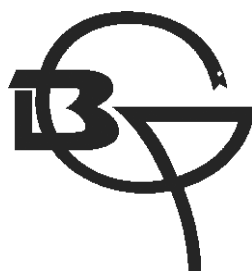


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 1 (83)

2012

ИРКУТСК

Главный редактор

С.И. Колесников

Зам. главного редактора

В.С. Рукавишников

Ответственный секретарь

Т.Г. Карпова

Редакционная коллегия

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

Д.В. Кулеш

И.В. Малов

В.В. Малышев

В.А. Сорокинов

В.В. Шпрах

Редакционный совет

И.П. Артюхов (Красноярск), С.В. Балахонов (Иркутск), Г.И. Бишарова (Чита), А.В. Говорин (Чита), Дж. Анн Гроссман (США, Нью-Йорк), А.А. Дзизинский (Иркутск), В.В. Дворниченко (Иркутск), В.В. Захаренков (Новокузнецк), Н.Ф. Измеров (Москва), В.К. Козлов (Хабаровск), В.В. Кожеников (Улан-Удэ), М.Т. Луценко (Благовещенск), Л.М. Макаров (Москва), В.Т. Манчук (Красноярск), П. Нямдаваа (Монголия, Улан-Батор), А.З. Плюсин (Финляндия, Хельсинки), Н.В. Протопопова (Иркутск), М.Ф. Савченков (Иркутск), Р.К. Салаяев (Иркутск), О. Сэргэлэн (Монголия, Улан-Батор), К. Такакура (Япония, Токио), Е.В. Уварова (Москва), Е.А. Шмелева (Москва), А.Г. Щуко (Иркутск)

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.

Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и Базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory".

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Подписной индекс 24347.

© Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, 2012 г.

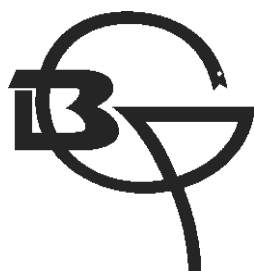
© Оригинал-макет РИО НЦРВХ СО РАМН, 2012 г., тел. (3952) 29-03-37.

Тираж – 500 экз.

Отпечатано в НЦРВХ СО РАМН, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N 1 (83)

2012

IRKUTSK

Chief Editor

S.I. Kolesnikov

Deputy Chief Editor

V.S. Rukavishnikov

Executive secretary

T.G. Karpova

Editorial board

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

D.V. Kulesh

I.V. Malov

V.V. Malyshev

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

Editorial Council

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), S.V. Balakhonov (*Irkutsk*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grossman (*USA, New-York*), A.A. Dzizinskiy (*Irkutsk*), V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), N.F. Izmerov (*Moscow*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.T. Manchouk (*Krasnoyarsk*), P. Nyamdavaa (*Mongolia, Ulaanbaatar*), A.Z. Plusnin (*Finland, Helsinki*), N.V. Protopopova (*Irkutsk*), M.F. Savcheykov (*Irkutsk*), R.K. Salyajev (*Irkutsk*), O. Sergelen (*Mongolia, Ulaanbaatar*), K. Takakura (*Japan, Tokyo*), E.V. Uvarova (*Moscow*), E.A. Shmeliova (*Moscow*), A.G. Shchuko (*Irkutsk*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003

Presidium of ESSC HE SB RAMS.

Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

The Bulletin has been founded in 1993.

Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).

Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".

Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Subscription index 24347.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

- Бойцов И.В. Паравертебральные сегментарные кожные симпатические реакции в норме и при дорсопатиях 9
- Бойцов И.В. Кожные сегменты вегетативного обеспечения как основа концепции вегетотомы 14
- Ерофеев Б.Б., Иожефсон С.А. Влияние озонотерапии и утрозвестана на гормонопродуцирующую функцию фетоплацентарного комплекса при угрожающих преждевременных родах и фетоплацентарной недостаточности 18
- Капустина Т.А., Маркина А.Н., Парилова О.В., Кин Т.И. Внутрисемейное хламидийное инфицирование верхних отделов дыхательных путей 23
- Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л., Брежнева И.А., Проскоков К.М. Нарушения высших психических функций при энцефалопатии различного генеза 26
- Катаманова Е.В., Бичев С.С., Нурбаева Д.Ж. Значение дисфункции структур головного мозга в патогенезе и формировании клинической картины вибрационной болезни 32
- Когинетц И.Н., Катаманова Е.В., Лахман О.Л., Бахтина А.М., Кожевников В.В. Состояние минеральной плотности костной ткани у рабочих, обслуживающих Северомуйский тоннель 37
- Коробка В.А., Громыко Р.Е., Шаповалов А.М., Толстомятов С.В., Кострыкин М.Ю. Способы предупреждения гнойных и воспалительных осложнений брюшной полости при органосохраняющих резекциях головки поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом 40
- Муравьева Н.Г., Савченко А.А., Манчук В.Т. Особенности ферментативного статуса лимфоцитов крови у детей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта и при их ассоциации с лямблиозом 48
- Николайчук И.В., Плеханов А.Н. Комплексное лечение острой неспецифической эмпиемы плевры 52
- Обгольц Ю.Н., Поспелова Т.И., Куделя Л.М., Сидорова Л.Д. Комплексная оценка бронхолегочной системы у больных лимфомой Ходжкина 56
- Ревель-Муроз Ж.А., Совцов С.А., Сазанов В.В. Лазерная туннелизация поджелудочной железы у пациентов с хроническим фиброзирующим панкреатитом 60

