений в ускорении процесса старения организма и определить эффективность влияния на них эндогенного антиоксиданта у больных СД 2 типа зрелого и пожилого возраста.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать темп старения организма у больных СД 2 типа зрелого и пожилого возраста.
2. Выявить особенности влияния метаболических нарушений на формирование ускоренного темпа старения организма у больных СД 2 типа зрелого и пожилого возраста.
3. Оценить эффективность коррекции метаболических факторов ускоренного старения организма у больных СД 2 типа зрелого и пожилого возраста препаратом α -липоевой кислоты.

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 183 больных СД 2 типа обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет, средний возраст $58,5 \pm 0,62$ лет. Среди обследованных пациентов 86 человек составили группу лиц зрелого возраста (35 — 59 лет, средний возраст — $51,5 \pm 0,72$ лет), 97 человек — пожилого (60 — 75 лет, средний возраст — $64,7 \pm 0,81$ лет). В исследование не включались пациенты, имевшие выраженную сопутствующую патологию (перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, сердечная, дыхательная и почечная недостаточность в стадии выше I, обострение хронических воспалительных заболеваний). Контрольную группу составили 107 пациентов, сопоставимых по возрасту, со сходной соматической и психоневрологической патологией, не страдавших СД и нарушением толерантности к глюкозе. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и получали необходимую терапию по назначениям лечащих врачей.

В качестве характеристики темпа старения организма больным проводилось исследование биологического возраста (БВ) по методике НИИ геронтологии АМН СССР, г. Киев [8]. В крови пациентов исследовались биохимические показатели, отражающие состояние углеводного обмена (гликемия натощак, фруктозамин, гликозилированный

гемоглобин (HbA1c)), липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП и ЛПВП) с расчетом коэффициента атерогенности (КА), системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная активность (ПОЛ-АОА) (диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА), соотношенные с уровнем общих липидов (E219), активность каталазы (КФ 1.11.1.6) и пероксидазы (КФ 1.11.1.7)), перекисная (ПРЭ) и осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ).

С целью коррекции метаболических нарушений и оценки возможного влияния на темп старения организма 20 больным СД 2 типа в течение 4 недель назначался эндогенный антиоксидант — препарат ЛК «Берлитион 300 Ораль» (фирма «Берлин-Хеми») в суточной дозе 600 мг, при этом 10 пациентов составили контрольную группу, с определением БВ и биохимических показателей крови до и после терапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием критериев Уилкоксона, Манна-Уитни, «хи-квадрат», непараметрического дисперсионного анализа по Крускалу-Уоллису. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выяснения нозологической и возрастной специфики процесса старения при СД 2 типа распределение больных разного возраста по темпу старения было сопоставлено с таковым в контрольной группе. По данным, представленным в таблице 1, в обеих группах пациентов подгруппы лиц с ускоренным темпом старения организма были самыми многочисленными. Так, среди больных СД 2 типа таковых было 46,5%, среди лиц контрольной группы — 43,9%, $p > 0,05$. Аналогичная тенденция сохранялась в подгруппах обследованных больных зрелого возраста как страдающих СД 2 типа, так и в контроле. Среди пожилых лиц контрольной группы наиболее многочисленной была подгруппа лиц с замедленным темпом старения (54,7%), $p < 0,001$. В подгруппе больных СД 2 типа пожилого возраста эта закономерность нарушалась, и распределение больных по темпу старения было более равномерным за счет увеличения числа лиц с ускоренным темпом старения, $p < 0,001$.

Выявленные возрастные различия в распределении обследованных лиц по темпу старения организма могут быть связаны с ограничениями, свойственными математическим моделям БВ, основанным на методе множественной линейной регрессии: для таких моделей характерно смещение в сторону более высоких значений БВ в зрелом и более низких — в пожилом и старческом возрасте [8, 12]. Наличие СД 2 типа смещает распределение больных по темпу старения в сторону больших величин, по сравнению со среднепопуляционными, среди лиц пожилого возраста. Данное обстоятельство требует выяснения метаболических механизмов подобного влияния СД 2 типа на геронтогенез.

Учитывая полученные нами данные о динамике показателей углеводного, липидного обмена и системы ПОЛ-АОА крови у больных СД 2 типа с различным темпом старения организма [5, 6], дальнейшую оценку их мы провели в подгруппах больных сахарным диабетом разного возраста с ускоренным и замедленным темпом старения организма. На рис. 1 представлена сравнительная характеристика показателей нарушенного метаболизма у больных СД 2 типа зрелого и пожилого возраста с ускоренным темпом старения организма. Выявлено, что на фоне отсутствия различий в величине отклонения БВ от должного у больных зрелого возраста наблюдались более выраженные метаболические нарушения. Так, значения гликемии натощак, концентрации HbA1c, триглицеридов и МДА крови, статистически значимо превышали таковые у пожилых пациентов, $p < 0,05$. В группе пациентов зрелого возраста также была выявлена тенденция к снижению концентрации холестерина ЛПВП, что обусловило более высокие значения коэффициента атерогенности, не достигшая, однако, степени статистической значимости. Синхронно с развитием дислипидопротеидемии у больных СД 2 типа зрелого возраста имела место тенденция к накоплению в крови первичных продуктов ПОЛ-ДК, снижению резистентности эритроцитов к перекисному и осмотическому гемолизу, что может свидетельствовать о дестабилизации клеточных мембран в связи с активизировавшейся липопероксидацией.

Картина метаболических расстройств у больных СД 2 типа с замедленным темпом старения не име-

Таблица 1

Характеристика темпа старения обследованных лиц зрелого и пожилого возраста, n

Группы больных	Возраст	Темп старения организма			p*
		Замедленный	Физиологический	Ускоренный	
Больные СД	Зрелые	11	22	53	< 0,001
	Пожилые	36	29	32	
Контрольная	Зрелые	10	17	40	< 0,001
	Пожилые	21	12	7	

* — статистическая значимость различий между распределением больных зрелого и пожилого возраста по темпу старения организма в 2 группах больных.

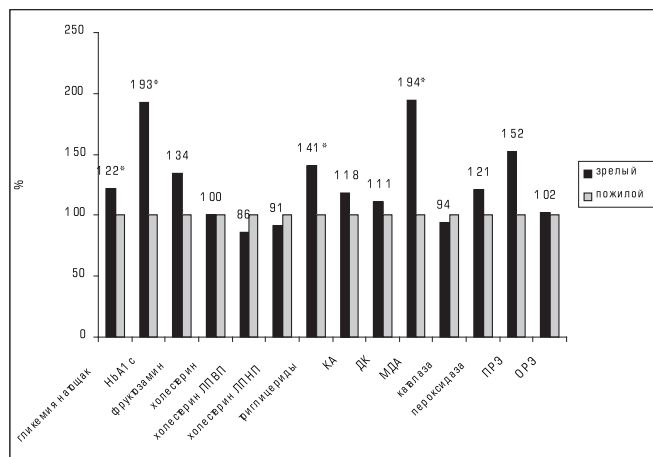


Рис. 1. Метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа разного возраста с ускоренным темпом старения организма (значения для зрелого возраста — в % от значений для пожилого)

* — статистически значимые различия между группами пациентов зрелого и пожилого возраста, $p < 0,05$.

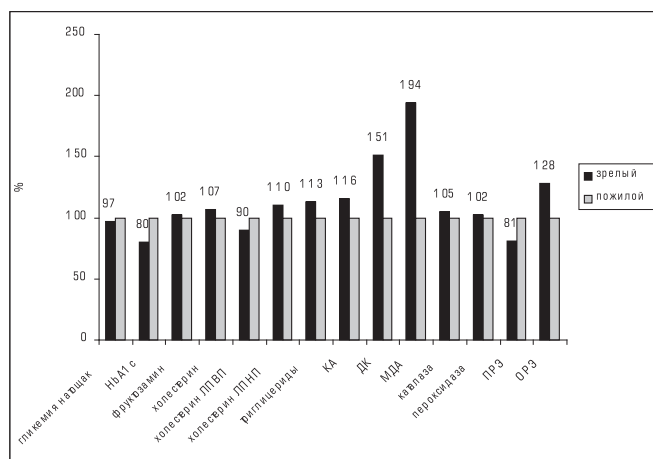


Рис. 2. Метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа разного возраста с замедленным темпом старения организма (значения для зрелого возраста — в % от значений для пожилого)

ла столь отчетливых возрастных различий. В группе больных зрелого возраста зафиксирована лишь тенденция к увеличению концентрации продуктов ПОЛ-МДА и ДК, не достигшая степени статистической значимости, $p > 0,05$. Гликемия натощак, концентрации гликозилированных белков, параметры липидного спектра и антиоксидантной системы не обнаруживали подобных тенденций.

Таким образом, процессы липопероксидации, патогенетически взаимосвязанные с гипергликемией, дислипидемией и гликозилированием белков [3, 17], вносят более существенный вклад в ускорение темпа старения организма у больных СД 2 типа зрелого возраста.

На фоне успешной в целом геропрофилактической терапии препаратом ЛК «Берлитион 300 ораль» [5] были обнаружены возрастные различия в ее эффективности. Так, в подгруппе больных СД 2 типа зрелого возраста на фоне терапии произошло снижение отклонения БВ от должного с $2,9 \pm 3,4$ до $4,3 \pm 1,9$ года, $p < 0,05$. В подгруппе больных пожилого возраста снижение отклонения БВ от должного было менее существенным: с $4,3 \pm 1,6$ до $1,1 \pm 1,5$ года, $p = 0,05$. Различная геропрофилактическая эффективность терапии препаратом ЛК сопровождалась отличиями в его метаболическом действии: более выраженное снижение концентрации фруктозамина и МДА было выявлено в группе пациентов зрелого возраста, $p < 0,05$. Согласно литературным данным, не исключается возможность непосредственного противогликозилирующего действия ЛК или дигидролипоевой кислоты (ДЛК) на белок за счет конкуренции с ним за молекулы глюкозы [1], либо ингибирования процесса на стадии формирования конечных продуктов гликозилирования [13, 15], что приводит к снижению образования фруктозамина [7, 18] на фоне терапии препаратами ЛК.

Таблица 2

Метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа зрелого и пожилого возраста на фоне терапии препаратом α -липоевой кислоты, $M \pm m$

Показатель	Зрелые (n = 10)		Пожилые (n = 10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	$7,9 \pm 0,87$	$9,4 \pm 0,60$	$8,4 \pm 1,23$	$7,5 \pm 0,54$
Фруктозамин, мкмоль/г белка	$5,4 \pm 0,70$	$3,0 \pm 0,43^*$	$4,7 \pm 0,52$	$5,1 \pm 0,82$
HbA _{1c} , мкмоль/г Hb	$4,7 \pm 1,21$	$3,4 \pm 0,50$	$3,9 \pm 0,42$	$2,7 \pm 0,44$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,7 \pm 0,39$	$5,8 \pm 0,38$	$5,8 \pm 0,38$	$5,8 \pm 0,30$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,10$	$1,4 \pm 0,18$	$1,7 \pm 0,14$	$1,7 \pm 0,08$
Триглицериды, ммоль/л	$1,8 \pm 0,37$	$1,8 \pm 0,23$	$1,7 \pm 0,21$	$1,9 \pm 0,18$
Диеновые конъюгаты, ммоль/л·E ₂₁₉	$5,0 \pm 1,62$	$4,2 \pm 1,2$	$4,8 \pm 0,61$	$4,3 \pm 0,42$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л·E ₂₁₉	$5,5 \pm 1,33$	$2,7 \pm 0,63^*$	$2,4 \pm 0,59$	$2,4 \pm 0,61$
Каталаза, мккатал/г Hb	$2,31 \pm 0,154$	$2,61 \pm 0,185$	$2,14 \pm 0,308$	$3,02 \pm 0,340^*$
Пероксидаза, мккатал/г Hb	$14,7 \pm 2,87$	$22,3 \pm 3,37$	$19,4 \pm 4,86$	$21,3 \pm 3,29$
ПРЭ, % гемолиза	$1,71 \pm 0,527$	$1,76 \pm 0,811$	$2,42 \pm 0,431$	$1,47 \pm 0,284$
ОРЭ, % гемолиза	$4,40 \pm 1,484$	$3,17 \pm 1,760$	$5,29 \pm 1,109$	$3,88 \pm 1,168$

* — статистически значимые различия между показателями до и после лечения, $p < 0,05$.

В то же время влияние препарата на гликозилирование гемоглобина эритроцитов не было выражено, тенденция к снижению концентрации которого не достигла степени статистической значимости как в группах в целом, так и в подгруппах пациентов зрелого и пожилого возраста ($p > 0,05$). Указанные особенности могут быть следствием различной длительности циркуляции белков плазмы и гемоглобина в сосудистом русле: концентрация фруктозамина плазмы отражает средний уровень гликемии за период около 20 суток, гликозилированного гемоглобина — 90 суток [3].

Преимущественное снижение концентрации МДА, по сравнению с другими продуктами ПОЛ, важно в связи со способностью последнего необратимо изменять структуру белков за счет взаимодействия с amino- и тиоловыми группами [4, 16, 20]. Механизм инактивации МДА на фоне терапии ЛК может быть связан с воздействием продукта превращения ЛК-ДЛК, способной образовывать тиацетали и тиополуацетали с эндогенными альдегидами — продуктами ПОЛ и «карбонильного стресса» [1, 13, 15], а также восстанавливать резервы цистеина, необходимого для синтеза глутатиона [13, 15, 19]. В то же время у пожилых пациентов отмечалась статистически значимое увеличение активности каталазы на 41%, $p < 0,05$, в группе больных зрелого возраста не достигшее степени статистической значимости. Очевидно, что у больных СД 2 типа разного возраста терапия препаратами ЛК оказывает влияние на различные звенья антиоксидантной системы клетки.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно заключить, что процессы старения организма больных СД 2 типа связаны с состоянием метаболизма и имеют возрастную специфику. Несмотря на исходно менее благоприятное состояние метаболизма у больных СД 2 типа зрелого возраста, коррекция последнего препаратом антиоксидантного и противогликозилирующего действия оказалась успешной, что позволило получить более выраженный геропрофилактический эффект. В организме больных СД 2 типа пожилого возраста процессы старения протекают с той же активностью, но при меньшей выраженности метаболических нарушений, что обуславливало меньший геропрофилактический эффект терапии препаратом ЛК. Подобные возрастные различия могут являться следствием взаимодействия факторов, характерных для болезни, с возрастными изменениями организма, что формирует у пожилых больных СД 2 типа более стойкую тенденцию к ускорению темпа старения организма. Отмечено, что ряд компенсаторных метаболических реакций, полноценно разворачивающихся у молодых больных СД 2 типа, в пожилом возрасте не достигает необходимой выраженности. Это касается в частности компенсатор-

ного увеличения синтеза 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, необходимого для усиления диссоциации оксигемоглобина, затрудненной при его гликозилировании [10]. Формирующееся в связи с этим состояние хронической гипоксии тканей рассматривается как один из важных патогенетических механизмов снижения адаптационных возможностей организма пожилых [2, 12]. Несмотря на известное антигипоксическое действие ЛК, очевидно, что у больных СД 2 типа пожилого возраста не проявляется в должной мере при данном режиме дозирования препарата. Не исключено также, что другие протекторные системы, например глиоксалазная система, осуществляющая метаболизм эндогенных карбонильных соединений, могут иметь возрастные и генетические особенности действия [3], что также может модулировать неблагоприятное влияние метаболических нарушений при СД 2 типа на темп старения организма. Выявленные возрастные особенности действия препарата ЛК подчеркивают значимость исходного метаболического состояния при действии модуляторов обмена веществ, в том числе антиоксидантов [9].

Выводы

1. Темп старения организма больных СД 2 типа обнаруживает возрастные различия, характеризуясь преобладанием лиц с ускоренным темпом старения в зрелом возрасте, по сравнению с пожилым.
2. Больные СД 2 типа зрелого возраста характеризуются большей выраженностью метаболических нарушений, формирующих ускоренный темп старения организма.
3. Больных СД 2 типа зрелого возраста коррекция метаболических факторов ускоренного старения организма препаратом α -липоевой кислоты более эффективна ввиду большей их выраженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. α -липоевая кислота: фармакологические свойства и клиническое применение. Обзор литературы [Текст] / Сост. Л.В. Стаховская, О.И. Гусева; Российский государственный медицинский университет. — М., 2003 — 63 с.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения [Текст] / В.Н. Анисимов. — СПб.: Наука, 2003. — 468 с.
3. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей [Текст] / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремникова. — М.: Медицина, 2005. — 512 с.
4. Давыдов В.В. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса и его возрастные аспекты [Текст] / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Биомед. химия. — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 374 — 387.
5. Емельянов В.В. Клинико-метаболические эф-

фекты α -липоевой кислоты у больных сахарным диабетом [Текст] / В.В. Емельянов, В.Н. Мещанинов // Госпитальный вестник. — 2005. — № 2. — С. 33 — 37.

6. Емельянов В.В. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у больных сахарным диабетом с различным темпом старения организма [Текст] / В.В. Емельянов, В.Н. Мещанинов // Госпитальный вестник. — 2005. — № 1. — С. 5 — 9.

7. Ефимов А.С. Влияние альфа-липоевой кислоты на течение диабетической нейропатии и процессы гликозилирования белков крови у больных сахарным диабетом I типа [Текст] / А.С. Ефимов, С.М. Ткач, Д.А. Ефимов // Эндокринология. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 47 — 53.

8. Использование методики определения биологического возраста человека в доназологической практике: методические рекомендации [Текст] / МЗ УССР; А.В. Токарь, В.П. Войтенко, А.М. Полюхов, Н.Г. Агаладзе, Л.М. Ена, Э.С. Рудая, И.В. Персидский, В.П. Колодченко, М.И. Драч и др. — Киев, 1990. — 16 с.

9. Ланкин В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra [Текст] / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 2. — С. 72 — 81.

10. Салтыков Б.Б. Особенности патогенеза микроангиопатии и невропатии у пожилых больных сахарным диабетом II типа [Текст] / Б.Б. Салтыков, О.Е. Зиновьева // Клинич. геронтол. — 2003. — Т. 9, № 10. — С. 29 — 34.

11. Трельская Н.Ю. Состояние структурно-функциональных показателей сердца и метаболические нарушения при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Н.Ю. Трельская, П.А. Сарапульцев // Вестник урал. мед. акад. науки. — 2004. — № 3. — С. 54 — 61.

12. Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст [Текст] / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. — Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005. — 220 с.

13. Bil ska A. Lipoic acid — the drug of the future? [Text] / A. Bil ska, L. Wlodek // Pharmacol. Reports. — 2005. — V. 57, № 5. — P. 570 — 577.

14. Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span [Text] / D. Harman // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2006. — V. 1067. — P. 10 — 21.

15. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress [Text] / A.R. Smith, S.V. Shenvi, M. Widlansky, J.H. Suh, T.M. Hagen // Curr. Med. Chem. — 2004. — V. 11, № 9. — P. 1135 — 1146.

16. Malondialdehyde: a possible marker of ageing [Text] / P. Gil, F. Farinas, A. Casado, E. Lopez-Fernandez // Gerontology. — 2002. — V. 48, № 4. — P. 209 — 214.

17. Maritim A.C. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review [Text] / A.C. Maritim, R.A. Sanders, J.B. Watkins 3rd. // J. Biochem. Mol. Toxicol. — 2003. — V. 17, № 1. — P. 24 — 38.

18. Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled-release formulation of alpha-lipoic acid [Text] / J.L. Evans, C.J. Heymann, I.D. Goldfine, L.A. Gavin // Endocr. Pract. — 2002. — V. 8, № 1. — P. 29 — 35.

19. Sen C.K. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise [Text] / C.K. Sen, L. Packer // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — V. 72, № 2. — P. 653 — 669.

20. Yin D. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions [Text] / D. Yin, K. Chen // Exp. Gerontol. — 2005. — V. 40, № 6. — P. 455 — 465.

*Yemelyanov V.V., Meschaninov V.N.,
Sarapultsev P.A., Trelskaya N.Yu.*

AGE-DEPENDENT INFLUENCE OF METABOLICAL FACTORS OF AGING AND IT'S CORRECTION IN DIABETES TYPE 2

Many experimental facts show the resemblance of diabetes mellitus metabolic disorders and aging ones. But this aspect of the problem was not researched in clinics before. On investigating 183 patients with diabetes mellitus type 2, there is a connection of metabolic disorders, such as hyperglycemia, protein glycation and oxidative stress, and biological age that determines the rate of human aging. Prescribing -lipoic acid makes it possible either to correct metabolic disorders or to decrease biological age. More obvious metabolic disorders in mature age patients cause more ef-fect of α -lipoic acid therapy in this group.

Н.Л. Кузнецова, С.А. Мальцев, Н.А. Шекунова, М.В. Турунцев
**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ
 С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ СРЕДНЕЙ И БОКОВОЙ ЗОН ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА
 И ШЕИ В Г. ЕКАТЕРИНБУРГЕ**

Муниципальное учреждение Центральная городская больница № 23, г. Екатеринбург

Повреждения средней и боковой зон лицевого черепа (СБЗЛЧ) — медицинская и социальная проблема. Ее актуальность обусловлена ростом их числа и тяжести, сложностью диагностики, частыми осложнениями, длительностью временной нетрудоспособности и инвалидностью [1, 2, 7, 9, 11].

Вопросы хирургической тактики лечения и реабилитации таких пострадавших представляют комплексную проблему и требуют участия многих специалистов: хирургов, травматологов, челюстно-лицевых хирургов, отоларингологов, нейрохирургов, офтальмологов, анестезиологов.

Отсутствие единой тактики в проведении лечебных мероприятий, определении показаний к операции, выборе сроков и объемов хирургического вмешательства приводит к функциональным и косметическим нарушениям, которые требуют проведения сложных, порой многоэтапных, хирургических вмешательств и длительной реабилитации [1, 3, 5, 10, 12]. Остаются до конца не решенными вопросы организации специализированной помощи данному контингенту больных [4, 6, 8], что обуславливает частоту как диагностических, так и тактических ошибок и определяет актуальность исследования.

Цель исследования: разработка организационно-технологической модели оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим с повреждениями средней и боковой зон лицевого черепа.

Материалы и методы

За период с 2001 по 2005 г. в г. Екатеринбурге зарегистрировано 15 925 повреждений средней и боковой зон лицевого черепа (табл. 1).

За пять лет наблюдений у лиц обоего пола отмечен рост изолированных и множественных повреждений СБЗЛЧ примерно в 1,5 раза, соотношение женщин и мужчин составило 1:4.

С 2001 по 2005 год оказание помощи пациентам с повреждениями СБЗЛЧ осуществлялось в Городском центре неотложной отоларингологии (ЦНО).

Основные потоки пациентов с повреждениями СБЗЛЧ представлены на схеме 1.

Всего в ЦНО г. Екатеринбурга обратилось за помощью в 2005 г. 11 031 человек, из них: с повреждениями СБЗЛЧ, гортаноглотки и пищевода — 3051 человек, что составило 27,7% всех случаев.

С целью оптимизации оказания специализированной хирургической помощи пациентам с повреждениями СБЗЛЧ была разработана технологическая модель организации медицинской помощи пациентам с повреждениями СБЗЛЧ г. Екатеринбурга и прилегающих регионов Свердловской области.

На амбулаторный этап было направлено 2135 пациентов с повреждениями СБЗЛЧ, что составило 70% от числа всех пострадавших.

Задачами амбулаторного этапа являлись:

- сортировка пациентов с легкой степенью тяжести повреждений;
- оказание квалифицированной специализированной помощи при незначительных поверхностных повреждениях;
- остановка кровотечения при поверхностных небольших повреждениях и ранениях;
- при множественных повреждениях установление степени черепно-мозгового и сопутствующих повреждений нейрохирургом, челюстно-лицевым хирургом, офтальмологом;
- направление на дальнейший этап лечения в поликлинику по месту жительства либо в реабилитационное звено ЦНО.

Самым частым амбулаторным повреждением был перелом костей носа — 1029 случаев (48,2%). На втором месте по частоте оказались инородные

Таблица 1

Частота повреждений СБЗЛЧ на 100 000 населения по годам

Годы	Изолированные и множественные повреждения СБЗЛЧ (количество больных на 100 тыс. населения)	
	Женщины	Мужчины
2001	171,3	789,3
2002	250,7	1 103,9
2003	231,6	1 069,3
2004	307,3	1 237,7
2005	285,1	1 238,3

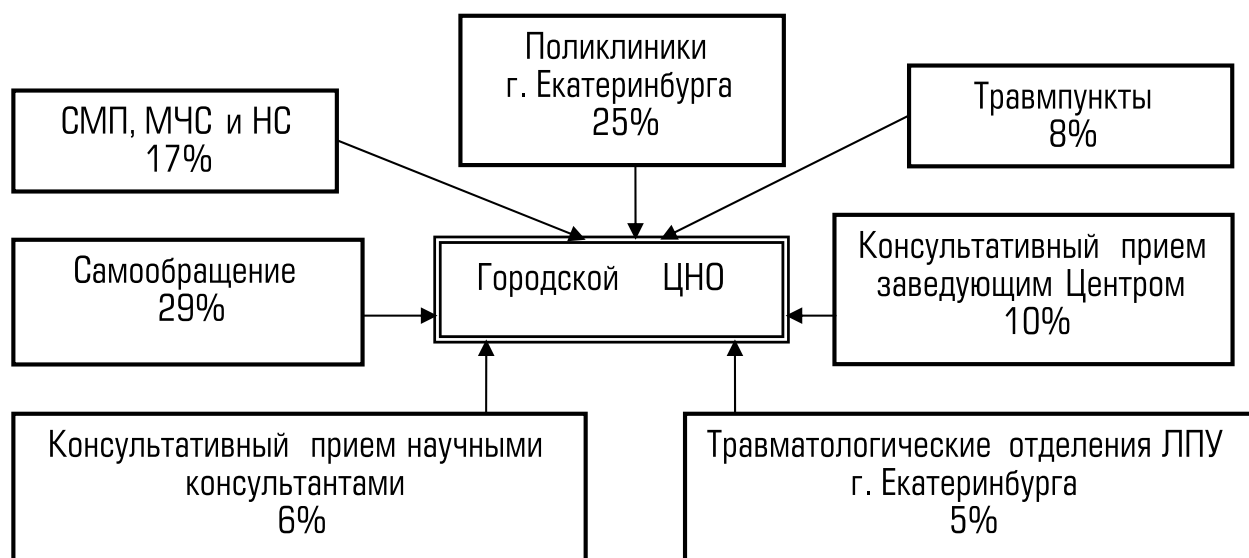


Схема 1. Потоки пациентов с повреждениями СБЗЛЧ и их последствиями

тела глотки — 373 случая (17,5%) и уха 243 случая (11,4%). Другие повреждения СБЗЛЧ распределены примерно в равных долях.

На амбулаторном этапе чаще (430 — 25,7%) выполнялись репозиции костей носа и остановка носового кровотечения после повреждения носа (488 — 29,2%). У большой группы пациентов произведено удаление инородных тел различной локализации: глотки — 250 случаев (14,9%), уха — 214 случаев (12,8%). Значительному количеству пациентов амбулаторно была проведена первичная хирургическая обработка ран — 95 случаев (5,7%), 457 больных пролечено консервативно.

В стационарном лечении нуждалось 765 (27 %) больных с повреждениями СБЗЛЧ.

Задачами стационарного этапа были:

- интенсивная помощь для поддержания жизненных функций; проведение реанимационных мероприятий при обширной кровопотере, шоке, респираторном синдроме (асфиксии);
- оказание специализированной хирургической помощи;
- консервативная терапия в полном объеме на госпитальном этапе до периода реабилитации.

Наибольшее количество больных составили пациенты с переломами костей носа, осложненными кровотечением и значительной деформацией — 24,7%. Второй по частоте стационарной нозологией был острый средний отит — 16,4%. Несколько реже отмечены случаи инородных тел пищевода — 12,8%, а также деформации носовой перегородки — 6%.

Почти третью часть всех операций стационарного звена занимала репозиция костей носа — 28% случаев. Пластика носовой перегородки выполнялась в 22% случаев. Третьими по частоте были

операции по рассечению синехий в полости носа — 7,4%. Реже выполнялись операции по удалению инородных тел пищевода — 5,6% и операции по поводу дренирования гнойного хондроперихондрита — 4,5%.

После лечения в условиях стационара большинство больных (53%) направлялись на амбулаторное долечивание под наблюдение врачей-отоларингологов. После сложных хирургических вмешательств 40,8% пациентов направлялись к врачу-реабилитологу. Часть пациентов при различных вариантах множественной и сочетанной травмы (6%) нуждались в переводе для дальнейшего лечения в профильные отделения ЦГБ № 23 (нейрохирургическое, терапевтическое, неврологическое отделения и отделение челюстно-лицевой хирургии). В отдельных случаях (0,2%) пациенты направлялись на санаторно-курортное лечение.

Консультативный этап оказания помощи в ЦНО при множественных и изолированных повреждениях СБЗЛЧ можно условно разделить на две части: внешние и внутренние консультации.

Всего проконсультировано 6189 больных. Объем внешних консультаций составил 3071 человек. Наибольшее число пациентов — 1443 (47%) было направлено с поликлинических приемов хирургов, травматологов, отоларингологов, высок был и процент пациентов, обратившихся самостоятельно, — 30% (921 пациент).

Вторую половину консультативного этапа составляли «внутренние» консультации для больных с множественными повреждениями СБЗЛЧ из других отделений МУ «ЦГБ № 23».

На этапе реабилитации в консультациях нуждалось 512 пациентов.

Задачами консультативного этапа ЦНО были:

- выявление повреждения СБЗЛЧ при сочетанных и множественных повреждениях;
- определение степени тяжести повреждений СБЗЛЧ и планирование дальнейшего лечения на госпитальном и реабилитационном этапах;
- назначение комплексного обследования;
- определение порядка и объема оказания хирургической помощи;
- выбор метода лечения.

Целью реабилитационного этапа являлось наблюдение пострадавших с целью профилактики послеоперационных осложнений: вторичной инфекции, грубых рубцово-спаечных процессов, протекающих с нарушением функции органов СБЗЛЧ.

Реабилитация разделена на два этапа:

Первый этап — ранняя реабилитация — проводился непосредственно после выписки из стационара.

Второй этап был выделен для осуществления поздней реабилитации, когда стихали реактивные и инфильтративные явления. На этом этапе были проведены отсроченные оперативные вмешательства:

- пластические операции по закрытию дефектов кожи;
- риносептопластика;
- тимпанопластика, стапедопластика — как варианты слухоулучшающей хирургии уха;
- пластические операции при стенозе трахеи и гортани.

После проведения раннего этапа реабилитации основной поток больных — 78% (1238 человек) был направлен с выпиской к труду; 349 пациентов нуждались в продолжении лечения, т.е. во II этапе реабилитации. Из них 5% пациентов направлены для пластической реконструктивной хирургии СБЗЛ и слухоулучшающих операций в стационар Центра; 6% — для слухопротезирования в сурдологический кабинет; 4% — для дальнейшего специализированного лечения в городской фониатрический кабинет для фонопедии; 3% — в Центр пластической и эстетической хирургии; 4% нуждалось в санаторно-курортном лечении.

Чаще других в реабилитации нуждались пациенты с повреждениями средней зоны лица — 797 (50,2%), преимущественно пациенты с переломами костей носа; вторыми по частоте были пациенты с поражением боковой зоны лицевого черепа — 42%.

Выводы

Таким образом, разработана технологическая модель оказания неотложной помощи при изолированных, множественных и сочетанных повреждениях средней и боковой зон лицевого черепа, их осложнениях и последствиях в рамках специализированного центра.

Внедрение системы позволило:

- оптимизировать алгоритмы медицинской помощи больным на догоспитальном этапе — в амбулаторных медицинских учреждениях города, в скорой медицинской помощи (приказ СМП № 150 от 1.04.2000 г.), в системе службы медицины катастроф (подготовка к транспортировке пострадавшего) и в ЦНО (приказ департамента здравоохранения г. Екатеринбурга № 460 от 8.09.2000 г.); обеспечить преемственность в лечении пациентов на догоспитальном и госпитальном этапах;
- дифференцировать подходы к оказанию медицинской помощи и адекватно влиять на течение лечебно-диагностического процесса и его результат для каждого больного;
- разработать и внедрить современные технологии лечебно-диагностического процесса, позволяющие улучшить результаты лечения пациентов и сократить сроки пребывания в стационаре при легких повреждениях с $6,0 \pm 1,4$ дней в 1998 — 1999 гг. до $2,0 \pm 1,4$ дней ($p < 0,001$) в 2001 — 2005 гг. и при тяжелых повреждениях СБЗЛЧ с $13,5 \pm 2,1$ до $11,0 \pm 1,4$ дней ($p < 0,001$), уменьшить предоперационный койко-день с $3,2 \pm 2,7$ до $2,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$);
- по ряду методик получить экономическую эффективность от 3 до 4,6, т.е. на каждый вложенный рубль получено от 3 до 4,6 рубля. Годовой экономический эффект в целом при внедрении 10 современных инновационных хирургических методик составил 2 771 219 рублей, эффективность — 1,65;
- расширить базу для проведения полноценного восстановительного лечения в условиях реабилитационного звена Городского ЦНО за счет развертывания 10 стационарных коек, организации консультативного приема и кабинета реабилитации, согласно «Положению о Центре от 8.09.2000 г.», применения эндоскопического и микрохирургического оборудования;
- уменьшить уровень первичной инвалидности от изолированных и множественных повреждений СБЗЛЧ на 17,8% в г. Екатеринбурге за период 2003 — 2004 гг., при росте областного показателя на 30,3%. Однако отмечен рост уровня выхода пациентов на повторную инвалидность с 11,0% до 13,6%, что свидетельствует о недостаточном развитии и внедрении системы реабилитации инвалидов с тяжелой ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абед Этер А.Р. Частота и инфраструктура черепно-мозговых травм у пострадавших с переломами костей средней зоны лица / А.Р. Абед Этер Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии: Сб. научных трудов. — Вып. 5 — Харьков, 2003. — С. 8 — 9.
2. Бузиновский И.П. Общая характеристика ра-

нений лор-органов в современном мегаполисе / И.П. Бузиновский, В.С. Исаченко, В.П. Типикин // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 2001. — № 1. — С. 26 — 29.

3. Гундорова Р.А. Повреждения глаз в чрезвычайных ситуациях / Р.А. Гундорова, В.В. Кашников. — Новосибирск: СО РАМН, 2002. — 512 с.

4. Мальцев С.А. Хирургическая тактика при повреждениях средней и боковой зон лицевого черепа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Мальцев. — Пермь, 2006. — 23 с.

5. Мошетьева Л.К. Принципы оказания неотложной офтальмологической помощи пострадавшим в экстремальных ситуациях в мегаполисе / Л.К. Мошетьева, С.А. Кочергин, Е.А. Крюкова, В.М. Житенев // КОФ. — Том 5. — № 3. — 2004.

6. Пастернак В.Н. Актуальные аспекты проблемы лечения пострадавших с тяжелыми сочетанными и множественными повреждениями / В.Н. Пастернак // Травма. — 2000. — Т. 1. — № 1. — С. 15 — 23.

7. Шаргородский А.Г. Травмы мягких тканей и костей лица / А.Г. Шаргородский и др. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 384 с.

8. Шапиро К.И. Травматизм: организация и перспективы развития стационарной травматологической помощи взрослому населению в Санкт-Петербурге / К.И. Шапиро // Ремедиум Северо-Запад. — 2000. — № 3. — С. 46 — 48.

9. Cantore G.P., Delfini R., Gambacorta D., Consorti P. Cranio-orbito-facial injuries: Technical suggestions / G.P. Cantore, R. Delfini, D. Gambacorta et al. // J.Trauma. 1979. — Vol. 19, № 5. — P. 370 — 375.

10. Ferreira P.C., Amarante J.M., Silva A.C., Pereira J.M., Cardoso M.A., Rodrigues J. Etiology and Patterns of Pediatric Mandibular Fractures in Portugal: A Retrospective Study of 10 Years / P.C. Ferreira, J.M. Amarante, A.C. Silva et al. // Craniofacial Surgery. — 2004; 15:3:384 — 392.

11. Moncrieff N.J., Qureshi C., Deva A.K. A Comparative Cost Analysis of Maxillofacial Trauma in Australia / N.J. Moncrieff, C. Qureshi, A.K. Deva // Craniofacial Surgery. — 2004; 15:4: 686 — 692.

12. Sanger C.D., Argenta L., David L. Cost-Effective Management of Isolated Facial Fractures / C.D. Sanger, L. Argenta, L. David // Craniofacial Surgery. — 2004; 15:4:636 — 642.

*Kuznetsova N.L., Maltsev S.A.,
Shekunova N.A., Turuntsev M.V.*
**TECHNOLOGICAL MODEL
OF RENDERING ASSISTANCE
BY THE VICTIM WITH DAMAGES
OF AVERAGE AND LATERAL ZONES
OF A FACIAL SKULL AND A NECK
IN EKATERINBURG**

Damages of average and lateral zones of facial skull - a medical and social problem. Its urgency is caused by body height of their number and gravity, complexity of diagnostics, often complications, duration of a temporary invalidity and physical inability.

The purpose of research: Development of organizational-technological model of rendering of the specialized medical care by the victim with damages of average and lateral zones of a facial skull.

Materials and methods: For the period from 2001 to 2005 in Ekaterinburg 15925 damages of average and lateral zones of a facial skull are registered.

With the purpose of optimization of rendering of the specialized surgical help to patients with damages of average and lateral zones of facial skull the technological model of the organization of a medical care to patients with damages of average and lateral zones of facial skull in Ekaterinburg and adjoining regions of Sverdlovsk area has been developed.

Conclusions: Introduction of system has allowed: to optimize algorithms of a medical care the patient, to differentiate approaches to rendering a medical care and adequately to influence current of medical - diagnostic process and its result for each patient, to develop and introduce modern technologies of medical - diagnostic process, on series of techniques to receive economic efficiency from 3 up to 4,6 roubles, to expand base for carrying out of high-grade regenerative treatment, to reduce a level of initial physical inability from isolated and plural damages of average and lateral zones of facial skull by 17,8 % in Ekaterinburg.

Н.Л. Кузнецова, С.А. Мальцев, Н.В. Кривенко

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ СРЕДНЕЙ И БОКОВОЙ ЗОН ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА И ШЕИ В СВЕТЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ

Муниципальное учреждение Центральная городская больница № 23, г. Екатеринбург

Повреждения лицевого черепа составляют до 34% в структуре всех краниофациальных травм [4]. На долю повреждений верхнечелюстных пазух, лобных пазух, мягких тканей средней и боковой зон лица приходится более половины всех травм [7]. Данный вид повреждений чаще наблюдается среди мужчин трудоспособного возраста. Нередко травмы этой локализации приводят к стойкой утрате трудоспособности. Из наиболее распространенных сопутствующих, осложняющих течение повреждений средней и боковой зон лицевого черепа (СБЗЛЧ) являются следующие: острый гнойный сфеноидит — 21%, гнойный этмоидит — 15,2%, фронтит — 10%, гайморит — 9%, остеомиелит — 25,8%, нагноение мягких тканей — 20% случаев [2]. Они касаются лиц зрелого и молодого возраста, ограничивая их трудоспособность и снижая качество жизни. Следует отметить, что по нашим данным в 95% случаев повреждения СБЗЛЧ сопровождаются носовым кровотечением.

Основным методом лечения повреждений СБЗЛЧ является традиционный хирургический метод, основанный на ревизии раны при первичной хирургической обработке, системной антибиотикотерапии и дренировании синусов [6]. Однако при традиционном подходе к лечению повреждений данной локализации не всегда удается достичь стойкой ремиссии заболевания и полного восстановления функции. В случаях, когда не удается достичь положительного результата, применяют методы пластики местными тканями, микроэндоскопическое восстановление структуры носовых ходов, дополняемое пересадкой на раневую поверхность аллофибробластов [5].

Классические оперативные вмешательства из больших доступов с широким открытием раневого канала и наружного вскрытия лобной и верхнечелюстной пазух требуют длительного восстановительного периода и нередко сопровождаются значительным кровотечением, развитием невралгий тройничного нерва, формированием рубцов и косметических дефектов [2]. Следствием этого является удлинение восстановительного периода, высокий процент послеоперационных осложнений — до 23%.

Применение видеоассистированной эндоскопии и специального инструментария для проведения аргон-усиленной коагуляции тканей позволяет достичь минимальной травматизации тканей, осуществлять разнообразные хирургические манипуляции, работать на «сухом» операционном поле.

Внедрение ресурсосберегающих технологий, использование новых, прогрессивных методик лечения, значительно улучшающих качество лечения, сокращающих пребывание больного в стационаре, приводит не только к высокой медицинской, социальной эффективности, но также экономически целесообразно.

Цель исследования: изучение экономической эффективности применения инновационных технологий в хирургии повреждений средней и боковой зон лицевого черепа.

Материалы и методы

Для снижения числа осложнений, сокращения сроков госпитализации больных и длительности реабилитации пациентов нами разработан ряд технологий. Разработан лечебно-диагностический алгоритм оказания специализированной помощи пациентам на амбулаторном и стационарном этапах при повреждениях лицевого черепа. Обоснованы рациональные сроки и объем хирургического вмешательства при повреждениях лицевого черепа, уточнена программа медикаментозной терапии.

Обработку экспериментальных и клинических результатов проводили методом статистического анализа [1, 3]: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова — Смирнова и критерия χ^2 Пирсона; проверка равенства генеральных дисперсий с помощью критериев Фишера и Кохрена; критерий Т Вилкоксона для связанных выборок и критерий U Вилкоксона — Манна — Уитни для независимых выборок; метод ϕ (угловое преобразование Фишера), критерий Стьюдента. При оценке качественных эффектов применялся точный метод Фишера (ТМФ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

Внедрены методы внутренней и наружной фиксации костных отломков при переломах костей носа и варианты оперативной техники в лечении их последствий, повреждений придаточных пазух носа, что выразилось в значительном снижении осложнений у пациентов данного профиля. Разработан способ проведения операции подслизистой конхотомии носовых раковин с применением высокоскоростной хирургической фрезы (интеллектуальный продукт № 73200400215 зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 03.12.04 г.). Впервые предложена операция «парциальная септум-мобилизация» как альтернатива риноплатики при последствиях повреждений

носа с атрофией мягких тканей и слизистой (приоритетная справка № 2005131570 от 11.10.05 г.). Предложен способ ирригации и аспирации операционной раны (интеллектуальный продукт № 73200400214 зарегистрирован Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-технический информационный центр» города Москвы (ФГУП «ВНТИЦ») 03.12.04 г.). Модифицированы способ подслизистой вазотомии при ринопластике (интеллектуальный продукт № 73200400217 зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 03.12.04 г.) и одномоментной наружной и внутренней фиксации костных фрагментов при многооскольчатых переломах костей носа; способ остановки носовых кровотечений с помощью пневмотампона (интеллектуальный продукт № 73200400019 зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 12.02.04 г.). Предложен способ дезинтеграции хрящевой ткани при ринопластике (интеллектуальный продукт № 73200400216 зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 03.12.04 г.). Проведен анализ результатов лечения переломов лицевого черепа, изучены ошибки, осложнения и пути их профилактики.

Так для борьбы с кровопотерями при травмах средней зоны лица предложено несколько технологических решений, позволяющих уменьшить величину кровопотери.

При лечении посттравматического дакриоцистита нами был использован фиброоптический зонд, который дал точную и быструю визуализацию точки слезного мешка, сократив время операции и сроки госпитализации вдвое, позволил снизить на 20% количество осложнений.

Для улучшения фиксации костей носа и фрагментов верхнечелюстной пазухи нами были разработаны методики применения латексных тампонов и пневмотампонады, что обеспечило низкую травматичность при установке и удалении тампонов, снизило возможность возникновения инфекции в полости носа и ППН. Методика использования пневмотампона позволила снизить пребывание в стационаре на 9 дней и на больничном листе на 10 дней.

Внедрение в практику методов наружной и внутренней фиксации костей носа с использованием полимерной повязки «Скоч Каст», восковой композиции на основе ксероформа и силиконовых сплинтов у 24 пациентов позволило улучшить косметический и функциональный эффект операции, сократить сроки госпитализации с 10 до 7 дней и количество осложнений в среднем с 20% до 10%.

Применение аргонусиленной коагуляции фирмы «Фотек» (Екатеринбург) позволило осуществить контроль за сосудистым и парихимантозным кровотечением даже в труднодоступных областях полости носа, что обеспечило сокращение интраоперационной кровопотери, продолжительности госпитализации на 4 дня и пребывания на больничном листе на 8 дней, ускорило процесс выздоровления.

Процесс формирования носовых ходов нам удалось

усовершенствовать, благодаря использованию подслизистой фрезевой конхотомии, подслизистой аспирационной вазотомии и «парциальной септум-мобилизации», что сократило продолжительность операций с 1,5 часа до 40 минут, пребывание в стационаре в среднем на 5 дней и сроков нетрудоспособности на 7 дней.

С целью уменьшить вероятность осложнения посттравматической ринопластики нами была разработана и использована методика изготовления и последующей имплантации тонкого хрящевого аутооттрансплантата в септальный карман, что уменьшило вероятность развития таких осложнений операции, как флотация и деформация носовой перегородки с 10% до 1% случаев, послеоперационная деформация и атрофические процессы слизистой оболочки полости носа с 15% до 2% случаев. Применение методики облегчило сложную задачу восстановления прочного каркаса перегородки носа при посттравматической функциональной ринопластике.

При проведении костно-пластических операций на височной кости и полостях среднего уха нами был предложен и разработан аспиратор-ирригатор, применение которого позволило сократить время на операцию вдвое, избежать нагревание фрезы и тканей, ускорить заживление раны и сократить сроки госпитализации больных с 24 до 15 дней.

Для улучшения результатов операций на ухе при травме среднего уха и височной кости нами была предложена (разработана и использована) методика одномоментной пластики слухового прохода и формирование надкостнично-фасциального лоскута с последующей окклюзионной меатомастоидо-тимпанопластикой, что позволило сократить время операции с 1,5 часа до 40 минут, объем кровопотери с 200 до 30 миллилитров, упростить уход за раной в послеоперационном периоде, сократить время пребывания в стационаре с 21 до 7 дней, снизить количество дней нетрудоспособности на 24 дня.

При оперативном лечении ранений среднего уха нами были использованы титановые модули Штайнбаха для замещения дефектов звукопроводящей системы. Использование титановых модулей позволило сократить время операции с 40 минут до 20 минут. Повысило надежность фиксации модулей, ускорило установку модуля, сократило сроки госпитализации на 4 дня, пребывание на больничном листе на 7 дней. Разнообразие вариантов модуля обеспечило индивидуальный их подбор и выгодно отличает их от других материалов.

Экономический эффект от сокращения сроков лечения пациентов (Э) определяется по формуле:

$$\text{Э} = [(B1 * T P * P) + (Л1 * T K * P)] \quad (1),$$

где B1 — среднегодовой размер пособия по временной нетрудоспособности 1 работника за счет средств социального страхования;

TK — разница в продолжительности лечения больного в данном периоде по сравнению с базисным

периодом (или в данных условиях по сравнению с базисными условиями) в календарных днях;

Т Р — разница в продолжительности лечения в рабочих днях, рассчитывается по формуле: $Т Р = Т К * 0,75$ (в размере 75% от календарного времени),

Р — число пролеченных больных;

Л1 — фактическая стоимость 1 койко-дня в стационаре.

Нами был произведен анализ показателей экономической эффективности от внедрения высоких технологий в Центре неотложной отоларингологии за счет сокращения сроков пребывания больного в стационаре и на больничном листе. Экономическая эффективность (Эф) рассчитывается по формуле :

$$Эф = Э / З (2),$$

где Э — экономический эффект,

З — затраты.

Годовой экономический эффект в целом по Центру составил 2 771 219 рублей, эффективность — 1,65.

По ряду методик эффективность составила от 3 до 4,6, т.е. на каждый вложенный рубль получено от 3 до 4,6 рубля.

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенные способы лечения больных с повреждениями средней и боковой зон лицевого черепа малотравматичны, не требуют использования дорогостоящей аппаратуры, в связи с чем могут быть внедрены в любом отоларингологическом отделении. Они имеют серьезные достоинства, заключающиеся в возможности осуществлять визуальный контроль операционного поля в полном объеме. Кроме того, их использование сокращает сроки пребывания больного в стационаре, позволяет рано активизировать больного, снижает необходимость в антибактериальной терапии, что имеет несомненный экономический эффект. Широкое применение минидоступных операций на существующем этапе развития российской хирургии является не только востребованным, но и приоритетным для здравоохранения, несет значительные положительные медицинские, экономические и эстетические эффекты. При этом одновременно решается ряд очень серьезных вопросов: существенное сокращение тяжести переносимых операций и обусловленное этим снижение послеоперационных осложнений и летальности, сокращение периода нахождения пациентов в стационаре, решение в связи с этим проблемы нозокомиальной инфекции, уменьшение длительности нетрудоспособности оперированных больных и ускорение их валидации.

Таким образом, очевидно преимущество использования высоких технологий в здравоохранении, позволяющих достигнуть высокой медицинской, соци-

альной, экономической эффективности за счет улучшения качества оказания медицинской помощи, значительно сократить затраты государства на лечение больных при ограниченных ресурсах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Л., 1978. — 205 с.
2. Лукьяненко А.В. Ранения лица / А.В. Лукьяненко. — М.: Медицинская книга, 2003. — 165 с.
3. Лифляндский В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Лифляндский. — М.: Фолиант, 2003. — 432 с.
4. Медведев Ю.А. Сочетанные травмы средней зоны лицевого черепа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1992. — 47 с.
5. Поматилов А.А., Пальчун В.Т., Туманов В.П. Современные клеточные технологии в отоларингологии / А.А. Поматилов, В.Т. Пальчун, Туманов В.П. Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий: Материалы II Всероссийского симпозиума. — Самара: ООО «Офорт», 2004. — С. 171 — 172.
6. Шаргородский А.Г. Травмы мягких тканей и костей лица / А.Г. Шаргородский и др. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 384 с.
7. Швырков М.Б., Буренков Г.И., Деменков В.Р. Огнестрельные ранения лица, лор-органов и шеи / М.Б. Швырков, Г.И. Буренков, В.Р. Деменков. — М.: Медицина, 2001. — 397 с.

Kuznetsova N.L., Maltsev S.A., Krivenko N.V. **INNOVATIONAL TECHNOLOGIES AT TREATMENT OF DAMAGES OF AVERAGE AND LATERAL ZONES OF A FACIAL SKULL AND A NECK IN VIEW OF ECONOMIC FEASIBILITY**

Damages of a facial skull make up to 34% in frame of all craniofacial traumas. The basic method of treatment of damages of average and lateral zones of facial skull is the traditional surgical method based on audit of a wound at an initial surgical treatment, a systemic antibiotic therapy and a drainage of sine.

Application of the videoassistant an endoscopy and special toolkit for carrying out argoncoagulation of tissues allows to reach minimal breaking of tissues, to carry out various surgical manipulations, to work on a «dry» surgery field.

Annual economic benefit as a whole on Center has made 2 771 219 roubles, efficiency — 1,65.

The suggested ways of treatment of patients with damages of average and lateral zones of a facial skull miniinvasive, do not demand use of the expensive equipment, with what can be introduced in any otolaryngologic clynic.

*Е.Р. Лебедева, С.Ю. Медведева, В.П. Сакович, В.С. Колотвинов,
М.В. Герасимов, А.Ю. Лазарев*

МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Уральская государственная медицинская академия, МО «Новая больница», Центральная научно-исследовательская лаборатория г. Екатеринбурга, Институт иммунологии и физиологии УРО РАН,

Уральский межобластной нейрохирургический центр имени Д.Г. Шефера, г. Екатеринбург

Понимание природы интракраниальных аневризм (ИА) невозможно без знания морфологии соединительной ткани. Особенности строения артериальной стенки сосудов мозга всегда привлекали внимание исследователей. Использование иммуногистохимических, биохимических методик, достижений генетики позволили некоторым авторам выдвинуть гипотезу о том, что интракраниальные аневризмы могут быть манифестацией дефекта коллагеново-эластической ткани в организме [7, 9, 17]. Установление связи между рядом наследственных заболеваний соединительной ткани и церебральными аневризмами, а также определение особенностей гистологического строения мозговых артерий при такой сочетанной патологии, способствовали лучшему пониманию лежащей в их основе дисплазии соединительной ткани [4, 5, 14, 15, 17, 18]. Под термином «дисплазия соединительной ткани» подразумевается аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в снижении содержания отдельных видов коллагена, эластина и других элементов соединительной ткани или нарушении их соотношения. Это ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем.

Проведенные нами исследования позволили определить характерные внешние (фенотипические) и внутренние маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с аневризмами, которые составляют синдром дисплазии соединительной ткани [3]. Рассматривая аневризмы сосудов головного мозга как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани, мы предприняли попытку обнаружить характерные черты ее строения, используя биоптаты кожи височной области и поверхностной височной артерии (ПВА) у больных с ИА.

Материалы и методы

Биоптаты кожи височной области размером 2 — 3 мм были взяты в процессе операции (при выполнении операционного доступа) у 50 больных с аневризмами (27 — мужчины, 23 — женщины). Возраст больных варьировал от 22 до 62 лет (средний возраст — 41,8 года). У 15 человек аневризмы

были множественными. Для сравнения результатов морфологического исследования использовалась контрольная группа из 18 больных с черепно-мозговыми травмами (12 — мужчины, 6 — женщины). Их возраст варьировал от 22 до 73 лет (средний возраст — 46,6 года).