Clinical medicine

- Boitsov I.V. Paravertebral segmental skin sympathetic reactions in health people and in patients with dorsopathies
- Boitsov I.V. Skin segments of vegetative provision as a basis of vegetotome concept
- Erofeev B.B., Jozefson S.A. Influence of ozone therapy and Utrozhestan on hormone producing function of fetoplacental complex at the threatening premature birth and fetoplacental insufficiency
- Kapustina T.A., Markina A.N., Parilova O.V., Kin T.I. Intra-family *Chlamydia* contamination in upper segments of respiratory tract
- Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Brezhneva I.A., Proskokov K.M. Disorders of higher psychical functions in encephalopathy of different genesis
- Katamanova E.V., Bichev S.S., Nurbayeva D.Zh. Value of brain structure dysfunction in pathogenesis and formation of clinical picture of vibration induced disease
- Kodinets I.N., Katamanova E.V., Lakhman O.L., Bakhtina A.M., Kozhevnikov V.V. State of mineral bone tissue density in employees attending to Severomuiskii Tunnel
- Korobka V.L., Gromyko R.E., Shapovalov A.M., Tolstopyatov S.V., Kostyrykin M.Yu. Ways to prevent suppurative and inflammatory complications of abdominal cavity in patients with chronic pancreatitis at the organ-preserving pancreatic head resection
- Muravyeva N.G., Savchenko A.A., Manchuk V.T. The enzymatic status features in blood lymphocytes in children with dysfunctional disorders of biliary tract and their association with giardiasis
- Nikolaychuk I.V., Plekhanov A.N. Complex treatment of acute nonspecific pleural empyema
- Obgolts Yu.N., Pospelova T.I., Kudelya L.M., Sidorova L.D. Complex estimation of bronchopulmonary system in patients with Hodgkins lymphoma
- Revel-Muroz Zh.A., Sovtsov S.A., Sazanov V.V. Laser tunneling of the pancreas in patients with chronic fibrosing pancreatitis

Русанова Д.В., Судакова Н.Г., Картапольцева Н.В.
Оценка эффективности БОСтренинга у больных вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации

66

Стогов М.В., Долганова Т.И., Мартель И.И. Генез гипоксических состояний у пациентов с открытыми переломами костей голени в динамике лечения по методу Илизарова

72

Фалько Е.В., Хышиктыев Б.С. Влияние длительности патологического процесса на перекисный статус крови у больных псориазом

76

Rusanova D.V., Sudakova N.G., Kartapoltseva N.V.
Evaluation of efficiency of biological feedback training in patients with local vibration-induced disease

Stogov M.V., Dolganova T.I., Martel I.I. Genesis of hypoxic conditions in patients with open fractures of shin bones in dynamics of treatment by Ilizarov's method

Falko E.V., Khyshiktuyev B.S. The influence of pathological process duration on peroxide blood status of psoriasis patients

Профилактическая медицина

Аксютин Л.П. Факторы «риска» и прогноз очаговой заболеваемости туберкулезом (по результатам дисперсионного анализа)

81

Аксютин Л.П. Эпидемиологический надзор как основа современного методического и научного подхода к анализу эпидемиологической ситуации по туберкулезу

86

Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркеров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом

93

Кряжева О.И., Мацева Е.П., Бишарова Г.И. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями детей Забайкальского края за период 1996 – 2010 гг. и прогноз на период до 2014 года

98

Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., Русанова Д.В., Картапольцева Н.В., Судакова Н.Г., Катаманова Е.В., Бодиенкова Г.М., Лизарев А.В., Кожевников В.В., Вершинина Т.Л., Потылицына С.А. Итоги и перспективы изучения профессиональных заболеваний у рабочих авиастроительной промышленности в Восточной Сибири

105

Preventive medicine

Aksyutina L.P. Risk factors and prognosis of nodal morbidity of tuberculosis (by the results of disperse analysis)