Операционные биоптаты ПВА и кожи височной области фиксировались в 10% нейтральном формалине, после соответствующей проводки по спиртам, заливались в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3 — 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Вангизону. Наряду с общепринятыми гистологическими окрасками применяли окраску по Вейгерту на эластические волокна, использовали ШИК-реакцию на гликопротеиды и окраску по Хэйлу. Кроме того, для оценки толщины слоев сосудистой стенки ПВА произведено ее морфометрическое исследование. Морфометрическое исследование срезов ПВА проводилось методом точечного счета с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова [1]. Измерения осуществлялись при 10 случайных наложениях сетки на стенку артерии. По числу точек, совпавших с тест-точками, судили об объемных полях меди, внутренней эластической мембраны и эндотелия стенки артерии.

Результаты

При гистологическом исследовании биоптатов ПВА у 98,0% больных с ИА выявлены признаки мезенхимальной дистрофии, это встречалось в 2,2 раза чаще, чем в контроле (44,4%, $p < 0,0001$). Характерными признаками мезенхимальной дистрофии у больных с ИА были (табл. 1): десквамация эндотелия, набухание клеток эндотелия, пролиферация интимы, интерстициальный отек меди, фрагментация и деструкция внутренней эластической мембраны, структурные изменения в эластических и коллагеновых волокнах в интиме и меди, метахромазия и накопление ШИК-позитивного материала в субэндотелии, интиме и меди (рис. 1, 2). Изменения в коллагеновых волокнах характеризовались их набуханием, плазматическим пропитыванием,

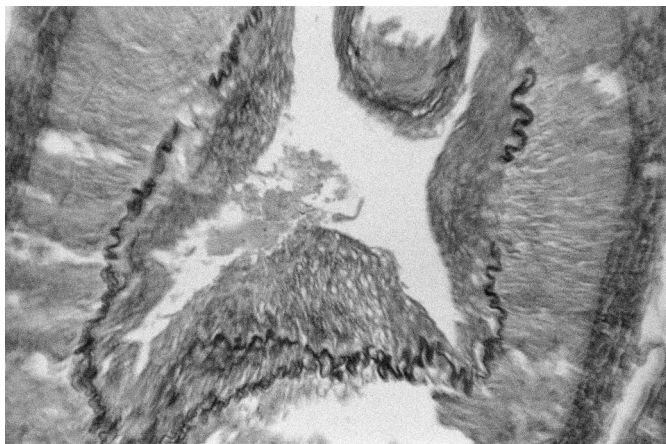


Рис. 1. Биоптат ПВА больного М., 39 лет. Диагноз: «Множественные аневризмы». Проплиферация интимы, очаговая фрагментация внутренней эластической мембраны. Окр. по Вейгерту. Ув. х 100

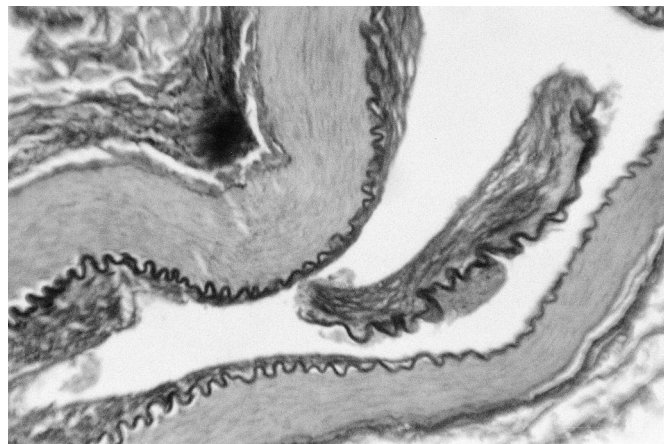


Рис. 2. Биоптат ПВА больного Н., 47 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Деструкция внутренней эластической мембраны. Окр. по Вейгерту. Ув. х 100

фрагментацией, реже пролиферацией. В эластических волокнах наблюдалась их фрагментация, набухание, истончение, снижение общего количества (гипоэластоз), реже — увеличение (гиперэластоз) и пролиферация.

При гистологическом исследовании кожи височной области признаки мезенхимальной дистрофии обнаружены у 82,0% больных с ИА и у 27,8% пациентов контроля ($p=0,0001$). Все выявленные признаки мезенхимальной дистрофии представлены в табл. 2. Одной из отличительных особенностей кожи у больных с ИА было наличие лимфоплазмочитарных инфильтратов. Эти инфильтраты наиболее часто локализовались периваскулярно, в собственно дерме, реже — вокруг волосяной сумки и сальных желез и в сосочковом слое дермы (рис. 3). У многих больных наблюдался интерстициальный отек в дерме. Кроме того, в коже у больных с аневризмами, как и в ПВА, были выявлены различные структурные изменения в коллагеновых и эластических волокнах, которые локализовались чаще всего в собственно дерме (рис. 4). Изменения в этих волокнах в коже были сходными с ПВА, однако они были более выраженными. Так, в коже чаще, чем в ПВА наблюдалась деструкция и разрушение эластических волокон, а иногда их полное исчезновение в отдельных слоях; в коллагеновых волокнах было более выражено набухание и их фрагментация. Склеротические изменения в коже не были характерны для больных с ИА, они встречались у них также часто, как и в контроле. Фиброз сосочкового слоя дермы наблюдался значительно чаще в контрольной группе. Метахромазия в собственно дерме была также отличительной особенностью у больных с ИА. Различий в накоплении ШИК-позитивного материала в различных участках кожи не выявлено между сравниваемыми группами.

С целью оценки толщины слоев сосудистой стен-

ки ПВА произведены ее морфометрические исследования у 9 больных с аневризмами и у 5 пациентов контрольной группы (табл. 3). Проведенные морфометрические исследования ПВА показали достоверные изменения ($p < 0,01$), свидетельствующие об уменьшении объемной доли меди и увеличении объемной доли внутренней эластической мембраны и эндотелия у больных с интракраниальными аневризмами по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают наличие системной дисплазии соединительной ткани у больных с интракраниальными аневризмами. Данные морфологического исследования показывают, что наибольшие нарушения структуры соединительной ткани отмечены в сосудистой стенке, а не в коже. Так, все за исключением одного больного с ИА имели признаки мезенхимальной дистрофии. Кожа у девяти больных с аневризмами имела нормальное гистологическое строение. Большая выраженность мезенхимальной дистрофии в артериальной стенке, возможно, способствует тому, что мозговые сосуды выступают как *locus minoris resistentia*.

Необходимо также обратить внимание на наличие у больных с аневризмами морфологических подтверждений «слабости» артерий мозга. Во-первых, это — дегенерация внутренней эластической мембраны, ее фрагментация и деструкция. Поскольку внешняя эластическая мембрана в мозговых артериях отсутствует, внутренняя мембрана служит одним из опорных факторов, препятствующих их растяжению и нарушения в ней снижают протекторные функции артериальной стенки, способствуя образованию выпячивания [18]. L.N. Sekhar и R.C. Heros (1981) полагали, что дегене-

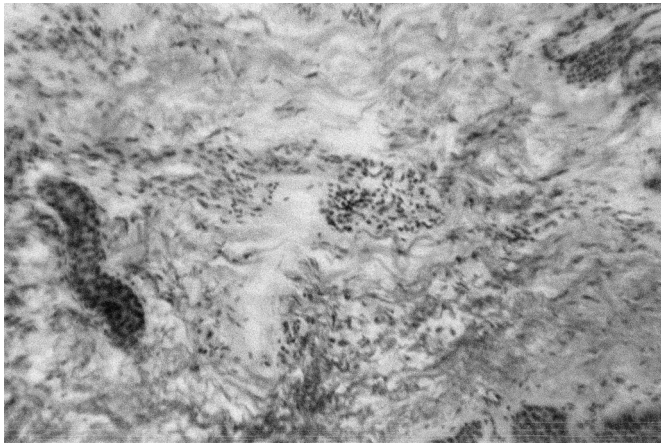


Рис. 3. Биоптат кожи височной области больного Ж., 50 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Периваскулярные лимфоплазматические инфильтраты в собственно коже. Окр. гематоксилин и эозин. Ув. x 100

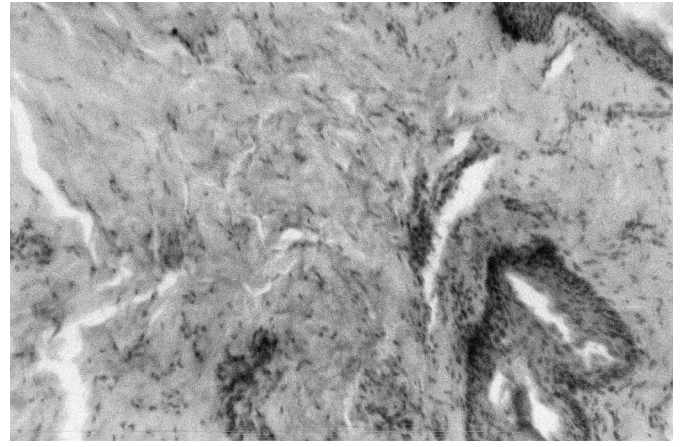


Рис. 4. Биоптат кожи височной области больного У., 49 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Умеренно выраженный интерстициальный отек в сосочковом слое дермы и в дерме, набухание коллагеновых волокон. Окр. гематоксилин и эозин. Ув. x 100

рация внутренней эластической мембраны может быть обусловлена атеросклерозом [16]. Однако наше исследование показало, что у пациентов с множественными аневризмами такие нарушения выражены в большей степени, а у некоторых молодых людей больше, чем у пожилых. Это позволяет предположить, что у больных с аневризмами существует какой-то другой дефект. Поскольку в состав мембраны входят эластические волокна, можно считать, что этот дефект связан с их нарушениями. В этой связи интересно отметить, что у больных с аневризмами как в коже, так и в ПВА преобладали изменения не в коллагеновых, а в эластических волокнах. Ранее считалось, что дефицит коллагена 3 типа имеет важное значение в развитии аневризм [11, 12, 13]. В настоящее время появилось немало работ, показывающих нарушения в эластине как предрасполагающем факторе развития аневризм [6, 8, 10]. Исследование E.S. Connolly (1997) показали, что деградация эластина у пациентов с аневризмами может быть связана с высоким уровнем эластазы в плазме [8]. Эластин имеет важное значение в обеспечении сопротивления артерий нагрузке. В мозговых артериях он входит в состав интимы, внутренней эластической мембраны, в небольших количествах содержится в меди. С возрастом концентрация эластина в тканях снижается [2]. Однако у больных с аневризмами эти изменения не связаны с возрастом, поскольку средний возраст больных контрольной группы приблизительно соответствовал среднему возрасту контроля. Поэтому наши исследования подтверждают наличие деградации эластических волокон как характерную особенность мезенхимальной дистрофии у больных с ИА и морфологический субстрат «слабости» или дисплазии соединительной ткани.

Следующим подтверждением снижения прочности мозговых артерий у больных с аневризмами

служит достоверное уменьшение объемной доли меди у больных с аневризмами по сравнению с контрольной группой по данным морфометрического исследования. Это может быть обусловлено дистрофическими изменениями в медиальной оболочке сосуда.

Хотелось бы обратить внимание еще на одну обнаруженную особенность. У 38% больных с аневризмами в коже были найдены периваскулярные лимфоплазматические инфильтраты. Эти больные не страдали воспалительными заболеваниями кожи. Большинство их — лица молодого возраста. Мы считаем, что причиной появления таких инфильтратов может быть васкулит. Вовлечение артерий кожи подтверждает системность поражения. Не исключено, что васкулит у больных с аневризмами связан с иммунологическими нарушениями, а развивающийся дефицит коллагена и эластина также может иметь отчасти и иммунную природу.

Сопоставляя результаты нашего исследования с результатами исследований других авторов [5, 8], мы обнаружили, что фрагментация и деструкция внутренней эластической мембраны и пролиферация интимы были общими у больных с аневризмами. У некоторых больных с ИА изменения соединительной ткани имели сходство с синдромом Элерса-Данло IV типа, но они были выражены в значительно меньшей степени. Атрофия мышечного слоя, характерная для СЭД, отсутствовала. Эти данные соответствуют данным Л.В. Шишкиной и соавторов [5].

Итак, данные гистологического исследования кожи височной области и ПВА, а также результаты морфометрии свидетельствуют о наличии у больных с аневризмами различной степени выраженности мезенхимальной дистрофии. Правомочно ли судить по этим изменениям о состоянии соединительной ткани во всем организме и в церебральных

Маркеры мезенхимальной дистрофии в стенке ПВА у больных с аневризмами в сравнении с контролем

Признаки мезенхимальной дистрофии	Больные с ИА (n=50)	Контроль (n=18)	P
Наличие тех или иных признаков дисплазии	49 (98,0%)	8 (44,4%)	0,0000
Отсутствие любых признаков дисплазии	1 (2,0%)	10 (55,5%)	0,0000
Деструкция внутренней эластической мембраны	13 (26,0%)	0	0,019
Структурные изменения в эластических волокнах в меди	18 (36,0%)	1 (5,5%)	0,016
Метахромазия в интима	11 (22,0%)	0	0,033
Накопление ШИК-положительного материала в субэндотелии	20 (40,0%)	1 (5,5%)	0,0085

Таблица 2

Признаки мезенхимальной дистрофии в коже височной области у больных с аневризмами в сравнении с контролем

Признаки мезенхимальной дистрофии	Больные с аневризмами (n=50)	Контроль (n=18)	P
Наличие тех или иных признаков мезенхимальной дистрофии	41 (82,0%)	5 (27,7%)	0,0001
Отсутствие любых признаков мезенхимальной дистрофии	9 (18,0%)	13 (72,2%)	0,0001
Лимфоплазмочитарные инфильтраты:			
Периваскулярно	19 (38,0%)	2 (11,1%)	0,038
В собственно дерме	16 (32,0%)	0	0,0078
Изменения в эластических волокнах в сосочковом слое дермы	12 (24,0%)	0	0,025
Изменения в коллагеновых волокнах в собственно дерме	12 (24,0%)	0	0,025

Таблица 3

Соотношение объемных долей слоев сосудистой стенки ПВА у больных с интракраниальными аневризмами и в контрольной группе ($M \pm m$)

Группа больных	Эндотелий	Внутренняя эластическая мембрана	Медиа
Больные с аневризмами	49,4 $\pm$ 5,1	13,49 $\pm$ 0,4	37,1 $\pm$ 5,2
Контрольная группа	21,35 $\pm$ 6,4	10,6 $\pm$ 1,0	68,1 $\pm$ 7,2
P	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

сосудах в частности? Соединительная ткань представляет собой комплекс различных белков (коллаген, эластин, фибронектин, фибриллин и др.), которые имеются во всех структурах организма, но их соотношение разное. В связи с этим их нарушения должны носить системный характер. Сходство в строении ПВА и артерий виллизиева круга (они все относятся к мышечно-эластическому типу) позволяет судить по изменениям в структуре стенки ПВА о подобных нарушениях в церебральных артериях.

Вывод

Больные с интракраниальными аневризмами имеют характерные особенности строения соединительной ткани, которые являются признаками мезенхимальной дистрофии и подтверждают наличие системной дисплазии соединительной ткани у больных с ИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990.
2. Годлевская М.А., Пуриных И.Ж. Возрастные изменения механических свойств мозговых артерий. *Вопр. нейрохирургии* 1976; 1: 30 — 36.
3. Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Медведева С.Ю. Оценка системной дисплазии соединительной ткани у больных с интракраниальными аневризмами. *Нейрохирургия*, 2002; 1: 19 — 23.
4. Медведев Ю.А., Берснев В.П., Забродская Ю.М. О сегментарном строении артериального круга большого мозга, сочленениях в нем и ранее неизвестной болезни этих сочленений. *Нейрохирургия*, 1998; 2: 9 — 17.
5. Шишкина Л.В., Лазарев В.А., Мещерякова А.В., Принцева О.Ю. Патология соединительной ткани у больных с аневризмами головного мозга (синдром Элерса — Данло). *Арх. патол.*, 1993; 4: 16 — 20.
6. Baker C.J., Fiore A., Connolly E.S.Jr., Baker K.Z., Solomon R.A. Serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 1995; 37: 56 — 62.
7. Berg H.W.M., Bijlsma J.B., Pires J.A.V., Ludwig J.W., Heiden C.H., Tulleken C.A.F., Willemse J. Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 30 — 33.
8. Connolly E.S., Fiore A.J., Winfree C.J., Prestigiacomo C.J., Goldman J.E., Solomon R.A. Elastin degradation in the superficial temporal arteries of patients with intracranial aneurysms reflects changes in plasma elastase. *Neurosurgery* 1997; 40: 903 — 909.
9. Grond-Ginsbach C., Schnippering H., Hausser I., Weber R., Werner I., Steiner H.H., Luttgen N., Busse O., Grau A., Brandt T. Ultrastructural connective tissue aberrations in patients with intracranial aneurysms. *Stroke* 2002; 33: 2192 — 2196.

10. Miskolczi L., Guterman L.R., Flaherty J.D., Hopkins L.N. Saccular aneurysm induction by elastase digestion on the arterial wall: a new animal model // *Neurosurgery*. 1998; 43: 595 — 601.

11. Neil-Dwyer G., Bartlett J.R., Nicholls A.C., Narcisi P., Pope F.M. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. *J. Neurosurg.* 1983; 59: 16 — 20.

12. Ostergaard J.R., Oxlund H. Collagen type III deficiency in patients with rupture of intracranial saccular aneurysms. *J. Neurosurg.* 1987; 67: 690 — 696.

13. Pope F.M., Narcisi P., Neil-Dwyer G. et al. Some patients with cerebral aneurysms are deficient in type III collagen. *Lancet*. 1981; 8227: 973 — 975.

14. Schievink W.I., Michels V.V., Piepgras D.G. Neurovascular manifestation of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke*. 1994; 25: 889 — 903.

15. Schievink W.I., Parisi J.E., Piepgras D.G., Michels V.V. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery* 1997; 41: 866 — 871.

16. Sekhar L.N., Heros R.C. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms: a review. *Neurosurgery*. 1981; 8: 248 — 260.

17. Stehbens W.E. Heredity and the etiology of intracranial berry aneurysms. *Stroke*. 1996; 27: 2338 — 2339.

18. Zhang B., Fugleholm K., Day L.B., Ye S., Weller RO, Day IN. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35: 1341 — 1360.

Lebedeva E.R., Medvedeva S.Yu.,
Sakovich V.P., Kolotvinov V.S.,
Gerasimov M.V., Lazarev A.Yu.

MESENCHYMAL DYSTROPHY IN PATIENTS WITH INTRACRANIAL ANEURYSMS

The purpose of the study was to determine characteristic histological features of connective tissue in patients with intracranial aneurysms. We performed morphological and morphometrical examination of operative biopsies of superficial temporal artery and skin in 50 patients with intracranial aneurysms. As a control group we used 18 age-matched patients with cranial traumas. Microscopic examinations revealed the following statistically significant abnormalities in patients with IA: destruction of internal elastic lamina, desquamation of endothelium, structural changes of elastic fibres in media, metochromasia in intima, disarrangement and fragmentation of collagen and elastic fibers in derma and perivascular infiltrates in derma. 98% of the patients with intracranial aneurysms had morphological abnormalities of one type or another in the superficial temporal artery and 82% of the patients had the same manifestations in the skin ($p=0,0001$). All the revealed morphological changes are signs of mesenchymal dystrophy. Morfometrical examinations of the superficial temporal artery wall showed a decrease of the media thickness and an increase of the intima thickness in the patients with intracranial aneurysms compared with controls ($p<0,01$). Our result confirmed the presence of systemic connective tissue dysplasia and mesenchymal dystrophy in patients with intracranial aneurysms.

Б.Л. Мейлах, Е.А. Столина, А.И. Прудков

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО БАНДАЖИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА, СВЯЗАННЫХ С РЕГУЛИРОВОЧНЫМ ПОРТОМ И КОННЕКЦИОННОЙ ТРУБКОЙ

Центр косметологии и пластической хирургии, г. Екатеринбург

Среди широкого спектра операций, направленных на снижение массы тела при болезном ожирении, лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, очевидно, выделяется своей безопасностью, физиологичностью, обратимостью, возможностью корректировать темпы снижения веса. Низкое число периоперационных осложнений связано с отсутствием анастомозов, линий аппаратных резекций полых органов, небольшой продолжительностью операции, ранними активизацией и началом энтерального питания пациентов. Система специально разработана для лапароскопического способа оперирования, что решило большинство проблем, связанных с послеоперационной раной у больных морбидным ожирением (высокая частота эвентраций, нагноений, послеоперационных вентральных грыж). Обратимость процедуры обусловлена тем, что реконструкция желудочно-кишечного тракта не производится, бандаж можно удалить лапароскопически, возможна конверсия процедуры в любую другую бариатрическую операцию [5, 6, 7, 8].

Как было отмечено выше, лапароскопическое бандажирование желудка приводит к незначительному числу периоперационных осложнений, однако в отдаленном послеоперационном периоде частота проблем, характерных именно для этой процедуры, достаточно высокая [1, 2, 3, 4, 6, 9]. Однако большинство работ, касающихся профилактики и лечения поздних осложнений бандажирования желудка, затрагивают лишь проблему дислокации бандажа («слиппадж-синдрома» и эрозии бандажа в просвет желудка) и не касаются других проблем, возникающих в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящей статье мы попытались проанализировать причины развития и пути предупреждения развития осложнений, связанных с соединительной трубкой и регулировочным портом.

За период с февраля 1998 по декабрь 2005 года в центре косметологии и пластической хирургии г. Екатеринбурга прооперировано 179 больных морбидным ожирением. Всем пациентам выполнено лапароскопическое бандажирование желудка с использованием бандажей Lap-Band компании Inamed Health и шведского регулируемого желудочного бандажа серии Quick Close компании Ethicon. Ранних осложнений, потребовавших хирургической коррекции не было отмечено, однако у 30 боль-

ных (16,8%) развились поздние осложнения, требовавшие хирургической коррекции. При этом в 15 случаях (8,4%) наблюдались «слиппадж-синдром» и эрозия бандажа в просвет желудка, и также в 15 случаях встретились осложнения, связанные с соединительной трубкой и регулировочным портом.

Негерметичность мембраны регулировочного порта встретились в нашей серии пациентов в 4 случаях (2,2%). Клинически это состояние проявлялось частичным восстановлением массы тела и отсутствием чувства быстрого насыщения у наблюдаемых. При попытках регулировки системы отмечалось отсутствие жидкости в системе и неэффективность регулировок. При контрастировании системы водорастворимым контрастом, отмечался затек последнего в подкожную клетчатку. Во всех этих случаях выполнена замена регулировочного порта на новый под местной анестезией. Необходимо отметить, что данное осложнение встречалось в самом начале нашей деятельности в области бариатрической хирургии. Постоянное усовершенствование системы фирмами-производителями, а также строгое использование для регулировок иглы Губера, конструкция которой исключает «вырезание» материала мембраны, позволили исключить развитие данного осложнения. Конструкция современных регулировочных портов обеспечивает герметичность системы после 1000 пункций иглой Губера.

Нагноение подкожной жировой клетчатки в области регулировочного порта связано либо с ретроградной контаминацией системы вследствие эрозии бандажа в просвет желудка, либо инфицированием при регулировках. Профилактика этого осложнения заключается в обработке кожи спиртовым раствором хлоргексидина перед пункцией порта как минимум за 10 минут, а также во временном отказе от регулировки при наличии мацерации или воспалительных изменений кожи в области вмешательства.

Негерметичность соединительной трубки мы встретили у 6 пациентов (3,4%). Единственная причина данного осложнения — повреждение устройства при попытках регулировки системы. Клинически это состояние проявлялось частичным восстановлением массы тела и отсутствием чувства быстрого насыщения у наблюдаемых. При попыт-

ках регулировки системы отмечалось отсутствие жидкости в системе и неэффективность регулировок. При контрастировании системы водорастворимым контрастом, отмечался затек последнего по ходу трубки.

Во всех этих случаях выполнена замена регулировочного порта на новый под местной анестезией. Для профилактики данного осложнения компания Inamed Healt усовершенствовала конструкцию, теперь в области прикрепления к порту трубка защищена биосовместимым эластомером, устойчивым к пункции. Компания Ethicon с этой же целью применяет металлический замыкающий коннектор.

Однако все случаи повреждения соединительной трубки наблюдались при «трудных» пункциях, когда вследствие недостаточной фиксации происходила ротация регулировочного порта относительно фронтальной плоскости, игла «соскальзывала» с корпуса и воздействовала на трубку. Таким образом, ключевым моментом профилактики данного осложнения, как и двух следующих, является оптимизация установки и фиксации регулировочного порта в подкожной клетчатке. Наши соображения по этой проблеме будут приведены ниже.

Нарушения проходимости соединительной трубки в послеоперационном периоде возникли у 2 пациентов (1,1%). При попытках регулировки, инсуфляция системы не была нарушена, однако десуфляция не удавалась. При контрастировании системы в одном случае был выявлен перегиб в брюшной полости, в другом — в области присоединения к инъекционному порту.

В последнем случае имела место ошибка при установке порта — отсутствовала соосность хода трубки в брюшной полости и подкожной клетчатке. Пациентам выполнена репозиция порта под местной анестезией.

Дистопия инъекционного порта в подкожную клетчатку произошла у 2 пациентов (1,1%), что вызвало значимый косметический дефект. Причина — недостаточная фиксация к апоневрозу наружной косой мышцы живота. Больным выполнена репозиция порта под местной анестезией.