Aksyutina L.P. Surveillance as the basis of modern scientific and methodical approach to the analysis of the epidemiological situation of tuberculosis

Zakharenkov V.V., Gafarov N.I., Panev N.I., Kucher A.N., Freydin M.B., Rudko A.A., Yadikina T.K., Kazitskaya A.S. Distribution of biochemical and molecular-genetic markers of genes in workers of coal mining enterprises of Kuzbass region suffering from chronic dust bronchitis

Kryazheva O.I., Matsekha E.P., Bisharova G.I. Trend of morbidity of malignant tumors in children living in Transbaikalia region from 1996 to 2010 years and prognosis of morbidity on period till 2014 year

Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Kuleshova M.V., Rusanova D.V., Kartapoltseva N.V., Sudakova N.G., Katamanova E.V., Bodienkova G.M., Lizarev A.V., Kozhevnikov V.V., Vershinina T.L., Potylitsina S.A. Results and perspectives of studying the occupational diseases in workers of aircraft industry in East Siberia

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова О.А., Макарова Н.Г. Состояние эритроидного звена системы крови у стрессированных животных с гипотиреозом

112

Колесников С.И., Машанов А.В., Власов Б.Я., Юшков Г.Г. Окислительный стресс как патогенетическое звено острого отравления этанолом и его коррекция хелатным соединением цинка

115

Мартынов А.М., Корытов Л.И., Колбовская Т.М., Семенов Н.В. Исследование гастропротекторного действия спиртового и полисахаридного экстрактов фиалки одноцветковой

120

Experimental researches in biology and medicine

Garmayeva D.V., Vasilyeva L.S., Makarova O.A., Makarova N.G. Condition of the erythroid part of blood system at stressed animals with hypothyreosis

Kolesnikov S.I., Mashanov A.V., Vlasov B.Ya., Yushkov G.G. Oxidative stress as a pathogenetic link of acute ethanol poisoning and its correction with chelate zinc compounds

Martynov A.M., Koritov L.I., Kolbovskaja T.M., Semjenov N.V. Investigation of gastroprotective activity of alcoholic and polysaccharide extracts of uniflorous violet

<i>Сафонова Г.Д., Ерофеев С.А., Степанов М.А.</i> Влияние условий «веерного» способа удлинения конечности на морфофункциональное состояние первых чувствительных нейронов двигательного анализатора (экспериментально-морфологическое исследование)	124	<i>Safonova G.D., Yerofeyev S.A., Stepanov M.A.</i> The effect of "fan" limb lengthening technique on morphofunctional state of the first sensitive neurons of the motor analyzer (experimental morphological study)	
<i>Сусликова М.И., Корытов Л.И., Колбовская Т.М., Губина М.И.</i> Динамика изменений индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при иммобилизационном стрессе	130	<i>Suslikova M.I., Korytov L.I., Kolbovskaya T.M., Gubina M.I.</i> The dynamic index changes of the contractile activity of duodenal and jejunum during immobilized stress	
<i>Топольницкий Е.Б., Семичев Е.В., Шефер Н.А., Дамбаев Г.Ц.</i> Применение сетчатого никелид-титанового имплантата и свободного ревааскуляризируемого аутоотрансплантата при замещении окончатого дефекта трахеи (экспериментальное исследование)	135	<i>Topolnitskiy E.B., Semichev E.V., Shefer N.A., Dambayev G.Ts.</i> Use of titanium nikelide implant and free revascularized flap for reconstruction of fenestrated tracheal defect (experimental investigation)	
Организация здравоохранения		Organization of public health service	
<i>Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Пичугин В.В.</i> Непрерывное образование специалистов фармацевтической отрасли	139	<i>Pyatigorskaja N.V., Meshkovski A.P. Pitchugin V.V.</i> Continuous professional development of personnel for the pharmaceutical sector	
Обзоры литературы		Reviews of literature	
<i>Омарова Д.К.</i> Применение тантала и производство мировой танталовой продукции (обзор)	143	<i>Omarova D.K.</i> The world production of Tantalum (review)	
<i>Половинкина В.С., Марков Е.Ю.</i> Иммуноадъювантные свойства мурамилдипептида	149	<i>Polovinkina V.S., Markov E.Yu.</i> Structure and adjuvanticity immune properties of muramyl dipeptide	
<i>Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН»</i>	154	<i>Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»</i>	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.711.5-07

И.В. Бойцов

ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫЕ СЕГМЕНТАРНЫЕ КОЖНЫЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
В НОРМЕ И ПРИ ДОРСОПАТИЯХ

ООО «Спектрально-динамические системы» (Минск, Республика Беларусь)