Таким образом, целый ряд поздних осложнений лапароскопического регулируемого бандажирования желудка связан с неправильной установкой регулировочного порта. Однако в руководствах по установке системы этой проблеме уделено буквально несколько строк: «Порт фиксируют либо под прямой мышцей, либо к передней стенке влагалища прямой мышцы живота, либо на предгрудинной фасции при помощи 4 нерассасывающихся швов. Фиксировать порт абсолютно необходимо, поскольку в противном случае он может поворачиваться вокруг своей оси». Не больше внимания этой процедуре уделено и в научной литературе. Между тем на собственном опыте мы обрати-

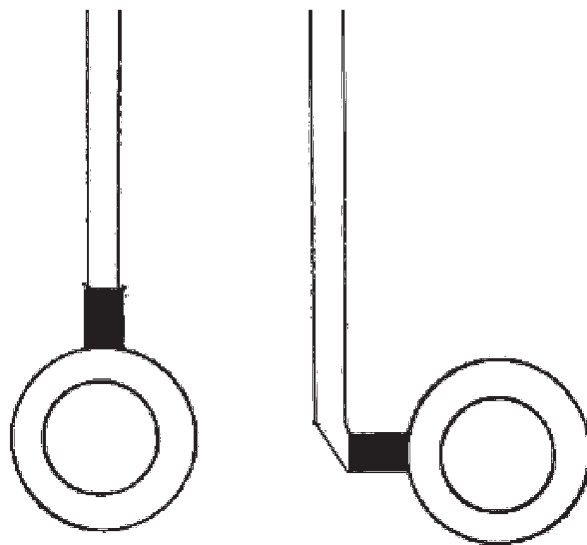


Рис. 1. Регулировочный порт установлен правильно (слева) и неправильно (справа)

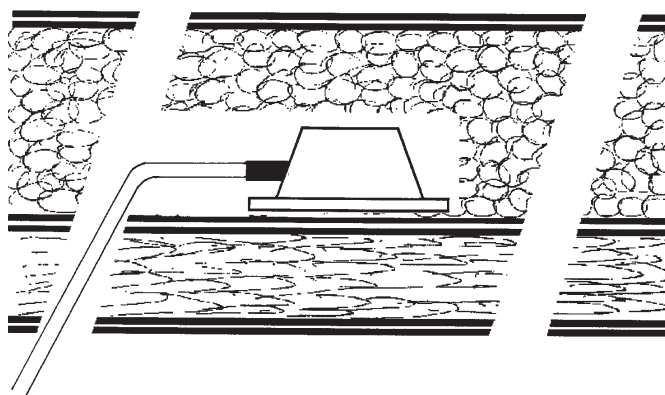


Рис. 2. Порт установлен на достаточном расстоянии от троакарной раны

ли внимание на целый ряд технических деталей.

При установке регулировочного порта необходимо обеспечить соосность хода соединительной трубки в брюшной полости и замыкающего коннектора, иначе в процессе снижения массы тела и транслокации брюшной стенки в дистальном направлении может произойти перегиб трубки (рис. 1).

Необходимо обеспечить корректный ход трубки в брюшной стенке. Соединительная трубка через слои брюшной стенки должна проходить в косом направлении, перегибы под углом, близком к прямому, недопустимы.

Для этого в подкожной клетчатке необходимо тупо сформировать «карман», для того, чтобы регулировочный порт был расположен на достаточном расстоянии от троакарного канала (рис. 2).

Другой вариант — вывести соединительную трубку через один троакарный канал, а регулировочный порт установить через соседний (рис. 3).

В некоторых случаях (невозможность сформировать «карман» достаточной длины или при

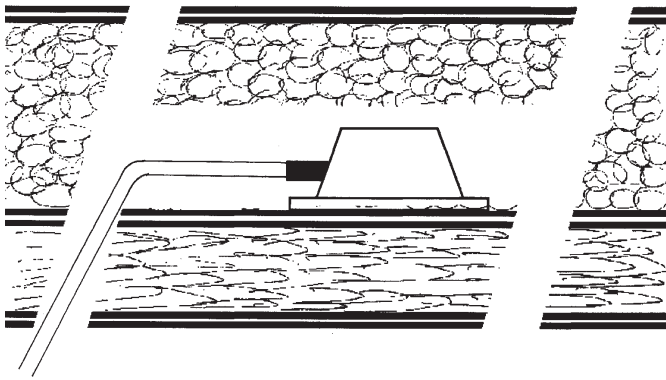


Рис. 3. Регулировочный порт и соединительная трубка проведены через соседние троакарные раны

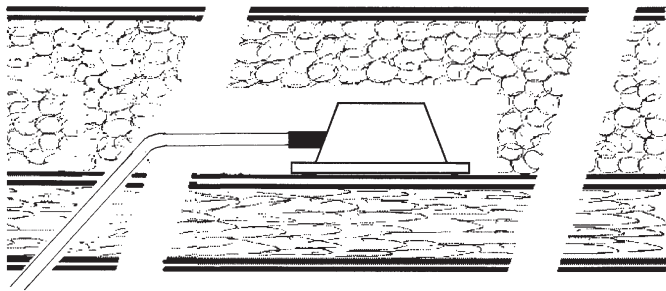


Рис. 4. Соединительная трубка проведена через специально сформированный для нее канал

значительной толщине мышечного слоя и предрбрюшинной жировой клетчатки) для обеспечения полого хода соединительной трубки в брюшной стенке формируется специальный канал при помощи гемостатического зажима или 5-миллиметрового троакара (рис. 4).

Один из наиболее слабых моментов технологии установки регулировочного порта — фиксация последнего к апоневрозу или надкостнице. Толщина слоя подкожной жировой клетчатки в области установки порта достигает 10 — 12 см, что при наличии кожной раны в 1,5 — 1,8 см и «кармана», сформированного для установки порта в стороне от троакарного канала, не позволяет при использовании общехирургических инструментов обеспечить оптимальное освещение дна раны и делает визуализацию анатомических образований, к которым осуществляется фиксация, практически невозможной. Именно в таких условиях, как правило, ориентируясь лишь на тактильные ощущения, допускаются ошибки при фиксации порта. Поэтому фирмы-производители рекомендуют сначала наложить швы на апоневроз, а затем провести лигатуры через отверстия в основании регулировочного порта. После этого порт устанавливается на место и швы завязываются. Такая техника, по нашему мнению, не исключает возможность интерпозиции жировой клетчат-

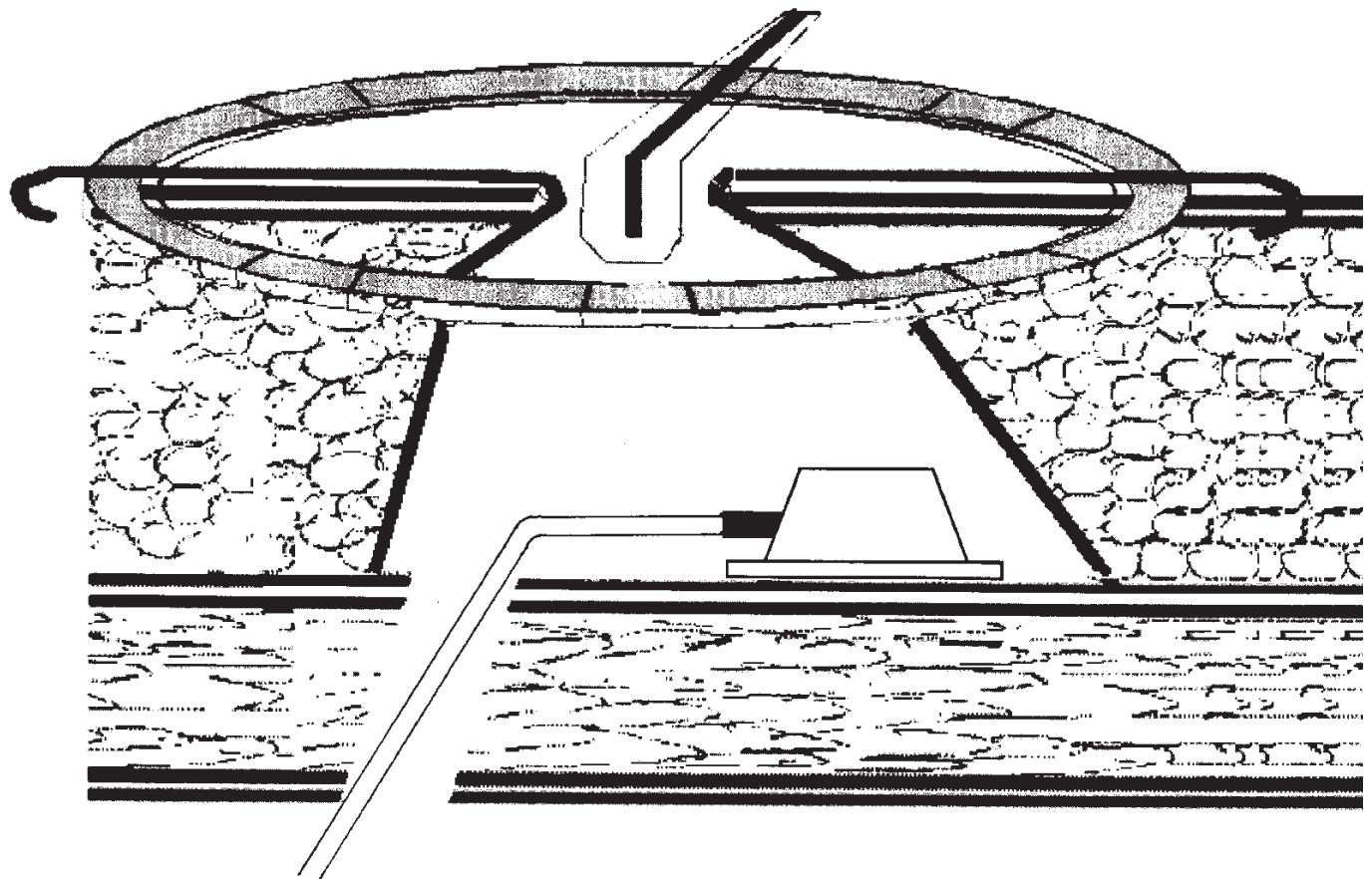


Рис. 5. Установка порта при помощи набора инструментов «Мини-Ассистент»

ки между портом и апоневрозом, а также приводит к неравномерному натяжению тканей, подлежащих порту, таким образом появляются условия для дистопии последнего. В настоящее время как компания Inamed Health, так и Ethicon разработали специальные шиватели (апплаеры регулировочного порта), облегчающие установку порта, однако и они не решают проблемы надежной визуализации тканей, к которым фиксируется регулировочный порт. Мы для выполнения этого этапа операции применяем набор инструментов «Мини-Ассистент» для сверхмалых доступов компании Лига-7, Екатеринбург, Россия. В состав комплекта входит кольцевидный ранорасширитель, на который закрепляются зеркала с изменяемым углом фиксации к ранорасширителю. На любое из зеркал устанавливается световод с изменяемым направлением светового пучка.

Такое оборудование позволяет создать достаточные объем свободного операционного пространства, освещенность и доступность дна раны. При помощи входящих в набор инструментов с изогнутыми браншами регулировочный порт фиксируется к апоневрозу или надкостнице. При этом швы накладываются «по месту», что позволяет обеспечить оптимальную фиксацию порта (рис. 5).

После начала использования такой техники выполнения данного этапа операции, осложнений, связанных с дислокацией регулировочного порта, мы не отмечали.

Выводы

1. В структуре поздних осложнений лапароскопического бандажирования желудка проблемы, связанные с соединительной трубкой и регулировочным портом, занимают 50%.

2. Пути снижения частоты поздних осложнений бандажирования желудка, связанных с соединительной трубкой и регулировочным портом — усовершенствование системы регулируемого желудочного бандажа и тщательное соблюдение техники операции, при этом особое внимание следует уделять проведению трубки в брюшной стенке и установке порта.

3. Применение набора инструментов «Мини-Ассистент» для сверхмалых доступов на этапе фиксации регулировочного порта значительно облегчает выполнение и повышает надежность данного этапа операции, что позволяет снизить число осложнений, связанных с дислокацией порта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Ожирение. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. — М., 2004. — 449 с.

2. Мейлах Б.Л. Шестилетний опыт применения лапароскопической гастропластики LabBand / Б.Л. Мейлах, Е.А. Столина, А.И. Прудков, С.В. Нудельман. // *Анналы хирургии*. — 2006. — № 2. — С. 33 — 36.

3. Седлецкий Ю.И. Хирургическое лечение ожирения и дислипидемий. / Ю.И. Седлецкий, Л.В. Лебедев, К.К. Мирчук. — СПб, 2005. — 248 с.

4. Феденко В.В. Эволюция технических возможностей при выполнении операции бандажирования желудка, результаты лечения больных, страдающих морбидным ожирением / В.В. Феденко, Ю.М. Стойко, В.В. Евдошенко. // *Анналы хирургии*. — 2006. — № 2. — С. 18 — 21.

5. Busetto L. Outcome predictors in morbidly obese recipients of an adjustable gastric band/ L Busetto, G Segato, F De Marchi, et al. // *Obesity Surgery*. — 2002. — № 12. — P. 83 — 92.

6. O'Brien PE. Weight loss and early and late complications — the international experience / O'Brien PE, Dixon JB. // *American Journal of Surgery*. — 2002. — V. 184. — P. 42 — 45.

7. Zinzindohoue F. Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity / F. Zinzindohoue, J.M. Chevallier, R. Douard, et al. // *Annals of Surgery*. — 2003. — V. 237. — P. 1 — 9.

8. Inabnet W.B. Laparoscopic bariatric surgery. / W.B. Inabnet, E.J. Demaria, S. Ikramuddin — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — 334 p.

9. Susmallian S. Laparoscopic Repair of Access Port Site Hernia after Lap-Band System Implantation // S. Susmallian, T.Ezri, I. Charuzi. // *Obesity Surgery*. — 2002. — № 12. — P. 682 — 684.

Meylakh B.L., Stolina E.A., Prudkov A.I. **PREVENTIVE MAINTENANCE AND TREATMENT OF COMPLICATIONS OF LAPAROSCOPIC ADJUSTABLE GASTRIC BANDAGING RELATED TO ACCESS PORT AND CONNECTING TUBE**

Late complications related with access port and tubing leakage, obstruction of connecting tube, inflammation or distopy of access port after laparoscopic gastric banding in 179 patients with morbid obesity were studied. Methods of diagnostics, treatment and profilactics of late complications after gastric banding were suggested.

О.З. Мустаев, А.В. Финкель, Г.Д. Кадочникова, С.Л. Галян

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРОПОФОЛА И КЕТАМИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия,

Областная клиническая больница интенсивного лечения, г. Тюмень

В последнее десятилетие, при изучении причин возникновения и формирования желчнокаменной болезни (ЖКБ), существенную роль отводят свободно-радикальным процессам липидов [3, 4, 7, 23, 24]. Однозначно установлено, что интенсивность липидпероксидации (ПОЛ) связана с уменьшением активности антиоксидантной защиты (АОЗ) [5, 8, 9, 16, 24], сопровождается накоплением токсических продуктов окисления [6, 8, 19] и изменением метаболизма липидов в клетке [2, 4, 15]. Нарушение липидного обмена в мембранах характеризуется изменением соотношения между количеством фосфолипидов и холестерина, концентрация последнего значительно повышается [5, 6, 8]. При лечении ЖКБ наибольшее распространение получил метод лапароскопической холецистэктомии, который в свою очередь может вызвать дополнительную активацию ПОЛ, как ответ организма на хирургический стресс [3, 7]. Дополнительную активацию ПОЛ могут индуцировать и препараты, используемые для анестезии. Показано прямое воздействие анестетиков, выражающееся в их антиоксидантном или прооксидантном эффекте, и опосредованное влияние — путем изменения метаболизма липидов, активности ферментов, уровня гормонов, кровоснабжения тканей и органов [12, 13, 18, 19]. Пропофол и кетамин являются представителями внутривенных анестетиков, для которых исследованы фармакокинетические параметры, эффекты на функцию сердечно-сосудистой системы [11, 17]. Однако особенности влияния пропофола и кетамина на окислительный метаболизм липидов изучены недостаточно и имеющиеся в литературе данные единичны [1, 2]. Знание динамики протекания процессов ПОЛ и АОЗ в ближайшие дни после операции, правильная оценка и своевременная коррекция этих изменений позволяют избежать более глубоких нарушений, которые могут наступить во время операции или в ближайшее время после ее окончания. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния анестезии с пропофолом и кетамином на окислительный метаболизм липидов мембран эритроцитов и плазмы крови у больных при холецистэктомии.

Материалы и методы

Исследование проводили у 53 больных калькулезным холециститом (женщины) в возрасте 40 — 50 лет (средний возраст $44,1 \pm 4,8$ года), Всем выполнена лапароскопическая холецистэктомия в 2002 — 2005 гг.

ГЛУП ТООБ. У 45 (85%) больных имелись сопутствующие патологии: хронические обструктивные заболевания легких — 17 (38%), сахарный диабет — 11 (24%), ожирение — 37 (82%), ИБС — 40 (89%). Отбор больных в группы проводили на основании данных клинического обследования до операции. Комбинация компонентов анестезии по группам: в 1 группе больных (26 чел.) — пропофол (1 — 1,5 мг/кг в час), фентанил (5 — 10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия дитилином (1,5 — 2 мг/кг в час) и ардуаном (0,1 — 0,05 мг/кг в час); во 2 группе больных (27 чел.) — кетамин (1 мг/кг в час), фентанил (5 — 10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия дитилином (1,5 — 2 мг/кг в час) и ардуаном (0,1 — 0,05 мг/кг в час).

Кровь для исследований брали из периферической вены на следующих этапах операции: за сутки до операции (1 этап), по окончании операции (2 этап, через $60,3 \pm 10,4$ мин от начала операции) и через 12 часов после операции. Эффект компонентов анестезии в модельных системах: антиоксидантный (фентанил); прооксидантный (кетамин, сибазон); нет данных (ардуан, дитилин); механизм действия неоднозначен (пропофол) [11, 12]. В качестве группы сравнения обследовано 30 доноров соответствующей возрастной группы и пола.

Состояние окислительного метаболизма липидов оценивали в эритроцитах и плазме крови. Для анализа параметров ПОЛ-АОЗ, состава фосфолипидов использовали субстрат одной липидной природы, полученный экстракцией липидов эритроцитов и плазмы крови смесью гептан/изопропиловый спирт [21]. Определяли показатели ПОЛ: скорость окисления (CO , mm^3/min), период индукции (ПИ, мин/мл), содержание диеновых конъюгатов (ДК, мкМ/мл) и общих липидов (ОЛ, мг/мл) [21]. Содержание фосфолипидов и их фракций, холестерина и его эфиров (мкМ/мл) определяли по [10]. Оценивалось соотношение следующих фосфолипидных фракций: фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилсерин (ФС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), рассчитывали коэффициент ОХС/ОФЛ. Определяли характер парных корреляционных связей параметров фракционного состава фосфолипидов и ПОЛ.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что в липидах крови в процессе хирургического вмешательства регистрируются значительные изменения

Эффект анестезии с пропофолом и кетамином на показатели окислительного метаболизма липидов эритроцитов ($M \pm m$)

Показатель	Анестезия с пропофолом			Анестезия с кетамином		
	1	2	3	1	2	3
ДК	2,25±0,11	2,93±0,12 ^b	2,15±0,11 ^b	2,18±0,10	3,24±0,19 ^b	2,37±0,09 ^b
СО	0,22±0,009	0,35±0,014 ^c	0,21±0,013 ^b	0,25±0,012	0,38±0,015 ^c	0,31±0,011 ^a
ПИ	235,6±4,72	212,5±5,33 ^a	240,7±3,97 ^a	229,2±4,86	207,5±5,44 ^a	215,4±4,37 ^a
ОЛ	4,16±0,13	3,84±0,14	2,41±0,13 ^b	4,07±0,15	3,73±0,15	2,17±0,13 ^b
ОФЛ	0,743±0,002	0,653±0,003 ^a	0,662±0,001	0,586±0,002	0,418±0,002 ^b	0,505±0,001 ^a
СХС	2,673±0,031	4,085±0,027 ^c	4,691±0,019 ^a	2,383±0,025	2,521±0,017	2,752±0,023 ^a
ЭХС	1,632±0,012	2,043±0,017 ^b	2,343±0,013 ^a	1,841±0,011	1,157±0,029 ^b	0,923±0,019 ^b
ОХС	4,305±0,023	6,128±0,025 ^b	7,034±0,017 ^a	4,224±0,019	3,678±0,028	3,675±0,016
ОХС/ОФЛ	5,79±0,02	9,37±0,03 ^b	10,62±0,03 ^a	7,20±0,01	8,78±0,03 ^b	7,27±0,02 ^a
ФЭА+ФС	0,203±0,001	0,355±0,002 ^c	0,284±0,003 ^b	0,147±0,003	0,122±0,002 ^a	0,178±0,002 ^b
ЛФХ	0,056±0,001	0,061±0,001	0,051±0,001 ^a	0,045±0,002	0,078±0,001 ^c	0,068±0,002 ^a

Примечание: а) — $p < 0,05$ б) — $p < 0,01$ с) — $p < 0,001$ в сравнении с предыдущим этапом; ДК (мкМ/мл), СО (мм³/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл), фракции ОФЛ и ХС (мкМ/мл); 1, 2, 3 — этапы исследования.

процессов окислительного метаболизма липидов по сравнению с предоперационным состоянием, которые носят фазовый характер в зависимости от этапа операции и объекта исследования. Выявленная динамика изменений в системе ПОЛ-АОЗ, по всей видимости, отражает сдвиги адаптационно-компенсаторных реакций организма к действию таких факторов, как хирургический стресс, компонентов анестезии, процесса реоксигенации тканей.

Как видно из полученных нами данных (табл. 1), содержание ДК достоверно увеличивалось в мембранах эритроцитов на 2 этапе в условиях анестезии с пропофолом на 30,22% ($p < 0,05$), с кетамином — на 48,62% ($p < 0,05$), при этом СО возрастала соответственно на 59,09% ($p < 0,01$) и 52,0% ($p < 0,01$), параллельно зарегистрировано достоверное уменьшение ПИ в обеих группах в сравнении с предоперационным уровнем. Динамика изменений исследуемых параметров в эритроцитах имеет тенденцию к нормализации на следующий день после операции и наиболее выражена при анестезии с пропофолом. Указанные изменения параметров ПОЛ сопряжены с активацией липолиза на всех этапах исследования, что подтверждается снижением концентрации ОЛ к 3 этапу в 1,73 раза ($p < 0,001$) и в 1,52 раза ($p < 0,001$) в 1 и 2 группах больных соответственно по сравнению с предоперационным уровнем. При этом величина СО имеет однонаправленный характер корреляционной связи с содержанием ДК ($r = 0,96 \pm 0,03$, $p < 0,05$) и отрицательный вектор корреляции с величиной ПИ ($r = -0,93 \pm 0,02$, $p < 0,001$) на всех этапах операции независимо от вида анестезии.

Анализ фракционного состава ФЛ и ХС выявил существенные различия в эффектах пропофола и кетаминна на метаболизм липидов при холецистэктомии. На высоте анестезии с пропофолом (2 этап) было установлено уменьшение ОФЛ на 12,12% ($p < 0,05$) и его фракций: ФЭА — на 31,625% ($p < 0,01$), ФХ — на 24,58% ($p < 0,01$), СФМ — на 13,58% ($p < 0,05$), кроме ФС содержание

которого увеличивается на 44,78% ($p < 0,01$) и ЛФХ, достоверных изменений для которого не получено в сравнении с предоперационным состоянием. В целом содержание легкоокисляемой фракции (ФЭА+ФС) увеличивается на 74,88% ($p < 0,001$). На следующий день после операции выявленная тенденция в изменении исследуемых параметров метаболизма липидов эритроцитов сохраняется, кроме фракций ФЭА (увеличение в 1,57 раза, $p < 0,001$). Под влиянием пропофола происходит прогрессирующее увеличение содержания ОХС на всех этапах исследования, что сопряжено с однонаправленным изменением СХС (на 75,56%, $p < 0,001$) и ЭХС (на 43,61%, $p < 0,01$) к 3 этапу в сравнении с предоперационным состоянием. Выявленный факт увеличения фракций ХС может свидетельствовать об активном обменном процессе между фосфолипидами мембран эритроцитов и компонентами плазмы, в том числе фосфолипидами желточных липопротеидов, поступающих в кровяное русло при инфузии пропофола. Эффект указанных обменных процессов может быть тем больше, чем более продолжительна во времени анестезия. Это связано с накоплением в крови компонентов препарата (соевое масло, лецитин желточных липопротеидов). Данное утверждение согласуется с исследованиями [14] окислительного стресса (под влиянием Fe^{2+}) в среде эритроцитов в присутствии желточных липопротеидов и без них, результаты которого свидетельствуют о влиянии добавок желточных липопротеидов (в сторону уменьшения) на содержания первичных продуктов окисления. В данном случае демонстрируется один из возможных механизмов регуляции процесса ПОЛ — изменение жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов. Выявленная динамика содержания ОФЛ и фракций ХС определила особенности изменений коэффициента ОХС/ОФЛ, который увеличивается под влиянием пропофола к 3 этапу на 83,42% ($p < 0,01$) в сравнении с 1 этапом.

Под влиянием пропофола в эритроцитах установлена

выраженная корреляционная зависимость с отрицательным вектором между коэффициентом ОХС/ОФЛ и ДК ($r = -0,83$; $p < 0,01$), а также СО ($r = -0,76$; $p < 0,01$). Параллельно была зарегистрирована слабая корреляционная зависимость с положительным вектором между суммой легкоокисляемых ФЛ (ФЭА + ФС) и ДК ($r = 0,58$; $p < 0,05$), а также отсутствие корреляции с показателем СО. Данная особенность липидного обмена в эритроцитах свидетельствует о том, что пропофол способствует снижению активности ПОЛ, путем регуляции состава липидов мембран клетки.

Инфузия кетамина в большей степени индуцирует ПОЛ на 2 этапе исследования, что подтверждается динамикой изменения ДК, СО, а также метаболизмом наиболее окисляемой фракции легкоокисляемой фракции (ФЭА + ФС), содержание которой уменьшается на 17,01% ($p < 0,05$). При этом направление изменений фракций ФЛ демонстрировало ту же тенденцию, что и под влиянием пропофола.

Наибольшая активация липолиза под влиянием кетамина подтверждается увеличением содержания ЛФХ на 73,33% ($p < 0,001$), при сопряженном уменьшении ФХ, причем данная тенденция сохраняется на всех этапах исследования. Лизофосфатидилхолин, формирующийся в результате гидролиза ФХ, является высокоэффективным поверхностно-активным веществом, снижая поверхностное натяжение белок-липидных комплексов ЛФХ тем самым обеспечивает диссоциацию липопро-теидов [20]. Незначительное изменение ОХС под влиянием кетамина обусловлено разнонаправленным изменением СХС (увеличение на 15,52%, $p < 0,05$) и ЭХС (уменьшение на 50,0%, $p < 0,01$). Одновременно анестезия с кетамином сопровождается разнонаправленным изменением показателя ОХС/ОФЛ, на 1, 2 этапах исследования и к 3 этапу достоверных изменений не получено. Известно, что эфиры ХС содержат главным образом полиеновые жирные кислоты [20]. Снижение содержания ЭХС дополнительно свидетельствует об эндогенном дефиците в клетках семейства ω -3 полиеновых жирных кислот, это приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов и физико-химических свойств плазматических мембран клеток. Понижение жидкости биологических мембран нарушает параметры функционирования Na^+ , К-АТФ фазы и рецепторов к инсулину, что служит основным патогенетическим звеном в становлении гипертензии, тромбообразования и атеросклероза [6, 22].

Данные корреляционного анализа отражают наличие статистически значимой зависимости между исследуемыми параметрами ПОЛ и фракционным составом липидов мембран. Под влиянием кетамина в эритроцитах установлена выраженная корреляционная зависимость с отрицательным вектором между коэффициентом ОХС/ОФЛ и ДК ($r = -0,85$, $p < 0,01$), а также СО ($r = -0,76$, $p < 0,01$). Установленный характер корреляционной зависимости между параметрами ПОЛ и фракционным составом липидов обусловлен различной

способностью компонентов липидов к окислению. Холестерин относится к трудноокисляемым компонентам липидов, поэтому он определяет отрицательный вектор корреляционной связи ОХС/ОФЛ с ДК и СО.

Проведенные нами исследования состояния окислительного метаболизма липидов плазмы крови при анестезии с пропофолом (табл. 2) показали, что изменение показателей имеют ту же направленность, что и в эритроцитах, но были менее значительны (в 2 — 3 раза) в ходе операции, например, на 2 этапе содержание ДК в эритроцитах увеличивается на 30,22% ($p < 0, 1$), при этом в плазме — на 10,75% ($p < 0,05$). Следует отметить более выраженную тенденцию к нормализации показателей ПОЛ в плазме на следующий день после операции. Метаболизм липидов плазмы направлен в сторону увеличения содержания трудноокисляемых компонентов липидов, в том числе и холестерина, доказательством этому является уменьшение диапазона изменений содержания ДК и показателя СО.

Исследование метаболизма липидов плазмы крови показало, что инфузия пропофола (2 этап) вызывает противоположный характер изменения фракций ФЛ, так, например, если в эритроцитах выявлено снижение ФЭА (на 30,62%, $p < 0,01$), то в плазме — повышение (в 2,12 раза, $p < 0,001$). Выявленная динамика метаболизма липидов плазмы сохраняется на всех этапах исследования, исключение составляет содержание ЛФХ, для которого установлено однонаправленное изменение (уменьшение) с большей выраженностью в плазме (3 этап). Динамика содержания фракций ХС (ФЭА + ФС), коэффициента ОХС/ОФЛ в плазме фактически демонстрировала ту же тенденцию (увеличение), что и в эритроцитах, но с меньшей выраженностью. Под влиянием анестезии с пропофолом в плазме установлена корреляционная зависимость с отрицательным вектором между СО и коэффициентом ОХС/ОФЛ ($r = -0,93$; $p < 0,01$), что сопряжено с положительным вектором корреляции суммы легкоокисляемых ФЛ ($r = 0,71$; $p < 0,01$). Установленный характер корреляционной зависимости обусловлен не только отношением ОХС/ОФЛ, но в значительной степени содержанием триглицеридов, которые параллельно экстрагируются из плазмы, а также компонентов жировой эмульсии пропофола.

Сравнительный анализ результатов влияния анестезии с кетамином на процесс липидпероксидации эритроцитов и плазмы крови (табл. 2) не выявил существенных различий. Следует лишь отметить более значительную активацию липолиза в эритроцитах (в 1,5 раза, $p < 0,001$), чем в плазме (на 25,93%, $p < 0,01$), на следующий день после операции в сравнение с предоперационным содержанием ОЛ. Метаболизм липидов в плазме имеет противоположную направленность (2 этап) в сравнении с эритроцитами, за исключением содержания СФМ, ЭХС и ОХС, для которых получен однонаправленный (уменьшение) характер динамики. Указанная тенденция метаболизма липидов под влиянием кетамина сохраняется в обеих группах и на следу-

Эффект анестезии с пропофолом и кетамином на показатели окислительного метаболизма липидов плазмы ($M \pm m$)

Показатель	Анестезия с пропофолом			Анестезия с кетамином		
	1	2	3	1	2	3
ДК	2,14±0,12	2,37±0,13 ^a	2,18±0,12	2,32±0,11	2,51±0,09 ^a	2,40±0,10
СО	0,14±0,008	0,19±0,013 ^b	0,15±0,016	0,15±0,011	0,21±0,015 ^b	0,17±0,012 ^a
ПИ	295,2±3,85	257,1±4,01 ^a	299,3±4,33	280,3±3,92	213,7±4,43 ^b	261,1±3,86 ^b
ОЛ	4,97±0,13	4,22±0,15 ^a	3,87±0,14 ^a	4,82±0,12	4,70±0,13	3,57±0,12 ^b
ОФЛ	0,597±0,002	0,720±0,001 ^b	0,734±0,002	0,584±0,002	0,797±0,003 ^b	0,84±0,003
СХС	1,632±0,023	2,146±0,025 ^b	2,453±0,031 ^a	1,845±0,019	1,385±0,021 ^b	1,153±0,013 ^a
ЭХС	5,314±0,025	5,701±0,031	7,342±0,035 ^b	5,971±0,031	5,512±0,042	5,054±0,039
ОХС	7,146±0,024	7,847±0,026 ^a	9,795±0,032 ^b	7,816±0,025	6,897±0,031 ^a	6,207±0,027 ^a
ОХС/ОФЛ	11,96±0,02	10,89±0,03	13,34±0,02 ^b	13,37±0,02	8,64±0,01 ^b	7,38±0,03 ^a
ФЭА+ФС	0,221±0,001	0,267±0,002 ^b	0,283±0,002	0,230±0,002	0,358±0,001 ^c	0,321±0,002 ^a
ЛФХ	0,071±0,001	0,061±0,002 ^a	0,051±0,001 ^a	0,068±0,002	0,097±0,002 ^b	0,073±0,001 ^b

Примечание: а) — $p < 0,05$ б) — $p < 0,01$ с) — $p < 0,001$ в сравнении с предыдущим этапом; ДК (мкМ/мл), СО (мм³/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл), фракции ОФЛ и ХС (мкМ/мл); 1, 2, 3 — этапы исследования.

ющий день после операции, кроме ЭХС, концентрация которого неуклонно уменьшается с большей выраженностью в эритроцитах (20,05%, $p < 0,01$), чем в плазме (8,35%, $p < 0,01$). Не получено достоверных различий в характере корреляционных взаимосвязей под влиянием кетамин между исследуемыми параметрами окислительного метаболизма липидов эритроцитов и плазмы.

Сравнительный анализ окислительной стабильности мембранных и плазменных липидов на всех этапах операции показал, что наибольшие деструктивные изменения характерны для липидов эритроцитов, чем плазмы, вне зависимости от исследуемой комбинации анестетиков. Однако эффекты анестезии с кетамином на окислительный метаболизм липидов крови более значительны в сравнении с пропофолом. Данная особенность окислительного метаболизма липидов под влиянием пропофола свидетельствует о том, что пропофол в большей степени способствует снижению активности ПОЛ, путем регуляции состава липидов мембран клетки. Пропофол относится к жирорастворимым анестетикам, что, вероятно, и обеспечивает его большую эффективность в мембранных липидах, чем в плазме. Кроме того, в условиях гипоксии и гипероксии анестетик значительно снижает системное потребление O_2 , повышая защитные свойства клетки [17].

Таким образом, анестезия с пропофолом и кетамином активирует ПОЛ и липолиз в мембранах эритроцитов и плазмы крови, разнонаправленно изменяет содержание свободного холестерина и его эфиров, на этапе максимального действия вызывает специфические метаболические нарушения липидного обмена. Установленный характер изменения ФЛ и ХС в плазме и мембранах клеток крови свидетельствует об активном обмене между ними жирнокислотными компонентами и холестерином. Окислительный метаболизм и липолиз под влиянием анестезии с кетамином вызывает наибольшие деструктивные изменения в липидах эритроцитов, чем

плазмы в сравнении с пропофолом. Анестезия с пропофолом снижает активность липидпероксидации в мембранах эритроцитов и плазмы. Причиной данного явления, с одной стороны, могут стать регуляторные свойства пропофола. Его внедрение в липидную фазу оптимизирует работу ионных каналов и может способствовать более продолжительному сохранению гомеостаза клетки. С другой стороны, пропофол может тормозить распространение ПОЛ в мембране, ускоряя процесс обновления ее состава.

Результаты исследования выявили существенные изменения интенсивности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты липидов эритроцитов и плазмы крови у больных при хирургическом лечении желчнокаменной болезни. Стабильно высокое содержание первичных продуктов окисления липидов, выраженный окислительный метаболизм липидов свидетельствуют о деструктивных изменениях в мембранах, отражают резко возросшую потребность клеток в антиоксидантном потенциале для их нормального функционирования в послеоперационном периоде.

Результаты исследования показали необходимость предварительной стимуляции в дооперационном периоде антиоксидантной системы организма препаратами, обладающими антирадикальной активностью, например токоферолом, с целью устранения отрицательного действия на организм продуктов перекисного окисления липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова С.С., Ишанкулова Г.Ф. Влияние совместно применения кетамин и пропофола на метаболизм липидов и их переокисление в организме белых крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — № 3. — С. 45 — 47.
2. Абидова С.С., Овчинников И.В., Назырова Л.А. и др.

Влияние анестезии пропофолом на содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови // *Анестезиология и реаниматология*. — 2003. — № 2. — С. 22 — 24.

3. Бородач В.А., Бородач А.В. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста // *Хирургия*. — 2002. — № 11. — С. 38 — 41.

4. Брюзгина Т.С., Амосова Е.Н., Лыховский О.И. Жирнокислотный состав липидов в липопротеинах сыворотки крови при хронических заболеваниях печени // *Клин. лаб. диагностика*. — 1999. — № 7. — С. 5 — 11.

5. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // *Успехи химии*. — 1985. — Т. 54. — В. 2 — С. 1540 — 1558.

6. Васильев А.П., Стрельцова А.П. Клинические аспекты нарушения холестерина гомеостаза // *Материалы международного симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки»*. — Тюмень. — 2005. — С. 15.

7. Ветшев П.С., Чилингарида К.Е., Ипполитов Л.И. и др. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии // *Хирургия*. — 2002. — № 3. — С. 5 — 9.

8. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // *Соросовский образовательный журнал*. — 2000. — Т. 6. — № 12. — С. 13 — 19.

9. Гейниц А.В., Тогоидзе Н.А., Смольников П.В. и др. Применение антиоксиданта мексидола в комплексной терапии больных острым холециститом // *Вестник интенсивной терапии*. — 2003. — № 2. — С. 77 — 81.

10. Грибанов Г.А., Базанов Б.А. Количественное определение фосфолипидов по содержанию неорганического фосфора // *Лаб. дело*. — 1976. — № 9. — С. 527 — 530.

11. Долина О.А. *Анестезиология и реаниматология: учеб. пособие* / М.: ГЭОТАР-МЕД — 2002. — 552 с.

12. Долина О.А., Галеев Р.Р., Фатхутдинов Ф.С. Влияние общей анестезии и ее компонентов на свободнорадикальные процессы // *Анестезиология и реаниматология*. — 1987. — № 5. — С. 71 — 75.

13. Косникова И.В. Некоторые особенности углеводного метаболизма в сердце и печени крыс на фоне общей анестезии пропофолом // *Эксперим. и клин. фармакология*. — 2004. — № 2. — С. 43 — 44.

14. Кленова Н.А. Биохимические механизмы дезинтеграции эритроцитов человека в различных условиях функционирования // *Автореф. дис.... д.б.н.* — 2003. — 45 с.

15. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. // М. — 2001 — 59 с.

16. Макаренко Е.В., Козловский И.В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени // *Тер. архив* — 1989. — № 9. — С. 115 — 117.

17. Осипова Н.А. Пропофол (диприван) в современной поликомпонентной общей анестезии // *Вестник интенсивной терапии*. — 1999. — № 1. — С. 17 — 21.

18. Сторожук П.Г., Сторожук А.П. Влияние мышечных релаксантов и анестетиков на активность ферментов антирадикальной защиты эритроцитов // *Вестник интенсивной терапии*. — 1999. — № 4 — 5. — С. 167 — 169.

19. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток // *Вестник интенсивной терапии*. — 2000. — № 3. — С. 8 — 13.

20. Титов В.Н. Сложные липиды кровотока: функциональная роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1987. — № 12. — С. 3 — 10.

21. Ушкалова В.Н., Иоанидис Н.В., Кадочникова Г.Д. и др. Анализ свободных радикалов липидов крови спектрофотометрическим, флюориметрическим и кинетическим методами // *Лаб. дело*. — 1987 — № 6. — С. 446 — 450.

22. Macdonald G.A., Lucey M.K. Editorial: disease — a glimpse in to the future // *J.Clin.Gastroenterol.* — 1994. — P. 274 — 276.

23. Sjakal C.M., Mostin Jo., Bufts J.P. Liver metabolic zonation in rat biliary cerrohosis: distribution in reverse of that in toxic cerrohosis // *Hepatology*. — 1992. — № 3. — P. 5 — 15.

24. Zhou J.F., Cai D., Zhu Y.G. et al. A study on relationship of nitric oxide, oxidation, peroxidation, lipoperoxidation with chronic cholecystitis // *World J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 6. — P. 501 — 507.

Mustaev O.Z., Finkel A.V.,

Kadochnikova G.D., Galyan S.L.

THE PECULIARITIES OF PROPOFOL AND KETAMIN INFLUENCE ON BLOOD LIPID METABOLISM IN CHOLECYSTOECTOMIA

The analysis of the results of blood erythrocyte and plasma lipid oxidative metabolism investigation in 53 patients undergone anesthesia with propofol and ketamin in cholecystoectomy was presented. Propofol and ketamin influence on oxidative metabolism of blood erythrocyte and plasma lipids in cholecystoectomy results in lipolysis and lipidperoxidation activation, changes differently free cholesterol and its ester but at the stage of maximum anesthetics action specific metabolic lipid disturbance were revealed. Oxidative metabolism and lipolysis under the influence of anesthesia with ketamin cause the largest destructive changes in erythrocyte lipids then in plasma ones in comparison with propofol. The results of this investigation showed necessity preliminary stimulation at the preoperative period of organism antioxidant system by medication which has an antiradical activity to remove the negative action of lipid peroxidation on the organism.

Ш.И. Спектор¹, С.И. Богданов^{1, 2, 3}, В.Г. Сенцов^{1,2, 3}**ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО С ОПИЙНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**¹ ГУЗ Свердловской области «Центр организации специализированных видов медицинской помощи«Институт медицинских клеточных технологий», ² ГОУВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,³ Региональный Центр мониторинга проблем, связанных с распространением наркомании, алкоголизма и других зависимостей Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн, г. Екатеринбург**Введение**

Квалификация психопатологических феноменов, наблюдаемых при наркоманиях, является крайне важной темой для психологического исследования [3, 5, 7, 8, 12, 16, 19, 21, 25]. Выявление и описание психологических особенностей больных с данной патологией поможет практическим врачам психиатрам-наркологам оптимизировать психотерапевтические аспекты своей работы.

Цель исследования

Выявление психологических особенностей у потребителей наркотиков в амбулаторных условиях в период депривации наркотиков.

Методика исследования

Инструментом исследования был избран технически несложный в инструктаже и проведении, быстро понимаемый и исполняемый пациентом цветовой тест Люшера. Важная роль изучения цветовой перцепции как сопряженного психологического и физиологического процесса подчеркивалась многими исследователями [13, 15, 16, 20, 21, 23, 27]. Цветовой тест был разработан М. Люшером (Швейцария, г. Базель) в 1947 году. Метод цветовых выборов лишен транскультуральных аспектов и не провоцирует (в отличие от большинства других — вербальных и невербальных тестов) реакций защитного характера. Методика выявляет не только осознанное, субъективное отношение испытуемого к цветовым эталонам, но также неосознанные реакции на них, что позволяет считать метод глубинным, проективным. Выбор цветового ряда зависит как от набора устойчивых личностных характеристик, связанных с конституциональным типом индивида, так и от актуального состояния, обусловленного конкретной ситуацией [10, 22, 23].

Процедура обследования протекает следующим образом: испытуемому предлагается выбрать из представленной ему на экране монитора восьмицветной таблицы «самый приятный» цвет, не соотнося его ни с представлениями об одежде, ни с чем-либо другим, а только сообразуясь с тем, насколько

этот цвет предпочитаем в сравнении с другими при данном выборе и в данный момент. Выбранный эталон автоматически убирается с экрана монитора. Номера, присвоенные цветовым эталонам, таковы: темно-синий — 1, сине-зеленый — 2, оранжево-красный — 3, желтый — 4, фиолетовый — 5, коричневый — 6, черный — 7, серый — 0. Далее испытуемому следует предложить выбрать наиболее приятный цвет из оставшихся и так каждый раз, пока все цвета не будут отобраны. Обычно в исследовании делают два выбора с интервалом в одну-две минуты [15]. Но М. Люшер допускает интерпретацию данных тестирования и на основании однократного выбора [22]. В нашем исследовании испытуемому предлагалось сделать только однократный выбор.

Протокол выполненного теста распечатывался на принтере РС и дополнялся паспортными и другими данными (дата, ФИО, пол, возраст в годах, вид употребляемого наркотика, способ употребления наркотика, стаж приема основного наркотика, максимальная суточная доза наркотика, время воздержания от наркотика).

Общая характеристика исследуемой группы

Исследовались пациенты с наркотической зависимостью, обратившиеся за помощью в областной центр по лечению наркоманий из г. Екатеринбурга (69%) и других городов и районов Свердловской области (31%).

Общее число участников исследования составило 417 человек. Распределение по полу (n=406): 361 (89%) лица мужского пола, 45 (11%) — женского. Распределение по возрасту (n=378): средний возраст исследуемой группы составил — 22,1 года, минимальный — 13 лет, максимальный — 42 года. Распределение по нозологии (n=376): все больные страдали наркоманиями (100%). Из них у 172 человек (46%) основным наркотиком был опий-сырец, у 204 пациентов (54%) — героин. 333 человека (89%) употребляли наркотики внутривенно, 43 (11%) — посредством вдыхания. Распределение по стажу употребления наркотиков (n=367): средняя продолжительность употребления наркотиков

составила 1,2 года, максимальное значение этого показателя было 6,2 года, минимальное — 0,1 года. Распределение по толерантности (в пересчете на героин¹) (n=369): средняя доза наркотика составила 0,35 г героина в сутки, максимальная 1,7 г, минимальная — 0,03 г.

Распределение по длительности воздержания от наркотика (n=397): средняя продолжительность воздержания от наркотика при обращении составила 57 часов (2,4 суток), максимальное значение этого показателя было 720 часов (1 месяц), минимальное — менее часа (0,5). Из них 369 человек (93%) не употребляли наркотик 7 и менее суток. Среди этой группы средняя продолжительность воздержания от наркотиков составила 30 часов. 271 (68%) человек из всей исследуемой группы имел воздержание от наркотиков 24 часа и менее. Средняя продолжительность воздержания в этой группе составила 12,3 часа.

Результаты исследования

Распределение выбора цветов по местам в общей выборке было неоднородным.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, наиболее приоритетным цветом на первом месте был цвет № 5 (51%). Наиболее вытесняемым цветом во всей выборке оказался цвет № 7 (40% на восьмом месте). На других ранговых местах выбор менее определенный, максимальное представительство одного цвета на 2 — 7 местах не превышает 25%.

При сравнительном анализе в дифференцированных по полу группах пациентов получены следующие результаты.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, в популяции наркоманов мужчин (n=361) 49% пациентов на первом месте, как наиболее приятный для себя, определили цвет № 5 (приоритетный цвет выбора на первой позиции). Максимально вытесняемый цвет в первой позиции был цвет № 6 (менее 1%). Около 20% пациентов выбрали цвет № 1 (19%). В остальных случаях выбор цвета был 10% и менее.

Приоритет выбора цвета в позициях № 2 — 7 был малодифференцирован, максимальный удельный вес приоритетного цвета не достигал 25% в позиции. В восьмой позиции у 38% мужчин определялся цвет № 7.

В таб. 3 представлено распределение выбора цвета в женской когорте (n=45). Как видно из представленных данных, в женской популяции при первом выборе цвет № 5 как приоритетный был выбран в 71% случаев. Полностью вытесненными цветами первого выбора у женщин (0%) оказались цвета № 0, 6, 7. В женской популяции во втором выборе приоритет отдан цвету № 4 (36%) и цвету № 3 (30%). Абсолютно вытеснен из второго выбора цвет

№ 6 (0%). В третьей позиции в женской популяции приоритетный выбор был отдан цветам № 1 и 3 (по 30%). К максимально вытесняемым цветам этой позиции был отнесен цвет № 6 (2%). В четвертой позиции приоритеты выбора цветов у женщин были малодифференцированы и не превышали 20%. В пятой позиции в женской популяции приоритет был отдан цвету № 2 (27%). Абсолютно вытесняемый цвет этой позиции — цвет № 5 (0%). В шестой позиции приоритет выбора у цвета № 0 (27%). Абсолютно вытесненный цвет № 5 (0%). В седьмой позиции приоритетным был выбран цвет № 0 (32%), с которым конкурировал цвет № 6 (27%). В качестве максимально вытесняемый цвет всего выбора у женщин был определен цвет № 7 более выражен (52% в восьмой позиции).

Таблица 1

Распределение цветов в общей выборке (n=417)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	2,2	4,8	6,7	11,3	13,9	18,5	25,2	17,5
1	17,3	22,5	20,1	18,7	9,8	7,4	2,9	1
2	3,4	7	12,2	20,9	19,2	20,1	13,4	3,4
3	9,6	18,2	18	10,3	12,7	8,6	12,5	10,1
4	11	18,9	15,1	15,8	15,6	10,6	7,2	6
5	50,8	18,5	13,9	6,7	2,6	2,6	2,4	2,6
6	0,7	4,8	7	7,4	17	21,6	21,6	19,9
7	5	5,3	7	8,9	9,1	10,6	14,9	39,6
Общий %	100	100	100	100	99,9	100	100,1	100,1

Таблица 2

Распределение цветов в мужской выборке (n=361)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	2,5	5,0	6,9	11,4	15,0	17,7	23,3	18,3
1	18,6	24,4	18,3	18,3	10,2	7,2	1,9	0,8
2	3,6	6,6	13,3	21,1	18,6	18,8	14,7	2,8
3	10,0	16,6	16,6	10,0	13,6	8,6	13,3	11,4
4	10,2	16,9	15,2	16,3	16,3	11,4	7,2	6,6
5	48,5	19,4	14,7	6,6	2,5	3,0	2,5	3,0
6	0,8	5,3	7,5	6,6	16,3	22,7	21,3	19,4
7	5,8	5,8	7,5	9,7	7,5	10,5	15,8	37,7
Общий %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 3

Распределение цветов в женской выборке (n=45)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0	4,5	4,6	11,4	9,1	27,3	31,8	11,4
1	9,1	9,1	29,6	20,5	6,8	11,4	11,4	2,3
2	2,3	9,1	4,6	20,5	27,3	25	4,5	6,8
3	6,8	29,5	29,6	9,1	9,1	6,8	6,8	2,3
4	11,4	36,4	15,9	15,9	6,8	4,5	6,8	2,3
5	70,5	9,1	9,1	9,1	0	0	2,3	0
6	0	0	2,3	9,1	22,7	15,9	27,3	22,7
7	0	2,3	4,6	4,5	18,2	9,1	9,1	52,3
Общий %	100,1	100	100,0	100,1	100	100	100	100,1

¹ Соотношение дозы героина и опия-сырца составляет 1:10.

Психологическая интерпретация полученных результатов

Выбор цвета № 5 как наиболее субъективно приятного типичен как для лиц женского пола, так и для мужчин. Это указывает на то, что для тех и других характерны личностная незрелость, неустойчивая, созерцательная позиция, субъективизм пристрастий, превалирование эмоциональности над рассудочностью, недостаток практицизма, ранимость, сензитивность. Но у лиц женского пола такие особенности, как чувствительность, мечтательность, склонность воспринимать мир через сензитивность, более выражены. Кроме того, отрицаемые в женской популяции цвета № 0, 6 и 7 отражают склонность к интенсивному использованию интуитивно найденных способов самоактуализации, чувство независимости, повышенную эмоциональную реактивность, суетливость, тогда как у лиц мужского пола сензитивность сочетается с большей пассивностью, созерцательностью, проявлением аффилиативной (склонность к гармонии, теплым отношениям, к сопричастности) потребности и щадящей «социальной ниши», что сопровождается большей напряженностью самоконтроля (цвет № 1 на второй позиции, а у женщин преобладание цветов № 3 и 4 на второй позиции).

Средние комбинации цветов (позиции № 3, 4, 5, 6) по частоте выбора не отражают существенных различий как в мужской, так и в женской популяциях, что указывает на аморфность личностной структуры, слабость компенсаций и личностных психологических защит.

Отрицаемые цвета (8 и 7 позиции) идентичны как в женской, так и в мужской популяциях (цвета № 0, 6, 7). Сам по себе выбор этих оттенков цветов как субъективно наиболее неприятных указывает на эмоциональный дисбаланс, противоречивость эмоциональных переживаний, а именно: потребности в самостоятельном решении своих проблем, в приобретении уверенности, в общении, ярких переживаниях, стремлении достичь большего, сочетаются с самоограничением, напряженностью самоконтроля, избеганием неуспеха, суетливостью, отрицанием возможности расслабления. Как было сказано выше, в женской популяции реактивность и суетливость отличаются большей выраженностью.

Таким образом, по результатам исследования методикой Люшера больных опийной наркоманией в период депривации наркотиков можно сказать, что у лиц обоего пола выявляются признаки незрелой личностной predisпозиции, аморфной личностной структуры, слабости компенсаторной функции и психологической защиты. На первый план выступают эмоциональная нестабильность, дисбаланс и противоречивость эмоциональных переживаний, эмоционального напряжения с попытками самоконтроля. У лиц женского пола такие особенности,

Таблица 4

Распределение цветов в возрастной группе до 18 лет (n=34)

№ цвета	Номер позиции выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	2,9	0,0	5,9	8,8	11,8	20,6	35,3	14,7
1	14,7	23,5	8,8	23,5	14,7	8,8	2,9	0,0
2	2,9	5,9	2,9	14,7	20,6	26,5	14,7	11,8
3	2,9	29,4	35,3	5,9	8,8	8,8	5,9	2,9
4	14,7	17,6	17,6	20,6	17,6	2,9	8,8	2,9
5	52,9	20,6	11,8	5,9	2,9	2,9	0,0	2,9
6	0,0	2,9	11,8	11,8	17,6	14,7	17,6	23,5
7	8,8	0,0	5,9	8,8	5,9	14,7	14,7	41,2
Общий %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 5

Распределение пациентов по длительности воздержания от наркотиков (n=271)

	Число исследуемых пациентов (n)	Доля от общей численности (%)	Время воздержания от наркотика (часы)
Группа № 1	83	31	0 — 6
Группа № 2	50	19	7 — 12
Группа № 3	80	29	13 — 18
Группа № 4	58	21	19 — 24
Всего	271	100	0 — 24

как чувствительность, мечтательность, склонность воспринимать мир через сензитивность, реактивность и суетливость отличаются большей выраженностью.

В таблице № 4 представлены результаты цветового теста Люшера в возрастной группе до 18 лет.