Цель исследования — обоснование и разработка методологии применения динамической сегментарной диагностики как способа тестирования кожных симпатических реакций в процессе комплексного обследования больных с дорсопатиями. Обследованы пациенты с повреждениями межпозвонковых дисков шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, с дорсалгиями на фоне неврологических проявлений остеохондроза позвоночника: всего 316 человек — 151 мужчина и 165 женщин в возрастной категории от 17 до 62 лет, а также контрольная группа из 67 полностью здоровых людей (27 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 14 до 29 лет. В процессе исследования были обобщены данные об интенсивности кожных симпатических реакций в паравертебральных сегментарных зонах различных отделов позвоночника и показана зависимость интенсивности таких реакций от характера поражения позвоночно-двигательных сегментов при дорсопатиях.

Ключевые слова: кожные симпатические реакции, динамическая сегментарная диагностика, дорсопатии

PARAVERTEBRAL SEGMENTAL SKIN SYMPATHETIC REACTIONS
IN HEALTH PEOPLE AND IN PATIENTS WITH DORSOPATHIES

I.V. Boitsov

Spectral-Dynamical Systems Ltd., Minsk, Republic of Belarus

The aim of the research was to prove and develop methodology of use of dynamic segmental diagnostics as the way of testing of skin sympathetic reactions during complex examination of patients with dorsopathies. We examined patients with injuries of intervertebral discs of cervical, thoracic and lumbar segments of spine, with dorsalgias on the background of neurological manifestations of spinal osteochondrosis: 151 male and 165 females (from 17 to 62 years) and 67 healthy people (27 males and 40 females (from 14 to 29 years)). We summarized data of the intensity of skin sympathetic reactions in paravertebral segmental zones of different segments of spine and showed dependence of these reactions' intensity on the character of injury of vertebromotor segments at the dorsopathies.

Key words: skin sympathetic reactions, dynamic segmentary diagnostics, dorsopathies

ВВЕДЕНИЕ

В неврологической практике около 50 % выявленных синдромов в своей основе имеют поражение позвоночного столба [6]. Согласно данным ВОЗ, заболевания позвоночника занимают четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета [11]. Такая широкая распространенность вертеброгенной патологии, высокий процент рецидивов, нередко заканчивающихся осложнениями и ранней инвалидизацией больных, обуславливает социальную и экономическую значимость качественной диагностики и терапии дорсопатий [8, 9]. В дегенеративный процесс позвоночника вовлекаются различные структуры позвоночно-двигательных сегментов: межпозвонковый диск, дугоотростчатые суставы, связки и мышцы. Самой частой причиной дорсопатий является остеохондроз позвоночника [1, 5, 7, 10].

Нарушение симпатической регуляции в системе микроциркуляции позвоночно-двигательного

сегмента (ПДС) приводит к развитию тканевой гипоксии в его структурных элементах: фиброзной капсуле межпозвонкового диска, самом диске, связочно-мышечном аппарате. В связи с этим изучение состояния вегетативной нервной системы, в особенности ее сегментарного симпатического звена на уровне позвоночно-двигательных сегментов, является необходимым условием эффективной терапии дорсопатий.

Цель настоящей работы — обоснование и разработка методологии применения динамической сегментарной диагностики как способа тестирования кожных симпатических реакций в процессе комплексного обследования больных с дорсопатиями. В задачи исследования входило: 1) определение закономерности распределения интенсивности сегментарных кожных симпатических реакций в паравертебральных зонах различных отделов позвоночника у полностью здоровых людей; 2) определение закономерности изменения интенсивности сегментарных кожных симпати-

ческих реакций паравертебрально у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника в шейном, грудном и поясничном отделах; 3) теоретическое обоснование результатов проведенного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели и выполнения поставленных в работе задач проведено обследование методом динамической сегментарной диагностики 67 здоровых людей (27 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 14 до 29 лет (контрольная группа) и 316 больных с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника (165 женщин и 151 мужчина) в возрасте от 17 до 62 лет. Все больные в зависимости от неврологических проявлений в том или ином отделе позвоночника были разделены на три группы: первая группа — 117 пациентов (42 мужчины и 75 женщин) в возрасте от 17 до 55 лет с неврологическими проявлениями на фоне дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника; вторая группа — 97 пациентов (47 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 23 до 47 лет с неврологическими проявлениями на фоне дегенеративно-дистрофических изменений грудного отдела позвоночника; третья группа — 102 пациента (62 мужчины и 40 женщин) в возрасте от 19 до 62 лет с неврологическими проявлениями на фоне дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника. Длительность заболевания у больных первой и третьей групп составляла от 1 года до 20 лет, второй группы — от 6 месяцев до 17 лет. Продолжительность острого болевого синдрома или обострения хронического в сочетании с нейрорефлекторными осложнениями у больных первой группы составляла от 2 недель до 2 месяцев, второй группы — от 1 недели до 8 месяцев, третьей группы — от 2 недель до 6 месяцев. Всем больным было проведено клинико-неврологическое обследование, включающее методы мануального тестирования, а также визуализация структурных элементов позвоночного столба в области заинтересованного региона (рентгенография, при необходимости — с функциональными пробами и (или) компьютерная томография и (или) магнитно-резонансная томография).