Как видно из приведенных данных, основные тенденции в выборе цветов в группе несовершеннолетних наркоманов совпадают с общей популяцией больных наркоманиями (приоритет цвета № 5 в первой позиции и цвета № 7 в восьмой позиции), что в целом отражает присущую наркоманам психическую инфантильность и аморфность личностной структуры. Но при этом у несовершеннолетних наблюдается более выраженная эмоциональная нестабильность (приоритет цвета № 0 на седьмой позиции). Кроме того, на второй и третьей позициях актуален цвет № 3, свидетельствующий о высокой, но дезорганизованной активности, и в то же время желании успокоиться, расслабиться, нестойкости настроения; возможно нарушение социальных контактов, дезадаптация. У несовершеннолетних наркоманов отмечено острое переживание разочарования, ощущения личностной проблемы, которая мешает упрочить свое положение. Для них характерны также импульсивность, явление раздражительной слабости.

Далее были изучены психологические особенности больных наркоманией в зависимости от времени

Таблица 6

Распределение цветов (%) в группе воздержания от 0 до 6 часов (группа № 1) (n=83)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	3,6	3,6	3,6	10,8	14,5	18,1	26,5	19,3
1	21,7	30,1	19,3	14,5	4,8	4,8	2,4	1,2
2	3,6	4,8	15,7	18,1	15,7	16,9	20,5	4,8
3	4,8	15,7	18,1	15,7	19,3	9,6	8,4	8,4
4	8,4	18,1	12	21,7	10,8	13,3	10,8	6,0
5	54,2	21,7	8,4	2,4	4,8	2,4	3,6	2,4
6	1,2	1,2	9,6	7,2	18,1	19,3	19,3	24,1
7	2,4	4,8	13,3	9,6	12	15,7	8,4	33,7

Таблица 7

Распределение цветов (%) в группе воздержания от 7 до 12 часов (группа № 2) (n=50)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	2,0	4,0	14,0	10,0	18,0	22,0	24,0	6,0
1	16,0	28,0	20,0	24,0	4,0	8,0	0,0	0,0
2	2,0	10,0	12,0	24,0	16,0	20,0	14,0	2,0
3	18,0	22,0	12,0	2,0	12,0	6,0	16,0	12,0
4	10,0	14,0	18,0	10,0	18,0	14,0	6,0	10,0
5	46,0	20,0	18,0	2,0	2,0	2,0	6,0	4,0
6	0,0	2,0	2,0	10,0	18,0	26,0	22,0	20,0
7	6,0	0,0	4,0	18,0	12,0	2,0	12,0	46,0

Таблица 8

Распределение цветов (%) в группе воздержания от 13 до 18 часов (группа № 3) (n=80)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	2,5	2,5	6,3	12,5	11,3	28,8	16,3	20,0
1	21,3	23,8	11,3	18,8	10,0	12,5	1,3	1,3
2	1,3	2,5	21,3	17,5	25,0	15,0	13,8	3,8
3	3,8	20,0	22,5	12,5	8,8	7,5	13,8	11,3
4	15,0	13,8	12,5	15,0	21,3	6,3	6,3	10,0
5	46,3	22,5	12,5	8,8	2,5	5,0	1,3	1,3
6	1,3	8,8	7,5	6,3	17,5	18,8	28,8	11,3
7	8,8	6,3	6,3	8,8	3,8	6,3	18,8	41,3

Таблица 9

Распределение цветов (%) в группе воздержания от 19 до 24 часов (группа № 4) (n=58)

№ цвета	Позиция выбора							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	3,4	6,9	8,6	10,3	17,2	6,9	25,9	20,7
1	12,1	17,2	25,9	17,2	13,8	8,6	5,2	0,0
2	3,4	10,3	10,3	27,6	17,2	17,2	10,3	1,7
3	10,3	17,2	17,2	6,9	5,2	8,6	19,0	15,5
4	13,8	15,5	17,2	19,0	15,5	10,3	6,9	1,7
5	48,3	20,7	8,6	8,6	5,2	5,2	1,7	3,4
6	1,7	10,3	5,2	5,2	13,8	24,1	17,2	22,4
7	6,9	1,7	6,9	5,2	12,1	19,0	13,8	34,5

депривации наркотика. Для этого из общей когорты был выделен 271 пациент (67% от всей исследуемой группы) с воздержанием от наркотика в пределах первых суток (от 0,5 часа до 24 часов). По времени воздержания от наркотика все пациенты были разделены на 4 группы (табл. 5).

В первую группу (группу № 1) вошли 83 человека (31%) с периодом воздержания от наркотиков от 0 до 6 часов. Во вторую группу (группу № 2) вошли 50 человек (19%) с периодом воздержания от 7 до 12 часов. В третью группу (группу № 3) вошли 80 человек (29%) с периодом воздержания от 13 до 18 часов. Последняя группа (группа № 4) состояла из 58 человек (21%) с периодом воздержания от 19 до 24 часов.

Как видно из данных, приведенных в табл. 6 — 9, выбор доминирующих цветов, оцениваемых как самые приятные и самые неприятные, в целом совпадают с тенденциями общей популяции наркоманов и свидетельствует о незрелости личностной predisпозиции, аморфной личностной структуры, эмоциональном дисбалансе. Однако на этом общем фоне наблюдаются заметные колебания частоты выбора доминирующих цветов, что отражает определенные изменения эмоционального состояния больных наркоманиями в различные временные отрезки депривации наркотиков.

Как видно из данных, приведенных в табл. 6, в первой группе (воздержание от наркотиков от 0 до 6 часов) в первой позиции наблюдается самое выраженное предпочтение цвета № 5. В этот период воздержания от наркотика в структуре эмоциональных переживаний проявляются идеализация, сентиментальность, повышенная восприимчивость, несколько дезорганизованная активность, ожидание помощи извне.

Во второй группе (воздержание от 7 до 12 часов) наблюдается тенденция к снижению уровня сензитивности, восприимчивости к внешним воздействиям, суетливости, но отмечается склонность к тому, чтобы «самим распоряжаться своей судьбой», не рассчитывая на постороннюю помощь.

В третьей группе (воздержание от 13 до 18 часов) наблюдается тенденция к апатии, безразличию, несколько уменьшается желание распоряжаться своей судьбой и принимать какие-либо решения.

В четвертой группе (воздержание от 19 до 24 часов) вновь отмечается повышение уровня сензитивности, впечатлительности, которое сочетается с нарастанием психической дезорганизации, с суетливостью, назойливостью, снижением претензий на самостоятельное решение личных проблем.

Психологический анализ первой и восьмой позиций цветов во всех четырех группах выявляет обратно пропорциональное соотношение, то есть чем выше удельный вес цвета № 5 в первой позиции, тем ниже процент выбора самого неприятного цве-

Сводная таблица исследования максимальной выраженности приоритета каждого цвета по всем исследуемым группам

Номер Цвета	Приоритетные цвета													
	Мужчины (n=361)		Женщины (n=44)		Дети (n=34)		Номер группы (n=271) в зависимости от времени воздержания от наркотиков							
							1		2		3		4	
							от 0 до 6 часов		7 — 12 часов		13 — 18 часов		19 — 24 часа	
	№ позиции	%	№ позиции	%	№ позиции	%	№ позиции	%	№ позиции	%	№ позиции	%	№ позиции	%
0	7	23,0	7	32,0	7	35,0	7	27,0	7	24,0	6	29,0	7	26,0
1	2	24,0	3	30,0	2 4	24,0	2	30,0	2	28,0	2	24,0	3	26,0
2	4	21,0	5	27,0	6	27,0	7	21,0	4	24,0	5	25,0	4	28,0
3	2 3	17,0	3	30,0	3	35,0	5	19,0	2	22,0	3	23,0	7	19,0
4	4	17,0	2	37,0	4	21,0	4	22,0	3 5	18,0	5	21,0	4	19,0
5	1	49,0	1	71,0	1	53,0	1	54,0	1	46,0	1	46,0	1	48,0
6	6	23,0	7	27,0	8	24,0	8	24,0	6	26,0	7	29,0	6	24,0
7	8	38,0	8	52,0	8	41,0	8	34,0	8	46,0	8	41,0	8	34,0

Таблица 11

Распределение выбора цветов по принципу пар в группах, распределенных по времени воздержания (n=271)

Группы по времени воздержания	Пары цветов							
	Первая пара		Вторая пара		Третья пара		Четвертая пара	
	пара	%	пара	%	пара	%	пара	%
Время воздержания от наркотиков от 0 до 6 часов (группа № 1)	1 — 5	12,0	5 — 1	23,0	6 — 7	7,0	0 — 7 2 — 0	13,0
Время воздержания от наркотиков от 7 до 12 часов (группа № 2)	3 — 1	10,0	5 — 1 5 — 3	16,0	0 — 6	10,0	0 — 7 6 — 7	16,0
Время воздержания от наркотиков от 13 до 18 часов (группа № 3)	1 — 5	10,0	5 — 1	18,0	2 — 0	13,0	6 — 7	21,0
Время воздержания от наркотиков от 19 до 24 часов (группа № 4)	4 — 5	10,0	5 — 1 5 — 3 5 — 4	12,0	2 — 6 2 — 7 6 — 7 7 — 6	7,0	0 — 7	12,0

та № 7 на восьмой позиции. Подобное соотношение может свидетельствовать, во-первых, о неустойчивости самооценки, нестабильности личностной структуры, во-вторых, о влиянии ведущего эмоционального фона, в данном случае сензитивности, восприимчивости, идеализации, на уровень текущих, наиболее актуальных по состоянию, личностных притязаний.

Таким образом, по результатам исследования методикой Люшера лиц с опийной наркоманией в период первых суток депривации наркотиков отмечена определенная динамика эмоционального состояния. Так, при воздержании от приема наркотика от 0 до 6 часов выявилась идеализация, восприимчивость, доверие, ожидание помощи извне. При воздержании от приема наркотиков от 7 до 12 часов отмечалось снижение уровня сензитивности, склонности к самодостаточности. При воздержании от приема наркотиков от 13 до 18 часов характерна тенденция к безволию, апатии, уменьшению желания принимать волевые решения. При воздержании от приема наркотиков от 19 до 24 часов вновь

повышается уровень сензитивности, что сочетается с появлением психической дезорганизации, суеверностью, податливостью, заинтересованностью в помощи.

В табл. 10 представлены данные по максимальной выраженности каждого цвета по позициям во всех исследуемых группах.

Как видно из данных, приведенных в табл. 10, максимальное предпочтение цвету № 0 отдали женщины и несовершеннолетние пациенты (32,0 и 35,0% соответственно), обе группы на позиции № 7. Данная ситуация отражает высокую, но дезорганизованную активность, суеверность, назойливость, поиски помощи извне.

Максимальное предпочтение цвету № 2 было отдано женщинами (позиция № 5), несовершеннолетними (позиция № 6) и в группе воздержавшихся от наркотиков от 19 до 24 часов (позиция № 4), что свидетельствует об ослаблении волевых функций, снижении уровня самостоятельности в принятии решений и о наличии оборонительных (самозащитных) тенденций.

В табл. 11 приведены данные по распределению выбора цветов в парах. Как видно из приведенных данных, статистически значимых вариантов распределения пар цветов в исследуемой группе не выявлено.

Обсуждение результатов исследования

При исследовании методикой Люшера лиц с опийной наркоманией в период депривации наркотиков выявляются признаки незрелой личностной предрасположенности, аморфной личностной структуры, слабости компенсаторной функции и психологической защиты. На первый план выступают эмоциональная нестабильность, дисбаланс и противоречивость эмоциональных переживаний, эмоционального напряжения с попытками самоконтроля. У лиц женского пола такие особенности, как чувствительность, мечтательность, склонность воспринимать мир через сензитивность, реактивность и суетливость, отличаются большей выраженностью.

Основные тенденции в выборе цветов в группе несовершеннолетних наркоманов совпадают с таковыми в общей популяции больных наркоманиями. Но при этом у них наблюдается более выраженная эмоциональная нестабильность. Для несовершеннолетних наркоманов характерна высокая, но дезорганизованная активность при наличии желания успокоиться, расслабиться, неустойчивость настроения; возможно нарушение социальных контактов, дезадаптация, острое переживание разочарования, ощущения личностной проблемы, которая мешает упрочить свое положение, импульсивность, явление раздражительной слабости.

У лиц с опийной наркоманией в период первых суток депривации наркотиков отмечена определенная динамика эмоционального состояния (идеализация, восприимчивость, доверие, ожидание помощи извне в первые шесть часов депривации, снижение уровня сензитивности, склонности к самодостаточности в период от шести до 12 часов депривации, появление признаков безволия, апатии, уменьшение желания принимать волевые решения в третью четверть суток депривации и повышение уровня сензитивности в сочетании с появлением психической дезорганизации, суетливостью, податливостью, заинтересованностью в помощи в последние часы первых суток депривации).

Большого внимания заслуживает факт выбора фиолетового (цвет № 5) цвета на первой позиции во всех исследуемых группах. Предпочтение этого цвета является показателем затрудненной адаптации через общее ослабление интегративной роли самосознания и больше других показателей ориентирован на высвобождение неосознанных аспектов человеческих переживаний. Крайне левое положение 5-го цвета свидетельствует о дезадаптивном состоянии, которое может быть связано с расшатыва-

нием адаптационного барьера в связи с длительным эмоциональным напряжением. У больных наркоманиями предпочтение фиолетового цвета можно расценить как снижение интегративной функции сознания вследствие наступившего личностного регресса при систематическом употреблении наркотика. Не исключено, что фиолетовый цвет в качестве показателя дезадаптивности можно использовать как маркер позитивных изменений во время лечения больного. Это предположение еще требует своего практического подтверждения.

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены определенные психологические особенности больных наркоманиями, заключающиеся в личностной незрелости, ранимости, сензитивности, субъективизме, недостаточности практицизма, общей эмоциональной нестабильности. Данные психологические особенности были выявлены во всех исследуемых группах, что свидетельствует о их независимости ни от пола, ни от возраста, ни от времени воздержания от наркотиков.

Вышеназванные психологические особенности больных наркоманией важны не сами по себе. Они могут быть и должны быть использованы врачом психиатром-наркологом для оптимизации работы с больным во время консультативного приема. Зная о таких психологических особенностях, как личностная незрелость, ранимость, сензитивность, субъективизм, недостаточность практицизма, общая эмоциональная нестабильность, врач может построить свою терапевтическую беседу таким образом, что пациент из вечного оппонента врача может перейти в его активные помощники, помогая ему выстраивать мотивационную структуру для решения вопросов, связанных с отказом от наркотиков и формирования установок на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. — М: «Имидж». — 1994. — 216 с.
2. Альтшулер В.Б., Пузенко В.А., Соколова Е.П. Психопатологические расстройства у больных наркоманиями и токсикоманиями в период становления ремиссии и их лечение в стационаре: Методические рекомендации. — М., 1989. — С. 1 — 15.
3. Букановская Т.И. Эмоциональное переживание и психологическая защита в структуре синдрома зависимости у больных опийной наркоманией. // Вопросы наркологии. — 1992. — № 3 — 4. — С. 157 — 163.
4. Букановская Т.И. Анализ структуры личности и новые подходы к психотерапевтической работе с больными опийной наркоманией. // Вопросы наркологии. — 1999. — № 4. — С. 46 — 49.
5. Былкина Н.Д. // Вестник Московского уни-

верситета. — Сер. 14, — Психология. — М., 1995. — № 1.

6. Винникова М.А. Клинико-диагностические критерии патологического влечения к наркотику // Вопросы наркологии. — 2001. — № 2. — С. 20 — 27.

7. Геняйло С.П. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 2. — С. 42 — 47.

8. Елшанский С.П. Психосемантические методы исследования внутреннего опыта больных наркоманией (сообщение 1). // Вопросы наркологии. — 2000. — № 1. — С. 75 — 78.

9. Керими Н.Б., Генефико Н.П., Непесова А.А., Мамедова О.Р., Ладыгина Л.С. Принципы мотивационного терапевтического вмешательства при опийной наркомании // Вопросы наркологии. — 1996. — № 3. — С. 22 — 38.

10. Люшер М. Цвет вашего характера. — Вече, АСТ. — Москва, 1996.

11. Мельников В.Ф., Никифорова О.В. Психологическая лаборатория в наркологической клинике: опыт, проблемы. // Вопросы наркологии. — 1997. — № 1. — С. 77 — 81.

12. Николаева В.В. // Телесность человека: междисциплинарные исследования. — М.: МГУ. — 1993. — С. 84 — 93.

13. Руденко В.Е. Цвет — эмоции — личность (Диагностика психических состояний в норме и патологии). — Л.: Медицина, 1980.

14. Сиволап Ю.П., Савченков В.А., Савельева С.В., Чиченков Т.О., Калуджерович Л.В. Ипохондрические расстройства в клинике опийной наркомании // Вопросы наркологии. — 2000. — № 3. — С. 37 — 44.

15. Собчик Л.Н. Методы психологической диагностики. — М.: Медицинский научный центр психиатрии и пограничных состояний, 1988.

16. Соколова Е.Т. Проективные методы исследования личности. — М., 1980.

17. Соловьева В.М., Логинова С.В. // Сб. Патогенез, клиника, терапия алкоголизма и алкогольных психозов. — М., 1986. — С. 149 — 152.

18. Табеева Д.М., Вандыш В.В., Табеев И.Ф. Особенности эмоционально-личностных нарушений в различные периоды абстиненции у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. — 1996. — № 4. — С. 68 — 73.

19. Тхостов А.Ш. Интрацепция в структуре внутренней картины болезни. Дисс... докт. психол. наук. — М. — 1991. — 240 с.

20. Эткинд А.М. Цветовой тест отношений и его применение в исследовании больных неврозами // Социально-психологические исследования в психоневрологии: НИИ психоневрологии. — Л., 1980. — С. 110 — 114.

21. Freeman F.S. Theory and practice of psychological testing. — New Delhi, 1971.

22. Lusher M. Die Farbwaht als psychosomatischer test. Dtsch. Med. Journal, № 11, v. 12, 1961.

23. Lusher M. The Lusher color test. — London, 1970.

24. Miller W.R., Rollnick S. Motivational Interviewing (Preparing People to Change Addictive Behaviors). — Guilford Press, New-York — London. — 1992. — P. 12 — 187.

25. Pedinielli J.-L. Psychosomatique et Alexitimie. — Paris, 1993.

26. Prochaska J.O., DiClemente C.C., Norcross J. // In: Search of How People to Change (Application to Addictive Behaviors). American Psychologist. — 1992. — № 9. — P. 1102 — 1113.

27. Scott J. The Lusher color test. — New-York, 1978.

Spector S.I., Bogdanov S.I., Sencov V.G. **PSYCHOLOGICAL PORTRAIT SICK WITH DEPENDENCY FROM OPIUM**

This report was developed by Ural State Medical Academy (Chief — professor Kutepov S.M.), Institute Medicine Cell Technology (Chief — Spector S. I.) and Sverdlovsk Region Clinics Psychoneurology Hospital for Veterans of Wars (Chief — Bashkov V.S.).

In work are presented results of the psychological study 417 sick with dependency from opium with using the Color Test (Lyusher).

А.Н. Старков, Н.Л. Кузнецова, И.А. Погосян

КРИТЕРИИ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРА И ГОЛЕНИ ОПЕРИРОВАННЫХ СОВРЕМЕННЫМИ МЕТОДАМИ

МУ ЦГБ № 23, г. Екатеринбург

В настоящее время в лечении больных, подлежащих оперативному вмешательству, с переломами диафизов костей нижней конечности используются различные методы фиксации [3]. При этом могут быть использованы внеочаговый чрезкостный компрессионно-дистракционный остеосинтез, наkostный остеосинтез, интрамедуллярный остеосинтез и их варианты. Остеосинтез может быть выполнен, как открыто, так и закрыто. Дискутируется вопрос о необходимости дополнительной внешней фиксации [1]. По данным литературы, нет единого мнения в выборе метода лечения диафизарных переломов, в связи с отсутствием достоверных критериев оценки стабильности остеосинтеза [2]. В связи с чем данная задача является актуальной. На сегодняшний день в известной литературе мы не встретили указаний или ссылок на использование стабиллометрии для выбора метода фиксации.

Цель исследования: внедрение метода для объективизации вариантов остеосинтеза стабиллографии и статокинезиометрии при диафизарных переломах костей нижней конечности.

Данное исследование является результатом лечения 227 больных с изолированными, множественными и сочетанными переломами диафизов костей нижних конечностей на базе травматологического отделения МУ ЦГБ № 23 города Екатеринбурга за 2005 год. Переломы бедра выявлены у 56 человек (24,7%), переломы голени у 171 (75,3%). Большинство больных 158 (74,4%) оперированы, 69 пациентов (30,4%) лечились консервативно. Из них у 33 (19,5%) больных с открытыми или оскольчатыми переломами использован внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез, у 52 (31%) — наkostный, у 17 (10,0%) больных — интрамедуллярный остеосинтез, и у 56 (33%) — закрытый блокируемый интрамедуллярный остеосинтез.

Клиническое исследование включило 95 пациентов, в лечении которых использованы интрамедуллярный или наkostный методы фиксации, мужчин было 70, женщин — 25. Возраст составил от 16 до 45 лет. В исследование включались больные обоих полов без сочетанных повреждений с закрытыми диафизарными переломами костей нижних конечностей, которые распределены в четыре группы сравнения по виду оперативного лечения и уровню перелома. Показания и тактика оперативного лечения в контрольной и исследуемой группах были одинаковы. Группу исследования

составили 56 пациентов, оперированных с использованием блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза, вторую (сравнения) — 39 пациентов клиники, которым проводилось лечение, заложенное в медико-экономические стандарты (наkostный остеосинтез пластиной, интрамедуллярный остеосинтез). Исследуемые группы больных были идентичны по возрасту, полу, характеру перелома. Особенности оперативного лечения больных 1 группы (osteосинтез выполнялся закрыто блокируемыми стержнями) явилась малая операционная травма. Оперативное лечение больных 2 группы проводилось экстрамедуллярно пластинами с ограниченным контактом.

В послеоперационном периоде больные тестировались трехкратно: в срок 1,5; 6, 12 месяцев. Сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения переломов диафиза костей нижних конечностей на этапах исследования при использовании различных способов остеосинтеза по методике ЦИТО не установил достоверных межгрупповых отличий. Во всех случаях результат в баллах был выше индекса 3,5, то есть расценен как хороший, что позволяет характеризовать сращение перелома и наличие осложнений, однако не дает возможности целенаправленно выбрать рациональный метод хирургического лечения и решить вопрос о необходимости внешней фиксации отломков у больных с переломами диафизов костей нижних конечностей.

Для решения вопроса объективизации метода фиксации переломов диафизов костей нижних конечностей нами применена стабиллометрия. В процессе изучения статокинетических расстройств в период сращения перелома нас интересовало, существуют ли различия в опорности оперированной конечности у больных групп сравнения в различные периоды лечения. Наряду с этим представлял интерес вопрос о сроках восстановления опорности конечности при использовании различных оперативных методов. Для установления особенностей восстановительного периода при открытом и закрытом остеосинтезе исследование выполнялось с учетом этого показателя.

С целью объективной оценки таких функций опорно-двигательной системы как устойчивость стояния и рациональное распределение веса тела на нижние конечности проводилось биомеханическое исследование с использованием компьютерного комплекса «МБН Биомеханика» с программным обеспечением,

Таблица 1

Сводная таблица по стабилотрии в срок 1,5 мес. после операции

Показатели	Группы сравнения			
	1, n=56		11, n=39	
	Количество пациентов у которых показатели превысили норму, %			
	Осн. стойка	Тест Ромберга	Осн. стойка	Тест Ромберга
S (см²)	17,5	42,5	86,21	89,66
Max F (мм)	0	0	3,45	24,05
Max S (мм)	27,5	42,5	79,3	82,8
60% ЭФ	50	32,5	89.65	72,4
60% ЭС	0	0	0	0

* — достоверные отличия между 1 и 2 группами, $p < 0,05$.

включающим в себя компьютерные стабилотрию и статокнезиометрию.

Данные виды компьютерного исследования были предназначены для диагностики статических нарушений опорно-двигательной системы и оценки эффективности различных лечебных и реабилитационных мероприятий, в том числе и оперативного лечения переломов. Метод основан на синтезе технологий раздельной и общей стабильности и биологической обратной связи. В режиме биомеханического исследования метод обеспечивал определение математического ожидания и дисперсии статистических характеристик асимметрии распределения нагрузки на нижние конечности в статике. При проведении компьютерно-стабильностного исследования создавалось представление о временных и частотных характеристиках колебаний тела. Для получения всего возможного спектра колебаний при меньшем объеме вычислений были разработаны специальные алгоритмы, использующиеся в компьютерной системе обработки информации, поступающей с датчика — платформы, на которой находился пациент в период проведения исследования. Он устанавливался на платформе таким образом, что межлодыжечная линия находилась на оси F (фронтальная ось). Ось S (сагиттальная ось) проходила точно посередине расстояния между стопами, которое постоянно во всех исследованиях. Было проведено исследование положения общего центра давления в основной стойке с измерением его проекции в сагиттальной и фронтальной плоскостях, а также девиацией его около этого положения в тех же плоскостях. Смещение общего центра масс тела во фронтальной плоскости определялось коэффициентом асимметрии во фронтальной плоскости (КАФП). КАФП вычислялся как отношение длин плеч рычага, заданного на стабильнограмме тремя точками: весом тела, распределяющимся на левую и правую стопы, общим центром масс тела. Для оценки смещения общего центра масс тела в сагиттальной плоскости использовался коэффициент асимметрии в сагиттальной плоскости (КАСП), который вычислялся как отношение нагрузки на передние отделы стоп по отношению к задним. В норме КАСП равен 2. Эти

два коэффициента отражали проекцию общего центра масс тела на горизонтальную плоскость.

Всю информацию, содержащуюся в амплитудных спектрах, использовать сложно, поэтому были учтены интегральные показатели. В каждом из двух тестов, основной стойке и пробе Ромберга, учитывались 5 наиболее информативных интегральных показателей: площадь девиации центра масс, амплитуда колебаний во фронтальной и сагиттальной плоскостях, показатель 60% энергии спектра колебаний во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

Результаты стабильнограмм в срок 1,5 месяца после оперативного лечения отражены в табл. 1.

В срок 1,5 месяца после оперативного лечения во всех группах больных имело место превышение нормальных показателей площади девиации центра масс, амплитуды колебаний в сагиттальной плоскости, 60% энергии спектра колебаний во фронтальной составляющей; превышение тем более выражено, чем большим был объем хирургического вмешательства. В свою очередь выраженность нарушения показателей стабильнограммы соответствовала срокам восстановления опорности нижней конечности у представителей клинических групп: $36,4 \pm 2,4$ суток после оперативного лечения в I группе (закрытый блокируемый остеосинтез), $61,4 \pm 3,6$ суток во II группе.

В срок 6 месяцев после оперативного лечения достоверные межгрупповые различия были выявлены лишь по одному признаку, что указывает на общее сближение показателей, в то же время наибольшие числовые значения по трем из них наблюдались в контрольной группе; вместе с тем незначительное превышение нормальных показателей имело место и в исследуемой группе и ее подгруппах, несмотря на значительный срок — 6 месяцев. Мы связываем эти отклонения с недавней операцией удаления фиксаторов, а преобладание их во II группе обусловлено значительным по величине операционным доступом и, как следствие, более продолжительным восстановительным периодом. В срок 12 месяцев после оперативного лечения стабильностные показатели у представителей разных клинических групп не превышали норму, достоверно не различались между собой, что коррелировало с полным восстановлением опороспособности конечности в обеих группах.

Предоперационный койко-день у больных двух групп идентичен. Сроки пребывания в стационаре в I группе ($12,1 \pm 0,8$ койко-дня) были почти в 1,5 раза короче, чем во II ($17,8 \pm 1,1$), за счет короткого послеоперационного периода, связанного с более ранней компенсацией периферического кровообращения, это подтверждается данными реовазограмм. Ходьбу с дозированной нагрузкой на больную конечность пациенты I группы начинали в более ранние сроки (с 1 — 7 суток), по сравнению со II ($34,8 \pm 3,2$ суток), так же как и ходьбу с полной нагрузкой — $16,8 \pm 2,5$ и $61,4 \pm 3,6$ суток, соответственно.

Сопоставление клинико-статистического материала с данными стабилметрического обследования установило наличие корреляции между ними, что позволило рассматривать стабилметрию как самостоятельный способ выбора рационального метода хирургического лечения и решения вопроса о необходимости внешней фиксации отломков диафизов костей нижних конечностей при различных вариантах лечения.

В позднем восстановительном периоде функциональные результаты обоих методов сопоставимы, отличия связаны с отсутствием косметических дефектов при использовании малоинвазивной технологии. Таким образом, блокируемый интрамедуллярный остеосинтез без обнажения линии перелома может быть рекомендован как метод выбора при лечении закрытых диафизарных переломов костей нижних конечностей. Он позволяет сократить пребывание в стационаре и длительность амбулаторного лечения в 1,5 раза, улучшить функциональные и косметические результаты в послеоперационном периоде, повысить экономическую эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Н.Л. Опыт применения наkostного малоинвазивного остеосинтеза /Н.Л. Анкин, Л.Н. Анкин// VIII Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье». С.-Петербург, 24 — 28 ноября 2003: Материалы конгресса. С.-Петербург, 2003 — С. 64 — 65.

2. Белянин О.Л. Стабилметрия как метод оценки функционального состояния опорно-двигательной системы /О.Л. Белянин// VIII Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье». С.-Петербург, 24 — 28 ноября 2003: Материалы конгресса. СПб., 2003 — С. 7 — 8.

3. Бойков В.П. Современная технология лечения диафизарных переломов нижних конечностей /В.П. Бойков, С.А. Караулов, Г.А. Иванов// VII съезд травматологов-ортопедов России. Новосибирск, 18 — 20 сентября 2002: Материалы съезда. Новосибирск, 2002. Т. 2. — С. 31 — 32.

Starkov A.N., Kuznetsova H.L., Pogosjan I.A.

CRITERIA COMPUTER

STABILOGRAPHY FOR DEFINITION OF STABILITY OF DIAPHYSIS CRISES OF THE HIP AND SHIN OPERATE WITH MODERN METHODS

The purpose of research: the method for objectiveseation variants of an osteosynthesis stabilography Is introduced at diaphysis crises of bones of the bottom finiteness.

The given research grows out treatments of 227 patients with isolated, plural and combined crises diaphysis bones of the bottom finitenesses on the basis of traumatologic

branch the central city hospital № 23 cities of Ekaterinburg for 2004 — 2005y. Crises of a hip are revealed at 56 person (24,7%), crises of a shin at 171 (75,3%). The majority sick 158 (74,4%) operate, 69 patients (30,4%) were treated conservatively. From them at 33 (19,5%) patients with open or splintered crises it is used extrafocal osteosynthesis an osteosynthesis, at 52 (31%) — extramedullary osteosynthesis, at 17 (10,0%) patients closed intramedullary osteosynthesis, and at 56 (33%) closed blockade closed intramedullary osteosynthesis.

In time 1,5 months after operative treatment in all groups of patients took place excess of normal parameters of the area of deviation of the center of weights, amplitudes of fluctuations in sagittalis planes, 60% of energy of a spectrum of fluctuations in a face — to — face component; excess is especially expressed, than the volume of surgical intervention was big. In turn, expressiveness of infringement of parameters stabilography corresponded{met} to terms of restoration support ability to the bottom finiteness at representatives of clinical groups: $36,4 \pm 2,4$ day after operative treatment in I to group (closed blockade osteosynthesis), $61,4 \pm 3,6$ day in II group.

In time 6 months after operative treatment authentic intergroup distinctions have been revealed only to one attribute that specifies the general{common} rapprochement of parameters, at the same time the greatest numerical values on three of them observed in control group; at the same time insignificant excess of normal parameters took place and in researched group and its{her} subgroups, despite of significant term — 6 months. We connect these deviations{rejections} with recent operation of removal{distance} of clamps{fixing agents}, and their prevalence in II group are caused significant on size by operational access and, as consequence{investigation}, more long regenerative period. In time 12 months after operative treatment stabilography parameters at representatives of different clinical groups did not exceed norm, authentically did not differ among themselves, that correlated with full restoration support ability finitenesses in both groups.

Preoperative bed — day at sick two groups is identical. Terms of stay in a hospital in 1 group ($12,1 \pm$) almost in 1,5 times were shorter than 0,8 bed — days, than in II ($17,8 \pm 1,1$), due to the short postoperative period connected to earlier indemnification of peripheral blood circulation, it proves to be true the data rheovasography. Walking with dosed out loading on sick finiteness patients of 1 group began in earlier terms (with 1 — 7 day), in comparison with II ($34,8 \pm 3,2$ day), as well as walking with full loading — $16,8 \pm 2,5$ and $61,4 \pm 3,6$ day, accordingly.

Comparison of a clinic — statistical material to the data stabilography inspections has established presence of correlation between them, that has allowed to consider{examine} stabilography as an independent way of a choice of a rational method of surgical treatment and the decision of a question on necessity of external fixing fragments diaphysis bones of the bottom finitenesses at various variants of treatment.

Г.А. Цаур^{1,2}, Е.Р. Семенихина^{1,2}, Л.И. Савельев^{1,2,3}, Е.В. Шориков^{1,2}, Л.Г. Фечина^{1,2}

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНА MLL У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ Центр детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1, г. Екатеринбург² ГУЗ Центр организации специализированных видов медицинской помощи институт медицинских клеточных технологий, ³ Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Введение

Острый лейкоз (ОЛ) у детей раннего возраста характеризуется целым рядом клинических и биологических особенностей, в том числе: инициальным гиперлейкоцитозом, большой экстрамедуллярной массой опухоли, поражением ЦНС, преобладанием раннего В-клеточного фенотипа с коэкспрессией миелоидных маркеров (CD15, CD65 и ряда других), наличием характерных аномалий длинного плеча хромосомы 11 и/или наличием перестроек с участием гена MLL. Течение заболевания крайне агрессивно, высока частота развития очень ранних изолированных костномозговых рецидивов, что часто приводит к летальным исходам [1, 2].

Ген MLL, также называемый ALL-1, HRX, HTRX, располагается на 11 хромосоме в регионе 11q23. Он был выделен и описан путем клонирования этого региона. Впервые связь данного гена с развитием лейкозов, а также его участие в транслокациях t(4;11)(q21;q23), t(9;11)(q22;q23) и t(11;19)(q23;p13) была описана более 15 лет назад [3, 4, 5]. Несмотря на то, что среди перестроек гена MLL встречаются и внутренние tandemные повторы, все же наиболее частым генетическим событием, в которое вовлекается данный ген, являются транслокации с его участием. На сегодняшний день описано около 50 генов-партнеров, которые, соединяясь с геном MLL, образуют химерные (fusion) гены [6], и число таких генов-партнеров все увеличивается (табл. 1). Во взаимодействие с геном MLL вовлекаются гены, расположенные практически на всех хромосомах человека. Все из описанных в таблице химерных генов располагаются внутри рамки считывания, то есть с них синтезируются функционально активные белки с новыми, не характерными для нормальной клетки, свойствами [6, 7].

Перестройки гена MLL выявляются не только у младенцев с ОЛ, они также встречаются у детей и взрослых с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), ОЛЛ, миелодиспластическим синдромом (МДС), но наиболее часто и с наиболее драматическими последствиями они обнаруживаются у детей раннего возраста [1]. Однако влияние перестроек

гена MLL на исходы ОЛ различно у детей и взрослых. Одной из причин, объясняющей эти различия, может быть то, что точки разрыва в гене MLL различны для лейкоза de novo у взрослых и лейкоза у детей раннего возраста. В первом случае точки разрывов расположены в 7 и 8 экзоне гена MLL, а для лейкозов детей первого года жизни, как и для вторичных лейкозов, более характерны разрывы в 10 и 11 экзонах. [8]. Возможно, именно поэтому найдено много схожих черт в механизмах развития ОЛ у детей раннего возраста и вторичных лейкозов. И в том, и в другом случае большое значение уделяется механизмам блокирования топоизомеразы-II и нарушению апоптоза [9, 10]. Поэтому ряд исследователей высказали предположение о том, что одним из возможных пусковых моментов развития ОЛ, ассоциированного с перестройками гена MLL, является воздействие на плод in utero агентов, обладающих свойством ингибировать активность топоизомеразы-II. Таковыми могут являться лекарственные вещества, продукты питания, в частности флавоноиды [11] или различные факторы внешней среды [12].

Еще одним фактором, подтверждающим врожденный характер лейкоза, ассоциированного с перестройками гена MLL, служит исследование, проведенное у сингенных близнецов с ОЛ, а также ретроспективное исследование сухих пятен (dry spot), взятых при рождении, у пациентов, у которых ОЛЛ развился в возрасте 5,6 и 24 месяцев [13]. Анализ перестроек гена MLL у близнецов показал, что эти генетические изменения имеют общую клональность, то есть происходят из одной клетки [14].

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что примерно в 70 — 75% случаев ОЛ у детей раннего возраста обнаруживаются перестройки гена MLL [15, 16], а наиболее частой генетической аномалией является транслокация t(4;11) MLL-AF4, реже встречаются транслокации t(11;19) MLL-ENL, t(11;19) MLL-ELL, t(9;11) MLL-AF9. Остальные варианты перестроек гена MLL выявляются еще реже. Наличие транслокации t(4;11)(q21;q23) связано с наиболее неблагоприятным прогнозом. Она

Функции ряда генов-партнеров MLL (цит. по [8] с изм.)

Название гена	Локус	Функция	Локализация белка в клетке
Частые гены-партнеры гена MLL			
AF4	4q21	Активатор транскрипции	Ядро
AF6	6q27	Поддержание межклеточных связей и полярности клетки	Цитоплазма
AF9	9p22	Фактор транскрипции	Ядро
AF10	10p12	Фактор транскрипции	Ядро
ELL	19p13.1	Фактор элонгации транскрипции РНК-полимеразы II	Ядро
ENL	19p13.3	Активатор транскрипции	Ядро
Более редкие гены-партнеры гена MLL			
AFX	Xq13	Фактор транскрипции	Ядро
Septin6	Xq22	Белок семейства септинов	Цитоплазма
AF1p	1p32	Регуляция эндоцитоза	Ядро, Цитоплазма
AF1q	1q21	НД*	НД
LAF4	2q11	Активатор транскрипции	Ядро
AF3p21	3p21	Не известна	Не известно
GMPS	3q25	Гуанозин монофосфат синтетаза	Цитоплазма
LPP	3q28	Регуляция клеточного движения и фокальной адгезии	Ядро, Цитоплазма
AF5q31	5q31	Активатор транскрипции	Ядро
GRAF	5q31	Негативный регулятор гена RhoA	Цитоплазма
FKHRL1	6q21	Фактор транскрипции	Ядро
AF9q34	9q34	Белок, активирующий систему ГТФ-азу в системе RAS	Цитоплазма
FBP17	9q34	НД	НД
ABI1	10p11/2	Регуляция эндоцитоза и клеточного движения	Цитоплазма
CALM	11q14-q21	Регуляция эндоцитоза, сборка клатринового покрова плазматической мембраны	Ядро, Цитоплазма
LARG	11q23.3	Белок, активирующий систему ГТФ-азу в системе Rho	Цитоплазма
CBL	11q23.3	Негативный регулятор рецептора тирозин киназ	Цитоплазма
GAS7	17p13	Структурный белок перекрещивающихся актиновых филаментов	Цитоплазма
AF17	17q21	Фактор транскрипции, активирующийся β -катенином	Ядро
EEN	19p13.3	Регуляция эндоцитоза	Цитоплазма
hCDCrel	22q11	Белок семейства септинов	Цитоплазма
P300	22q13	Коактиватор транскрипции, ацетилаза гистоновых белков	Ядро

* НД — достоверные данные отсутствуют.

ассоциирована с pro-B-ALL фенотипом бластных клеток (CD79a+ (цит), CD19+, CD10-, CD24-) и с ко-экспрессией миелоидных антигенов (CD15 и CD65), а также антигена NG2. Показано, что отсутствие экспрессии CD 10, экспрессия миелоидных маркеров, а также перестройки гена MLL связаны между собой [17, 18]. Также выявлено, что чем меньше возраст ребенка с ОЛ, тем более часто у него выявляются перестройки гена MLL. Если ОЛ развился у ребенка в возрасте 0 — 6 месяцев, то перестройки гена MLL выявляются в 78% случаев, в 6 — 12 месяцев — в 64% случаев, а у детей от 1 года до 1,5 года — только в 36% [5].

Основной задачей современного этапа терапии лейкозов, в том числе и лейкозов у детей первого года жизни, ассоциированных с перестройками гена MLL, является не только достижение клинико-гематологической ремиссии, но и максимально полная редукция опухолевого клона, то есть молекулярная ремиссия. С этой целью нами разработан новый протокол лечения детей первого года жизни

MLL-Baby, в основе которого лежит использование, совместно с программной химиотерапией, полной транс-ретиноевой кислоты (ATRA) в качестве дифференцировочного агента, благодаря которому происходит созревание бластных клеток и их трансформация в нормальные клетки миелопоэза.

Одним из ключевых моментов в данном протоколе является обнаружение перестроек гена MLL. Первичный молекулярно-генетический скрининг на перестройки гена MLL рекомендуется проводить любым способом. Обязательно определение транслокаций t(4;11) MLL-AF4, t(11;19) MLL-ENL, t(11;19) MLL-ELL, t(9;11) MLL-AF9 и t(6;11) MLL-AF6. Исследование любых других перестроек гена MLL не является обязательным, но желательно. Наиболее предпочтительным для первичной оценки перестроек гена MLL является использование набора «Hemavision» (DNA Technology A/S, Дания). Данный набор создан на основе классической работы Niels Pallisgaard et al. [19] и представляет собой мультиплексную ПЦР, в ходе которой происходит

Хромосомные aberrации с вовлечением гена MLL, детектируемые набором «Hemavision»

Хромосомная aberrация	Вовлекаемые гены	Химерный ген
t(1;11)(p32;q23)	MLL (11q23) и AF-1p (1p32)	MLL-AF1p
t(1;11)(q21;q23)	MLL (11q23) и AF1q (1q21)	MLL-AF1q
t(4;11)(q21;q23)	MLL (11q23) и AF4 (4q21)	MLL-AF4
t(6;11)(q27;q23)	MLL (11q23) и AF6 (6q27)	MLL-AF6
t(9;11)(q22;q23)	MLL (11q23) и AF9 (9q22)	MLL-AF9
t(10;11)(p12;q23)	MLL (11q23) и AF10 (10p12)	MLL-AF10
t(11;17)(q23;q21)	ML L(11q23) и AF17 (17q21)	MLL-AF17
t(11;19)(q23;p13.3)	MLL (11q23) и ENL (19p13.3)	MLL-ENL
t(11;19)(q23;p13.1)	MLL (11q23) и ELL (19p13.1)	MLL-ELL
t(X;11)(q13;q23)	MLL (11q23) и AFX1 (X;q13)	MLL-AFX1

одновременная детекция 28 основных химерных генов. Из перестроек гена MLL набором «Hemavision» возможно определять 10 наиболее частых (табл. 2), а также все прогностически значимые транслокации, характерные для ОЛЛ, ОМЛ и МДС.

Для этого параллельно ставятся 8 ПЦР-реакций, в каждой из которых одновременно выявляются от 4 до 6 химерных генов. С целью повышения специфичности и снижения риска получения ложно-положительных результатов все ПЦР проводятся в 2 последовательные стадии (т.н. гнездная ПЦР), а часть исследуемых химерных генов продублирована в разных ПЦР-реакциях. После получения положительного результата в одной или нескольких ПЦР-реакциях, которые соответствуют одному из химерных генов, проводится подтверждающая ПЦР, в ходе которой химерные гены исследуются по отдельности.

Однако качественная ПЦР по типу «да»/«нет» не в состоянии дать полноценный ответ на вопрос, насколько снизилась экспрессия химерного гена в ходе лечения. Состояние, при котором уровень бластных клеток ниже 5%, но опухолевый клон определяется другими (более чувствительными) методами, получило название «минимальная резидуальная болезнь» (МРБ). Его синонимом является термин «минимальная остаточная болезнь» (МОБ). Данный показатель является наиболее важным и служит критерием прогноза. Все современные протоколы терапии, такие как TOTAL XV, ALL-REZ 2002, INTERFANT, ориентированы на уровень МРБ как важнейший прогностический фактор успеха терапии.

Основным методом мониторинга МРБ при наличии перестроек гена MLL является количественная ПЦР в реальном времени для определения уровня экспрессии химерного гена. Наиболее частым технологическим вариантом количественной ПЦР в реальном времени для выявления химерных генов является методика TaqMan, основанная на 5' экзонуклеазной активности Taq-полимеразы. Для этого в реакционную смесь добавляют ДНК-зонды, в состав которых входит флуоресцентная метка в 5'-положении, а также гаситель флуоресценции и

фосфатная группа в 3'-положении. Пробы комплементарны участку амплифицируемой области. В обычных условиях гаситель поглощает испускаемое флуоресцентной меткой излучение, а фосфатная группа в 3'-положении блокирует Taq-полимеразу. В ходе ПЦР во время присоединения (отжига) праймеров происходит присоединение ДНК-зонда к комплементарной цепи ДНК. Чем больше продуктов амплификации образуется в ходе ПЦР, тем больше молекул зонда свяжется с ними. Во время стадии элонгации Taq-полимеразы синтезирует комплементарную цепь ДНК и при достижении зонда начинает его расщеплять благодаря наличию 5'-экзонуклеазной активности. В результате флуоресцентная метка отделяется от гасителя, и ее свечение может быть детектировано. Увеличение флуоресценции будет прямо пропорционально количеству наработанного ПЦР-продукта.

Поскольку невозможно стандартизовать этапы взятия материала (костный мозг, периферическая кровь), вследствие разного объема, разной исходной клеточности, разной эффективности реакции обратной транскрипции, то конечный результат количественной ПЦР в реальном времени выдают не в абсолютных значениях экспрессии химерного гена, а в виде нормализованного числа копий (НЧК), то есть отношения экспрессии конкретного химерного гена к гену домашнего хозяйства (housekeeping genes). Для перестроек гена MLL в качестве такого гена сравнения наиболее часто используют ген ABL, расположенный на 9 хромосоме в регионе 9q34 или ген $\beta 2$ -микроглобулина, который находится на 15 хромосоме на границе 2-х регионов 15q21-15q22.

Ниже представлена информативность использования количественной ПЦР в реальном времени в качестве метода первичной диагностики и мониторинга МРБ у пациента с MLL-положительным ОЛ на ветви высокого риска протокола MLL-Baby с ATRA. Диагноз подтвержден данными цитологического исследования костного мозга, проточной цитометрии, цитогенетического анализа и ПЦР. Письменное информированное согласие родителей на диагностические процедуры и лечение получено.

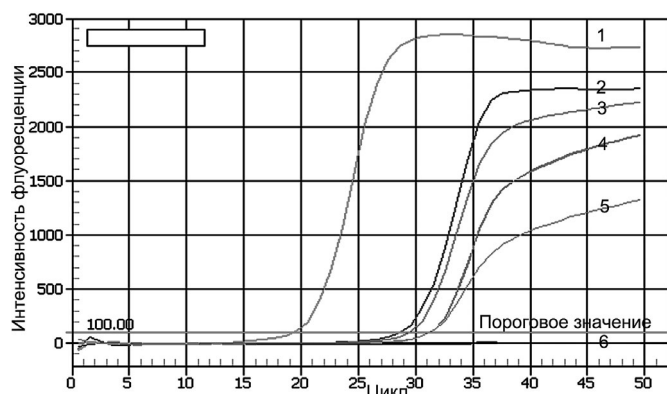


Рис. 1. Кривые амплификации химерного гена MLL-AF4 у пациента с ОЛ в ходе терапии по протоколу MLL-baby: 1 — 1-й день индукционной терапии; 2 — 15-й день индукционной терапии; 3 — 36-й день индукционной фазы; 4 — 43-й день лечения (после 1-го курса ATRA); 5 — 1-й день блока HR 3(3); 6 — 1-й день II протокола HRG

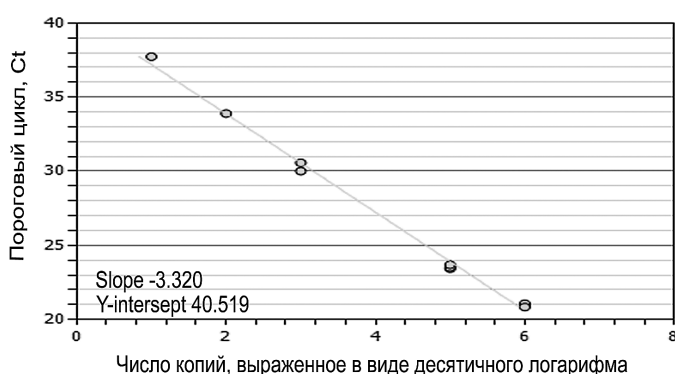


Рис. 2. Стандартная кривая, полученная при амплификации 5 разведений плазмид, несущих химерный ген MLL-AF4 (101, 102, 103, 105, 106 копий/мкл)

Материалы и методы

Лейкоциты и бластные клетки выделяли из костного мозга путем лизиса в 0,84% растворе хлорида аммония, после чего проводили подсчет ядросодержащих клеток на гематологическом анализаторе KX-21 (Sysmex, Япония). В работу брали 5×10^6 ядерных клеток. Для выделения РНК использовали TRIreagent BD (Sigma-Aldrich, Германия) в количестве 1 мл. Полученную РНК обрабатывали ДНК-азой I (Fermentas, Латвия) согласно инструкции производителя. Для проведения реакции обратной транскрипции использовали протокол Eurore against cancer [16] с небольшими изменениями. Всю полученную РНК переводили в кДНК в ходе реакции обратной транскрипции, которая проходила при 37°C в течение 60 минут с использованием MML-V обратной транскриптазы (Promega, Германия) и случайных наномеров (Синтол, Россия). На первом этапе проводили качественное обнаружение перестроек гена MLL с детекцией в агарозном геле согласно ранее опубликованным протоколам [20] затем — количественную ПЦР в реальном времени

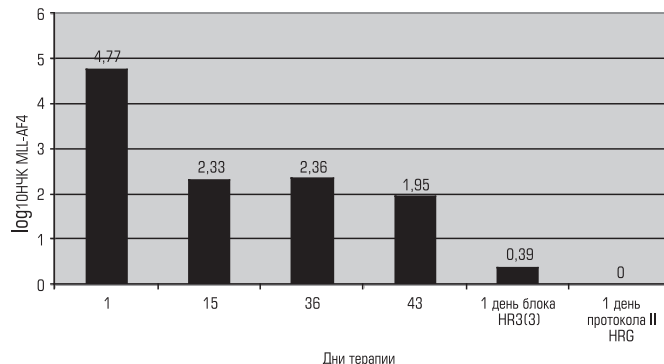


Рис. 3. Динамика снижения нормализованного числа копий (НЧК) химерного гена MLL-AF4, которая представлена в виде десятичного логарифма отношения уровня экспрессии MLL-AF4 и гена $\beta 2m$

для выявления уровня экспрессии MLL-AF4. ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе Icycler IQ5 (Bio-Rad, США) по протоколу Biomed 2 [21] с использованием ДияТак-полимеразы (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Количественный анализ проведен с использованием в качестве стандартов плазмид, несущих фрагмент химерного гена MLL-AF4 в количестве 10^1 , 10^2 , 10^3 , 10^5 , 10^6 копий/мкл (ГеноТехнология, Россия). В качестве контроля использовались плазмиды, несущие ген $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2m$), в количестве 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^6 копий/мкл (ГеноТехнология, Россия). Оценивали НЧК, полученное путем деления уровня экспрессии MLL-AF4 к экспрессии $\beta 2$ -микроглобулина. Для удобства интерпретации полученную величину умножали на 107. Для исключения случайной ошибки пробы пациента и контроля ставили в триплетах.

Количественная ПЦР в реальном времени проведена в следующие временные интервалы: момент постановки диагноза (день 1), 15 и 36 день индукционной терапии, 43 день (1 день блока высокого риска HR 1(1)), 1 день блока высокого риска HR 3(3), а также 1-й день II протокола группы высокого риска (HRG) (рис. 1). Не было доступного материала для исследования: 1 день блока высокого риска HR 2(2), 1 день блока высокого риска HR 1(4), 1 день блока высокого риска HR 2(5), 1 день блока высокого риска HR 3(6). В эти даты, за исключением 1 дня блока высокого риска HR 2(2), химерный транскрипт MLL-AF4 был определен методом «гнездной» ПЦР.

В ходе проведения ПЦР в реальном времени строилась стандартная калибровочная кривая, по углу наклона которой (slope) проводился расчет эффективности ПЦР (рис. 2). Определение величины порогового цикла MLL-AF4 и $\beta 2m$ проводилось автоматически при помощи программного обеспечения Bio-Rad (США) путем наложения полученных значений на стандартную калибровочную кривую. После этого также автоматически рассчитывалось значение количества копий.

Результаты

Наибольшая величина НЧК получена при постановке диагноза в день 1. В этот момент она составляла 4,77. В ходе терапии по протоколу MLL-Baby происходило постепенное снижение числа копий вплоть до 0 к моменту начала II протокола группы высокого риска. После наступления молекулярной ремиссии (1-й день II протокола HRG) все последующие исследования были негативными; химерный ген не обнаруживался ни в ходе количественной ПЦР в реальном времени, ни в ходе «гнездовой» ПЦР.