Исследование симпатического вегетативного обеспечения на сегментарном уровне проводилось методом динамической сегментарной диагностики, являющимся одним из способов тестирования кожных симпатических реакций. Каждому пациенту проведено по 3 обследования с интервалом в 1–10 дней.

Обследование проводилось на приборах «ПОСТ-12.2» (Регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/23030700/2834-02) и «АРМ Пересвет» (Регистрационное удостоверение МЗ РФ № ФСР 2009/05421).

В основе динамической сегментарной диагностики (Разрешение на применение новой медицинской технологии № ФС 2011/336 — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

и социального развития Российской Федерации) лежит оценка интенсивности рефлекторных кожных симпатических реакций (КСР), возникающих в ответ на воздействие электрическим током на нервные рецепторы в области приложения активного электрода [2]. В качестве тестирующего используется постоянный электрический ток напряжением 6–21 В и силой при замкнутых электродах 150–250 мкА. Активный электрод — отрицательной полярности, его площадь около 1 см². Между кожей и металлическим контактом активного электрода помещается хлопчатобумажная ткань, смоченная физиологическим раствором. Пассивный электрод пациент держит в руке. Прибор в процессе тестирования стабилизирует напряжение на изначально заданных величинах и через интервалы времени, равные 0,1 сек, фиксирует значения силы тока между электродами. У здоровых людей при воздействии на кожу тестирующим током заданных параметров в месте приложения активного электрода наблюдается первая фаза КСР — «стадия повышения вегетативного обеспечения кожи», проявляющаяся в снижении кожного электрического сопротивления, что сопровождается повышением силы тока между активным и пассивным электродами. Через интервал времени 10–60 секунд наступает вторая фаза КСР «стадия стабилизации вегетативного обеспечения кожи» или «стадия плато», характеризующаяся стабилизацией в течение 1–2 минут кожного электрического сопротивления под активным электродом без изменения силы тока, регистрируемого прибором. Третья фаза КСР — «стадия угнетения вегетативного обеспечения кожи» — начинается с момента увеличения кожного электрического сопротивления, сопровождающегося снижением регистрируемого показателя силы тока до исходных значений.

Для оценки результатов тестирования кожно-симпатических реакций проводят анализ: 1) показателей «вегетативного обеспечения деятельности» (ВОД) — значения силы тока на «стадии плато»; 2) коэффициентов отклонения показателей ВОД, рассчитанных для каждого ПДС по формуле, представленной ниже.

$$K_i = \frac{I_i - S/n}{A \times S - S/n},$$

где: K_i — коэффициент отклонения позвоночно-двигательного сегмента; I_i — максимальное значение силы тока в кожной проекции позвоночно-двигательного сегмента; S — сумма максимальных значений силы тока для кожных проекций соответствующего отдела позвоночника, мкА (определяется отдельно для позвоночно-двигательных сегментов шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночного столба); n — количество тестируемых кожных проекций в конкретном отделе позвоночника; A — поправочный коэффициент, эмпирически рассчитанный для кожных проекций позвоночно-двигательных

сегментов шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника.

Интерпретация состояния симпатического обеспечения тканей позвоночно-двигательного сегмента проводится, исходя из значений коэффициентов отклонения, рассчитанных для кожных проекций данного ПДС [3]: при коэффициенте отклонения, соответствующем интервалу $-1 \leq K \leq 1$, делают вывод о нормальном симпатическом обеспечении позвоночно-двигательного сегмента; при коэффициенте отклонения, соответствующем интервалу $1 < K \leq 2$, определяется усиление симпатического влияния на позвоночно-двигательный сегмент легкой степени выраженности; при коэффициенте отклонения, соответствующем интервалу $-2 \leq K < -1$, определяется угнетение симпатического обеспечения позвоночно-двигательного сегмента легкой степени выраженности; при коэффициенте отклонения, соответствующем интервалу $2 < K \leq 3$, определяется усиление симпатического влияния на позвоночно-двигательный сегмент умеренной степени выраженности; при коэффициенте отклонения, соответствующем интервалу $-3 \leq K < -2$, определяется угнетение симпатического обеспечения позвоночно-двигательного сегмента умеренной степени выраженности; при коэффициенте отклонения более $+3$ определяется усиление симпатического влияния на позвоночно-двигательный сегмент тяжелой степени выраженности; при коэффициенте отклонения менее -3 определяется угнетение симпатического обеспечения позвоночно-двигательного сегмента тяжелой степени выраженности.

В настоящей работе тестирование проводилось до максимальных значений силы тока, фиксируемых прибором на стадии «плато». Активный

электрод устанавливался паравертебрально последовательно слева и справа на уровне остистых отростков позвонков: в шейном регионе — в проекции наружного края трапециевидной мышцы; в грудном и поясничном отделах — на условной вертикальной линии, проведенной на равном расстоянии между линией остистых отростков и внутренним краем лопатки. Тестируемые кожные участки иннервируются от задних ветвей соответствующих спинномозговых нервов.

В процессе исследования проводили оценку следующих показателей: 1) средней арифметической величины показателей вегетативного обеспечения деятельности кожных симпатических реакций по каждому региону; 2) коэффициентов отклонения показателей ВОД на уровне ПДС с повреждениями межпозвонковых дисков, спондилолистезами или с функциональными блокадами; 3) коэффициентов отклонения показателей ВОД на уровне ПДС, смежных с сегментами, имеющие повреждения межпозвонковых дисков, спондилолистезы или функциональные блокады.

Также по результатам исследования проводили сравнение: 1) между показателями ВОД патологически измененного региона с аналогичными показателями у здоровых людей; 2) между коэффициентами отклонения показателей ВОД на уровне ПДС с повреждениями межпозвонковых дисков, спондилолистезами или с функциональными блокадами с аналогичными показателями смежных сегментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование полностью здоровых людей показало, что показатель вегетативного обеспечения деятельности кожных симпатических реакций

Таблица 1
Зависимость показателей ВОД кожно-симпатических реакций от региональных патологических синдромов и характера поражений ПДС*

Характер патологических изменений		Отделы позвоночного столба		
		шейный	грудной	поясничный
Группа здоровых людей	Средняя арифметическая показателей ВОД	$130,7 \pm 9,9$ $n = 67$	$117,4 \pm 9,2$ $n = 67$	$101,1 \pm 8,9$ $n = 67$
	Максимальный коэффициент отклонения на уровне отдельных ПДС	$0,64 \pm 0,34$	$0,62 \pm 0,29$	$0,61 \pm 0,33$
	Коэффициент отклонения на уровне смежных ПДС	$0,59 \pm 0,27$	$0,58 \pm 0,37$	$0,58 \pm 0,24$
Группа пациентов с мышечно-тоническими синдромами	Средняя арифметическая показателей ВОД	$149,6 \pm 12,6^{1,2}$ $n = 59$	$145,3 \pm 11,9^{1,2}$ $n = 80$	$137,6 \pm 11,2^{1,2}$ $n = 32$
	Коэффициент отклонения на уровне ПДС с максимальной патологией	$2,94 \pm 0,98^3$	$2,47 \pm 0,72^3$	$2,55 \pm 0,77^3$
	Коэффициент отклонения на уровне смежных ПДС	$1,18 \pm 0,45$	$1,21 \pm 0,47$	$1,22 \pm 0,39$
Группа пациентов с корешково-компрессионными синдромами	Средняя арифметическая показателей ВОД	$61,1 \pm 19,3^1$ $n = 58$	$39,5 \pm 10,5^1$ $n = 17$	$42,3 \pm 17,2^1$ $n = 70$
	Коэффициент отклонения на уровне ПДС с максимальной патологией	$-3,68 \pm 0,73^3$	$-3,52 \pm 0,78^3$	$-3,47 \pm 0,68^3$
	Коэффициент отклонения на уровне смежных ПДС	$-1,41 \pm 0,68$	$-1,38 \pm 0,53$	$-1,37 \pm 0,59$

Примечание: * — данные представлены в формате $M \pm s$, где M — средняя арифметическая величина, s — среднеквадратическое отклонение; n — количество пациентов; ¹ — достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с аналогичными показателями группы здоровых людей $p < 0,05$; ² — достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с аналогичными показателями группы пациентов с корешково-компрессионными синдромами $p < 0,01$; ³ — достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с показателями смежных ПДС соответствующего отдела позвоночника $p < 0,05$.

имел тенденцию к снижению в направлении от шейного к пояснично-крестцовому региону (табл. 1).

При исследовании шейного региона на уровне остистых отростков C2 – C7 интервал изменения показателя ВОД был в основном в пределах от 120 до 145 мкА (среднее значение – $130,7 \pm 9,9$ мкА), а сравнение показателей ВОД различных сегментарных зон при тестировании одного человека выявило изменение данного показателя в пределах не более 20 мкА, причем симметричные показатели справа и слева различались не более чем на 14 мкА.