Данные, полученные в ходе ПЦР в реальном времени, полностью коррелировали с клинической картиной, результатами цитологического и цитогенетического исследования костного мозга, а также проточной цитометрией и гнездовой ПЦР. Уменьшение НЧК сопровождалось наступлением гематологической и цитогенетической ремиссии. А снижение НЧК до 0 было подтверждено негативными данными проточной цитометрии и гнездовой ПЦР.

Выводы

Впервые с помощью метода ПЦР в реальном времени показана эффективность использования протокола MLL-Baby для лечения детей первого года жизни с перестройками гена MLL. Доказана возможность использования ПЦР в реальном времени для мониторинга МРБ у пациентов с наличием химерного гена MLL-AF4. Установлено прогрессивное снижение НЧК гена MLL-AF4 в ходе терапии с использованием ATRA.

Заключение

Наличие перестроек гена MLL оказывает крайне неблагоприятное влияние на исход заболевания, значительно сокращая величину бессобытийной выживаемости (EFS). У детей с наличием перестроек гена MLL, 3-летняя EFS составляет, по данным разных авторов, от 9 до 19%. В то время как у детей без перестроек гена MLL величина EFS выше в 3 — 5 раз — от 33 до 57% [5, 22, 23].

Многочисленные попытки повысить эффективность терапии за счет интенсификации протоколов индукционной терапии, введения в них цитозин арабинозида (Ara-C) [24], а также проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток себя не оправдали из-за высокой токсичности, а также отсутствия прямых мишеней для ARA-C на бластных клетках, несущих перестройки гена MLL [25].

В связи с этим использование протокола MLL-Baby является с нашей точки зрения наиболее рациональным и оправданным. Он малотоксичен и хорошо переносится пациентами. По данному протоколу, в Центре детской онкологии и гематологии

ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга пролечено 4 пациента с ОЛ: 3 детей с транслокацией t(4;11) MLL-AF4 и 1 ребенок с t(11;19) MLL-ENL. По многочисленным данным, наиболее частым осложнением у детей первого года жизни с перестройками гена MLL являются очень ранние рецидивы [1, 23]. Два наших пациента этот рубеж миновали.

Так как перестройки гена MLL имеются более чем у 2/3 детей первого года жизни с ОЛ, то они представляют собой удобную мишень для мониторинга МРБ методом количественной ПЦР в реальном времени. Данная технология, наряду с проточной цитометрией, является точным и воспроизводимым методом, без которого невозможна терапия ОЛ на современном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia / A. Biondi, G. Cimino, R. Pieters, C. Pui // *Blood*. — 2000. — Vol. 96, № 1. — P. 24 — 33.
2. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia / C.Pui, W. Evans // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, № 2. — P. 166 — 178.
3. Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias / S. Ziemann-van der Poel, N. McCabe, H. Gill et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1991. — Vol. 88, № 23. — 10735 — 10739.
4. Tkachuk D. Involvement of a homolog of *Drosophila* trithorax by 11q23 chromosomal translocations in acute leukemias / D. Tkachuk, S. Kohler, M. Cleary // *Cell*. — 1992. — Vol. 71, № 4. — P. 691 — 700.
5. ALL-1 gene rearrangements in acute myeloid leukemia: association with M4-M5 French-American-British classification subtypes and young age / G. Cimino, M. Rapanotti, L. Elia et al. // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55, № 8. — P. 1625 — 1628.
6. DiMartino. MLL rearrangements in haematological malignancies: lessons from clinical and biological studies / J. DiMartino, M. Cleary // *Br. J. Haematol.* — 1999. — Vol. 106, № 3. — P. 614 — 626.
7. Rowley J. The critical role of chromosome translocations in human leukemias // *Ann. Rev. Genet.* — 1998. — Vol. 32. — P. 495 — 519.
8. Eguchi M. The role of the MLL gene in infant leukemia / M. Eguchi, M. Eguchi-Ishimae M. Greaves // *Int. J. Hematol.* — 2003. — Vol. 78, № 5. — P. 390 — 401.
9. Infant acute leukemias show the same biased distribution of ALL1 gene breaks as topoisomerase II related secondary acute leukemias / G. Cimino, M. Rapanotti, A. Biondi et al. // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57, № 14. — P. 2879 — 2883.
10. Felix C. Topoisomerase II and the etiology of chromosomal translocations. / C. Felix, C. Kolaris, N. Osheroff // *DNA Repair*. — 2006. — Vol. 5, № 9 — 10. — P. 1093 — 1108.

11. Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia / R. Strick, P. Strissel, S. Borgers, S. Smith, J. Rowley // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. Vol. 97. — P. 4790 — 4795.

12. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group / J. Ross, J. Potter, G. Reaman, T. Pendergrass, L. Robison // *Cancer Causes Control.* — 1996. — № 7. — P. 581 — 590.

13. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias / A. Ford, S. Ridge, M. Cabrera, H. Mahmoud, C. Steel, L. Chan, M. Greaves // *Nature.* — 1993. — Vol. 363, № 6427. — P. 358 — 360.

14. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots / K. Gale, A. Ford, R. Repp, A. Borkhardt, G. Keller, O. Eden, M. Greaves // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94, № 25. — P. 13950 — 13954.

15. Greaves MF. Infant leukaemia biology, aetiology and treatment / *Leukemia.* — 1996. — № 2. — P. 372 — 377.

16. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia / J. Dongen van, E. Macintyre, J. Gabert et al // *Leukemia.* — 1999. — № 12. — P. 1901 — 1928.

17. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia / J. Chessells, O. Eden, C. Bailey, J. Lilleyman, S. Richards // *Leukemia.* — 1994. — № 8 — P. 1275 — 1279.

18. Pui C. Acute leukemia in children // *Curr. Opin. Hematol.* — 1996. — Vol., 3, № 4. — P. 249 — 258.

19. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction for simultaneous screening of 29 translocations and chromosomal aberrations in acute leukemia / N. Pallisgaard, P. Hokland, D. Riishoj, B. Pedersen, P. Jorgensen // *Blood.* — 1998. — Vol. 92, № 2. — P. 574 — 588.

20. Multiplex PCR — a rapid screening method for detection of gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia / S. Viehmann, A. Borkhardt, F. Lampert, J. Harbott // *Ann. Hematol.* — 1999. — Vol. 78, № 4. — P. 157 — 162.

21. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia — A Europe Against Cancer Program / J. Gabert, E. Beillard, V. Velden van der et al. // *Leukemia.* — 2003. — Vol. 17. — P. 2318 — 2357.

22. Frequency and prognostic significance of HRX

rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study / J. Rubnitz, M. Link, J. Shuster, A. Carroll, N. Hakami, L. Frankel, D. Pullen, M. Cleary // *Blood.* — 1994. — Vol. 84, № 2. — P. 570 — 573.

23. Pui C. Acute lymphoblastic leukemia in children // *Curr. Opin. Oncol.* — 2000 — Vol. 12, № 1. — P. 3 — 12.

24. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia--implications for treatment of infants / R. Pieters, M. Boer den, M. Durian, G. Janka, K. Schmiegelow, G. Kaspers, E. Wering van, A. Veerman // *Leukemia.* — 1998. — № 9. — P. 1344 — 1348.

25. MLL gene rearrangements have no direct impact on Ara-C sensitivity in infant acute lymphoblastic leukemia and childhood M4/M5 acute myeloid leukemia / R. Stam, I. Hubeek, M. Boer den, J. Buijs-Gladdines, U. Creutzig, G. Kaspers, R. Pieters // *Leukemia.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P. 179 — 182.

*Tsaur G.A., Semenikhina E.R.,
Saveliev L.I., Shorikov E.V.,
Fechina L.G.*

USAGE OF POLYMERASE CHAIN REACTION FOR DETECTION OF MLL REARRANGEMENTS IN INFANT LEUKEMIA

Despite of progress in treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia, the prognosis for the infant leukemia is rather dismal. There are several reasons of that, and one of the most important is biological features of this tumor. That's why qualitative and quantitative detection of MLL rearrangements are very important. These translocations are found in around 70 — 75% of infant leukemia cases. Thus they are good molecular markers for monitoring of minimal residual disease. We present the case report of patients, who has been treated according to the protocol MLL-Baby. We conclude that real-time PCR technique is powerful and useful tool for MRD detection. We also show efficacy of MLL-baby protocol.

Н.А. Шекунова, С.А. Мальцев, Н.Л. Кузнецова, М.В. Турунцев
**ПРОФИЛАКТИКА ЯТРОГЕННЫХ СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОГО
ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА**

Муниципальное учреждение Центральная городская больница № 23, г. Екатеринбург

Актуальность

Число больных с повреждением гортани и трахеи, которые обусловлены именно медицинской травмой, в последние годы неуклонно возрастает, поэтому в плане профилактики данной патологии все большее значение приобретает квалификация врачей и их теоретическая подготовка в настороженности к упомянутой патологии [1, 4, 6]. Хочется отметить, что именно своевременная и правильная диагностика, ранняя госпитализация в отделения соответствующего профиля, эффективная противовоспалительная антибиотикотерапия, своевременное и адекватно-щадящее оперативное вмешательство, правильно организованный послеоперационный уход, хорошее техническое обеспечение приборами в операционной в руках квалифицированных специалистов — все это решает не только вопрос правильного выбора тактики лечения посттравматических повреждений трахеи, но и жизнь больного.

Повреждение трахеи происходит чаще, чем принято думать. На каждые 100 интубаций приходится около 20 — 50 случаев [3, 5]. D.I. Astrachan с соавторами в 1988 г. провел исследования осложнений, связанных с интубацией. Из 52 больных были выявлены осложнения в 57%. При интубации, особенно продолжительной или повторной, возможны:

1. Травма слизистой оболочки и, как следствие — интубационная гранулема, рубцы и рубцовые мембраны гортани и трахеи.

2. Ишемический некроз стенки трахеи и, как следствие — тубулярный стеноз.

3. Перфорация трахеи (локализация повреждений, обычно возникает в мембранозной части как шейного, так и внутригрудного отдела трахеи. Чаще возникают продольные разрывы длиной от 2 до 13 см).

Кривизна и жесткость эндотрахеальной трубки регулируется введением в ее просвет проводника. Выбор размера трубки — это всегда своего рода компромисс между желанием увеличить поток дыхательной смеси, которое достигается при большом диаметре трубки, и сведением к минимуму риска травмы дыхательных путей при выборе меньшего диаметра трубки. Большинство трубок имеют систему раздувной манжеты, которая состоит из клапана, контрольного баллона, соединительной трубки и собственно манжеты. Манжета обеспечивает герметический контакт эндотрахеальной трубки с трахеей и позволяет проводить при-

нудительную вентиляцию под положительным давлением, снижает возможность аспирации желудочного содержимого.

Существует два основных типа манжеток: высокого давления (маленького объема) и низкого давления (большого объема). Манжеты высокого давления имеют значительное ишемическое влияние на слизистую оболочку трахеи и меньше подходят для продолжительной интубации. При использовании трубок с манжетами низкого давления увеличивается риск появления постинтубационной боли в горле (что связано с большим контактом поверхности манжеты и слизистой оболочки), аспирации, спонтанной экстубации и трудности при введении трубки в трахею. Но вместе с тем, в связи с меньшим повреждающим влиянием на слизистую, более широко рекомендуется использовать именно трубки с манжетами низкого давления.

Ежегодно на 3 — 5% увеличивается количество и тяжесть больных с сочетанной травмой, нуждающихся в длительной ИВЛ и операции трахеостомии, соответственно увеличивается риск возникновения стенозов трахеи и гортани [2, 3].

Механизмы осложнений: Интубация может стать причиной целого ряда осложнений — от боли в горле до стеноза трахеи. Большинство из них — результат продолжительного влияния давления на чувствительные к ишемии структуры дыхательных путей. Если влияние на ткани превышает капиллярно-артериальное давление (приблизительно 30 мм рт. ст.), возникает ишемия с последующим воспалением, грануляцией и стенозом. Раздувание манжеты минимальным объемом (не более 20 мм рт. ст) уменьшает кровоток в слизистой трахеи на 75%, большее раздувание приводит к полному прекращению кровотока, и как результат — к тубулярным повреждениям, которые усиливаются присоединением вторичной инфекции, из них 80% штаммов не реагируют на антибиотики. В этой зоне через 2 — 3 недели появляются грануляции, которые сужают просвет трахеи. В связи с этим возникает постоянная одышка, даже в покое, усложняется и удлиняется вдох, усиливается кашель, увеличивается количество плохо отделяемой мокроты, которая может привести к возникновению или обострению бронхитов или пневмоний.

При ятрогенных перфорациях трахеи наблюдается очень высокая летальность, которая достигает 58%, по данным Ravitch M.M. Высокую летальность (до 30%) и

большое количество осложнений отмечают при интубационных повреждениях трахеи и другие авторы [2, 5].

Цель исследования

Уменьшить количество стенозов трахеи и гортани, улучшить качество ухода за больными и результат лечения.

Материалы и методы

Произведен анализ историй болезней пациентов с тяжелыми сочетанными повреждениями, находившихся на продленной ИВЛ через трахеостому. С 1995 г. по 1999 г. традиционным способом пролечено 785 больных, с 2000 г. по 2005 г. с использованием нового алгоритма 1254 пациента. Стенозов трахеи и гортани до 1999 г. выявлялось в среднем 6 — 10 ежегодно.

Методы диагностики повреждений

Диагностика повреждения состояла из данных анамнеза, оценки субъективных жалоб и объективных исследований. Наиболее характерными симптомами при перфорации трахеи были диспноэ, боли в горле и груди, кашель с кровохарканьем, подкожная и медиастинальная эмфизема, нарушение речи и глотания, напряженный пневмоторакс. Больного с такими жалобами осматривал отоларинголог и торокальный хирург. Производился визуальный осмотр шеи и эндоскопия. При осмотре обращалось внимание на конфигурацию шеи, наличие и выраженность подкожной эмфиземы, конфигурацию хрящей гортани и их патологическую крепитацию их взаимоотношение с подъязычной костью и трахеей. Для правильного и точного определения повреждения использовали фибробронхоскопию и рентгенографию. На этом этапе проводились все мероприятия, чтобы не допустить тяжелейших осложнений — полиорганной недостаточности и медиастинита. Основной локализацией воспалительного процесса было верхнее средостение. Осложнениями выступали: сепсис, эмпиема плевры, а в отдаленные сроки развивался фиброз. Прогноз всегда был очень серьезный. Проводилось оперативное лечение.

Методы лечения осложнений

Проводили бронхоскопию с исследованием на флору и ее чувствительность к антибиотикам. На этапах консервативного ведения больных использовали антибиотикотерапию, ферменты, которые разжижали мокроту, их вводили парентерально и в виде ингаляций. Также использовали кортикостероиды. При необходимости проводили реконструктивно-пластические операции. Средний медицинский персонал был ознакомлен с тактикой ухода за такими больными.

Анестезиологи нашего Центра использовали клинок Макинтоша и преимущественно трубки фирмы («Troge», (Murphy), «Portex») из полихлорвинила после биологического тестирования с маркировкой «И.Т.» или «Z-79».

С целью снижения частоты развития осложнений нами предложена и используется с 2000 г. система профилактики развития стенозов трахеи и отработанный алгоритм мероприятий. К ним относилась ранняя трахеостомия (на 2 — 3 сутки) больным, которым необходима дальнейшая ИВЛ. В нашей клинике была применена следующая техника трахеостомии: как основной вариант выполнялась нижняя трахеостомия с продольным рассечением III — IV колец трахеи или поперечным рассечением передней стенки трахеи между III и IV кольцами, без скелетирования передней поверхности трахеи при осуществлении доступа в ходе операции, без использования однозубого крючка из-за опасности дополнительного повреждения хрящей и слизистой трахеи. Сущность способа заключалась в том, что оперативный доступ к трахее производился через минимальный разрез кожи — 2 — 3 см. При этом использовался кольцеобразный ранорасширитель-ретрактор, который позволял создать адекватный объем операционного поля в глубине раны. Трахеостомия выполнялась следующим образом: рассекали кожу в проекции трахеи по средней линии над яремной вырезкой на протяжении 3 см. Затем устанавливали кольцевидный ретрактор с четырьмя миниатюрными крючками-лопатками попарно оппозиционно располагаемыми в противоположные углы раны. Послойно углублялись в глубину раны, производя диссекцию мягких тканей. Поэтапно мягкие ткани отводились ретракторами-лопатками с акцентом смещения тканей под край раны с формированием на дне раны рабочего пространства. Операция завершалась вскрытием просвета трахеи и установкой и фиксацией трахеостомической трубки. На края раны накладывали наводящие швы.

Использовали пластиковые или силиконовые трахеостомические и интубационные трубки с двумя манжетами. Регулярно контролировалось давление в манжетах при помощи манометра. После установки трахеостомической трубки бронхофиброскопом определяли соответствие трубки анатомическим особенностям трахеи пациента. При затруднении установки трубки интраоперационно использовали введение трахеостомической трубки по фиброскопу, что уменьшало травматичность манипуляции. Уход за раной, своевременное удаление содержимого ротовой полости, гортаноглотки и тампонада глотки, смена трахеостомических трубок 1 — 2 раза в сутки, регулярные санационные бронхоскопии и бронхозаливки уменьшали вероятность аспирации и осложнений.

Обсуждение и результаты

При традиционном подходе к интубации и трахеостомии уже через несколько часов после начала проведения ИВЛ в стенках трахеи и гортани, в зоне раздувной манжеты и конца интубационной или трахеостомической трубки, в области трахеостомической раны у 18% пациентов происходили необратимые деструктивные изменения, приводящие впоследствии к раз-

витию стеноза трахеи и гортани. Ранее при трахеостомии увеличение зоны ишемии и некроза вызывалось излишним отделением мягких тканей от передней стенки трахеи. Рассечение колец трахеи в вертикальном направлении и трахеостомия по Бьерку приводило к подвывиху хрящей трахеи и значительному дефекту передней стенки трахеи, лизису хрящевой ткани, а после деканюляции проникновению мягких тканей в просвет трахеи, деформации и сужению ее на этом уровне. Трахеостомические трубки любой модификации и различного материала не всегда соответствовали анатомическим особенностям гортанно-трахеального угла пациента и могли приводить к дополнительной травме стенки трахеи, в частности ее мембранозной части. Патологические изменения в гортани и трахее требовали в дальнейшем эндоскопического и хирургического лечения и длительной реабилитации. Важной причиной развития стеноза верхней трети трахеи при проведении ИВЛ через трахеостому являлся также микробный фактор. Это было обусловлено тем, что манжета трахеостомической трубки, obtурирующая просвет трахеи, создает резервуар для содержимого полости рта в верхнем отделе трахеи и гортани. При сдувании манжеты или смене трахеостомической трубки содержимое ротовой полости и гортани попадало в нижние отделы дыхательных путей, вызывая тяжелый фибринозно-язвенный трахеит и эндобронхит, что приводило к развитию грануляций, гранулем и стеноза.

Для профилактики этих явлений мы использовали: 1) раннюю трахеотомию на 2 — 3 сутки для дальнейшей ИВЛ; 2) как основной вариант выполняли нижнюю поперечную трахеотомию; 3) не скелетировали переднюю поверхность трахеи при осуществлении доступа в ходе операции; 4) не использовали однозубый крючок; 5) применяли трахеостомические и интубационные трубки с двумя манжетами; 6) контролировали давление в манжетах при помощи манометра; 7) контролировали соответствие трубки анатомическим особенностям трахеи пациента бронхоскопически; 8) производили тщательный уход за раной; 9) производили санацию гортаноглотки посредством вакуумаспирации; 10) проводили двукратную замену трахеостомических трубок за сутки; 11) проводили регулярные санационные бронхоскопии и бронхозаливки. Благодаря применению кольцеобразного расширителя с шарнирным ретрактором при трахеостомии не требовалось большого разреза кожи, и окружающие ткани не травмировались. Данная манипуляция значительно облегчала, ускоряла этап обнажения трахеи и повышала его надежность. Использование шарнирных ретракторов для выполнения трахеостомии позволяло не увеличивать размеры кожной раны. Совокупность приемов операции позволяла добиться быстрой реабилитации больных.

Рекомендации

В анестезиологической практике встречаются осложнения, связанные с повреждением трахеи, поэ-

тому для предупреждения этих случаев необходимо:

I. Внимательно собирать анамнез у больных, все, что связано с оценкой дыхательных путей. Важно детально определить, не было ли осложнений при предшествующих анестезиях. Затруднения с поддержкой проходимости дыхательных путей в прошлом указывают на повторение подобных ситуаций. В особенности следует обратить внимание на заболевание, которое прямо или опосредствованно влияет на дыхательные пути.

Артриты или заболевание шейных дисков могут привести к существенному снижению подвижности шеи. При ревматоидном артрите часто встречается нарушение функции шейного отдела позвоночника и ограничение подвижности нижней челюсти. Подвывих в атлантоокципитальном суставе вследствие манипуляций на шейном отделе может вызвать повреждение спинного мозга.

Факторы риска при осложненной интубации:

1. Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.
2. Инфекции рта, слюнных желез, миндалин или глотки, сопровождающиеся болью, отеком, тризмом с ограничением открывания рта.
3. Опухоли с обструкцией дыхательных путей.
4. Ожирение.
5. Травма или ее наличие в анамнезе требует обследования по поводу повреждения шейного отдела позвоночника, основания черепа или повреждения мозга.
6. Предшествующие операции, лучевая терапия или ожоги.

II. Если доступны предшествующие истории болезни, следует просмотреть протоколы анестезий (количество попыток интубаций, возможность масочной вентиляции, тип клинка ларингоскопа, использование проводника).

III. Необходимо обнаружить специфические симптомы, которые характерны для нарушения проходимости дыхательных путей (осиплость голоса, стридор, сопение, дисфагия, диспноэ и обструкция дыхательных путей).

IV. При введении интубационной трубки необходимо смазывать конец трубки гидрофильной мазью или гелем, которая содержит местный анестетик, что снижает развитие постинтубационной боли в горле и охриплость.

V. Оценивать тяжесть интубации по Маллампасти.

Группы риска:

1. Лица женского пола в возрасте от 50 до 60 лет.
 2. Вышеуказанные лица, имевшие онкологические или предопухолевые заболевания.
 3. Лица, имевшие в анамнезе острые или хронические заболевания органов дыхания.
 4. Во всех случаях больные страдали от ожирения I — III степени тяжести.
- Методики проведения интубации, как нормальной,

так и трудной, описаны многими авторами. Следует подчеркнуть, что повреждения трахеи происходили не только при трудной интубации (опыт показывает, что при плановых операциях они встречаются реже, так как анестезиолог уже готов к трудностям). В наших случаях повреждения случались при относительно благополучной как интубации, так и экстубации. Все случаи случались у разных врачей со стажем работы от 3 до 20 лет, которые ежедневно выполняют эту манипуляцию. Считаем, что в случаях, произошедших в нашем Центре, осложнения могли возникнуть вследствие превышения давления в манжете интубационной трубки, так как интубации проводились без проводника с первой попытки, без сложностей. Поэтому рекомендуется не раздувать манжету больше 20 мм рт. ст. (это 5 — 8 мл воздуха) и через каждые 30 — 40 минут спускать ее на 1 — 2 минуты для восстановления кровообращения. При операциях продолжительностью более 40 — 60 мин использовать трубку большого объема и низкого давления. Пользоваться при интубациях фибрларингоскопом.

Выводы

Использование системы профилактики в клинике в условиях реанимации и палат интенсивной терапии с 2000 г. позволило снизить на 32% число стенозов трахеи и гортани у больных, находящихся на ИВЛ, что способствовало более благоприятному течению периода реабилитации. После внедрения алгоритма активных профилактических мероприятий число вновь выявленных стенозов сократилось до 2 — 3 в год.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенный способ лечения больных с тяжелой сочетанной травмой с применением МИОД малотравматичен, не требует использования дорогостоящей аппаратуры, в связи с чем может быть внедрен в общехирургическом отделении. Он имеет серьезные достоинства, заключающиеся в возможности осуществлять визуальный контроль операционного поля в полном объеме. Кроме того, его использование сокращает сроки пребывания больного в стационаре, позволяет рано активизировать больного, снижает необходимость в антибактериальной терапии, что имеет несомненный экономический эффект.

Широкое применение мини-доступных операций на существующем этапе развития Российской хирургии является не только востребованным, но и приоритетным для здравоохранения, несет значительные положительные медицинские, экономические и эстетические эффекты. При этом одновременно решается ряд очень серьезных вопросов: существенное сокращение тяжести переносимых операций и обусловленное этим снижение послеоперационных осложнений с 18 до 14% и летальности, сокращение периода нахождения пациентов в стационаре с 9 до 6 дней, решение в связи с этим проблемы нозокомиальной инфекции,

уменьшение длительности нетрудоспособности оперированных больных и ускорение их валидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая анестезиология: справочник. Перевод под редакцией Гологорского, 2001 г., 815 с.
2. *Tapnio R.U., Viegas O.J.* An alternative method for conversion of a nasal to an orotracheal intubation [letter; comment]. *Anesthesiology*. 1998; 88:1683 — 4.
3. *Vanner R.G.* Cricoid pressure in chaos [letter; comment]. *Anaesthesia*. 1998; 53:94 — 5.
4. *Werman H.A., Falcone R.E.* Glottic positioning of the endotracheal tube tip: a diagnostic dilemma. *Ann Emerg Med*. 1998; 31:643 — 6.
5. *Williamson R.* Blind nasotracheal intubation [letter; comment]. *Anaesth Intensive Care*. 1998; 26:331 — 3.
6. Дж. Эдвар Морган-мл., М.С. Михаил. Клиническая анестезиология, М. 2001 г., 396 с.

Shekunova N.A., Maltsev S.A., Kuznetsova N.L., Turuntsev M.V. **PROPHYLAXIS OF IATROGENIC STENOSES OF A LARYNX AND TRACHEA WITH USE MINIINVASIV OPERATIVE ACCESS**

Urgency: the Number of patients with damage of a larynx and a trachea which are caused by a medical trauma, last years steadily grows. Damage of a trachea occurs more often, than it is accepted to think. On everyone 100 intubations are necessary about 20 — 50 cases.

The purpose of research: To reduce quantity of stenoses of a trachea and a larynx, to improve quality of a leaving of patients and result of treatment.

Materials and methods: the analysis of histories of illnesses of patients with the serious combined damages, taking place on prolonged ventilation through a tracheostomy at 785 patients, since 2000 г. on 2005. With the purpose of downstroke of frequency of development of complications by us it is offered and the system of prophylaxis of development of stenoses of a trachea is used with 2000 г. and the algorithm of actions is fulfilled. The early tracheostomy concerned to them (for 2 — 3 day), use ring retractor, use plastic or silicon tracheostomic and endotracheal tubes with two blood pressure cuffs, regular controlling of pressure in blood pressure cuffs by means of an aerotonometer.

Conclusions: Use of system of prophylaxis in clinic in conditions of reanimation and chambers of an intensive care with 2000 has allowed to lower on 32% number of stenoses of a trachea and a larynx, the complications from 18 to 14%.