При исследовании грудного региона на уровне остистых отростков Th1 – Th12 позвонков значение показателя ВОД изменялось в основном в пределах 95 – 135 мкА (среднее значение – $117,4 \pm 9,2$ мкА), а сравнение показателей ВОД различных сегментарных зон при тестировании одного человека выявило изменение данного показателя в пределах не более 19 мкА, причем симметричные показатели справа и слева различались не более чем на 12 мкА.

При исследовании поясничного региона на уровне остистых отростков L1 – S1 позвонков интервал изменений показателя ВОД был в основном в пределах 85 – 125 мкА (среднее значение – $101,1 \pm 8,9$ мкА), а сравнение показателей ВОД различных сегментарных зон при тестировании одного человека выявило различия данного показателя в пределах не более 18 мкА, причем симметричные показатели справа и слева отличались не более чем на 10 мкА.

В процессе исследования были выявлены закономерности изменения показателей вегетативного обеспечения деятельности кожных симпатических реакций у пациентов с мышечно-тоническими и корешково-компрессионными синдромами. Отмечалось повышение средней арифметической величины показателей ВОД в области позвоночника с региональным мышечно-тоническим синдромом на фоне протрузий межпозвонковых дисков и функциональных блокад в сравнении с аналогичными показателями у здоровых людей (достоверность различий $p < 0,05$). Кроме того, были зафиксированы максимальные значения коэффициентов отклонения на уровне ПДС с функциональными блокадами.

У пациентов с развитием корешково-компрессионных синдромов на фоне выраженных дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике мы отмечали снижение общего уровня интенсивности кожных симпатических реакций по сравнению со здоровыми людьми (достоверность различий $p < 0,05$). На уровне ПДС с выраженными повреждениями межпозвонковых дисков (грыжи дисков), с повреждениями связочного сегментарного аппарата на фоне спондилолистезов и нестабильности в ПДС были зафиксированы максимальные значения коэффициентов отклонения в исследуемых регионах, достоверно отличающиеся ($p < 0,01$) от аналогичных показателей смежных сегментов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интенсивность кожных симпатических реакций в отдельных паравертебральных кожных зонах повышается во время ДСД-тестирования на фоне патологии, сопровождающейся раздражением нервных рецепторов в стенке фиброзного кольца межпозвонкового диска, в капсулах фасеточных суставов, в периосте позвонков, в стенках артериол и вен, в напряженных, спазмированных связках ПДС и мышцах с повышенным тонусом. Региональный мышечно-тонический синдром в каком-либо отделе позвоночника ведет к повышению интенсивности соответствующих сегментарных кожных симпатических реакций и, как следствие, к повышению среднего значения показателя ВОД в отделе позвоночника выше физиологических пределов.

Интенсивность кожных симпатических реакций в отдельных паравертебральных кожных зонах снижается во время ДСД-тестирования на фоне обусловленного патологией угнетения или частичной дегенерации невралных структур данного сегмента. Общая гипотрофия тканей в каком-либо отделе позвоночника со снижением тонуса регионального связочно-мышечного аппарата ведет к снижению интенсивности соответствующих сегментарных кожных симпатических реакций и, как следствие, к снижению среднего значения показателя ВОД в отделе позвоночника ниже физиологических пределов.

Результаты настоящего исследования позволили сделать следующие выводы: 1) интенсивность паравертебральных сегментарных кожных симпатических реакций у здоровых людей имеет тенденцию к снижению в направлении от шейных к крестцовым ПДС; 2) развитие региональных мышечно-тонических синдромов при дорсопатиях сопровождается повышением общей интенсивности региональных сегментарных кожных симпатических реакций, при этом максимальный рефлекторный ответ фиксируется на сегментарных уровнях ПДС с функциональными блокадами; 3) при дорсопатиях со значительными дегенеративно-дистрофическими изменениями в соответствующем отделе позвоночника характерно снижение общей интенсивности региональных сегментарных кожных симпатических реакций, при этом минимальный показатель вегетативного обеспечения деятельности ответной реакции фиксируется на уровне ПДС, имеющих патологию в виде грыжи межпозвонкового диска или спондилолистеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования и опыта применения динамической сегментарной диагностики был сделан вывод о целесообразности ее использования для функциональной оценки состояния позвоночника, отдельных позвоночно-двигательных сегментов и спинномозговых нервов наряду с методами мануального тестирования и визуализации структурных элементов позвоночно-го столба, что ведет к более качественной оценке

состояния позвоночника перед проведением курсовой терапии дорсопатий и в процессе таковой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адуразаков У.А., Сегизбаев А.У., Есметбе-тов И.Н. Устройство для разгрузки поясничного отдела позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1989. — № 9. — С. 47–48.

2. Бойцов И.В. Динамическая сегментарная диагностика (ДСД-тестирование) // Традиционная медицина. — 2011. — № 2 (25). — С. 19–25.

3. Бойцов И.В. Способ определения степени симпатического обеспечения позвоночно-двигательных сегментов // Заявка на изобретение № 20111321 от 11.10.2011. — Минск: Национальный Центр интеллектуальной собственности, 2011. — 12 с.

4. Боренштейн Д.Г., Визель С.В., Боден С.Д. Боли в шейном отделе позвоночника. Диагностика

и комплексное лечение: пер. с англ. — М.: Медицина, 2005. — 792 с.

5. Бурьянов А.А. Грудной остеохондроз методологические аспекты восстановительного лечения и реабилитации. — Киев: Ленвит, 1997. — 328 с.

6. Веселовский В.П., Михайлов Н.К., Самитов О.Ш. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. — Казань, 1990. — 286 с.

7. Густов А.В., Сигрианский К.И. Синдром грушевидной мышцы: учеб. пособие. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 85 с.

8. Иваничев Г.А. Мануальная терапия. Руководство, атлас. — Казань, 1997. — 448 с.

9. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. — М.: Медпресс-информ, 2003. — 216 с.

10. Ситель А.Б. Мануальная медицина. — М.: Медицина. 1993. — 224 с.

11. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. — Казань, 2002. — 472 с.

Сведения об авторах

Бойцов Игорь Васильевич — кандидат медицинских наук, врач-рефлексотерапевт ООО «Спектрально-динамические системы» (Республика Беларусь, Минская обл., Минский р-н, п. Колодищи, ул. Васильевская, д. 36; тел.: +375-29-771-34-46; e-mail: avicenna_h1@mail.ru)

И.В. Бойцов

КОЖНЫЕ СЕГМЕНТЫ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
КАК ОСНОВА КОНЦЕПЦИИ ВЕГЕТОТОМА

ООО «Спектрально-динамические системы» (Минск, Республика Беларусь)

Цель исследования — концептуальное осмысление результатов исследования, проведенного методом динамической сегментарной диагностики, пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами патологии различных висцеральных систем организма, имеющих значительные нарушения функции или структуры тканей органов. Обследованы пациенты с тяжелой и среднетяжелой формами патологии сердечно-сосудистой, бронхолегочной, мочеполовой и пищеварительной систем: всего 280 человек — 142 мужчины и 138 женщин в возрастной категории от 14 до 67 лет, а также 46 здоровых людей (22 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 18 до 25 лет. В процессе исследования были выявлены 12 пар кожных сегментов вегетативного обеспечения и предложена концепция вегетотома как участка эмбриональной закладки вегетативной нервной системы, формирующего единую вегетативную иннервацию отдельных участков мезо-, энто- и эктодермы.

Ключевые слова: кожные сегменты вегетативного обеспечения, вегетативная нервная система, кожные симпатические реакции, динамическая сегментарная диагностика, вегетотом

SKIN SEGMENTS OF VEGETATIVE PROVISION AS A BASIS OF VEGETOTOME CONCEPT

I.V. Boitsov

Spectral-Dynamical Systems Ltd., Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to form a certain conception on the basis of evidence obtained by dynamic segmentary diagnostics of patients with pathology of various systems of an organism. Patients with diseases of cardiovascular, pulmonary, genitourinary and digestive systems (280 patients: 142 males and 138 females, aged from 14 to 67) and healthy people (46 people: 22 males and 24 females, aged from 18 to 25) were examined. According to study 12 pairs of skin segments of vegetative provision on the human body have been allocated. The concept of vegetotome as a part of the embryonic element of the autonomic nervous system, forming a united autonomic innervation of individual sections of meso-, entho- and ectoderm has been offered.

Key words: skin segments vegetative provision, autonomic nervous system, skin sympathetic reactions, dynamic segmentary diagnostics, vegetotome

ВВЕДЕНИЕ

В связи с широким распространением неинфекционных заболеваний висцеральных систем организма, характеризующихся различной степенью выраженности, дисфункций вегетативного отдела нервной системы [1] остаются актуальными разработка и внедрение новых методов тестирования состояния вегетативной нервной системы, которые приблизят нас к пониманию роли и значимости таких дисфункций в общей клинической картине заболеваний на основе выявления системной (морфологической и функциональной) и межсистемной (нейросоматической — нейровегетативной) организации вегетативного обеспечения.

Цель настоящей работы — концептуальное осмысление результатов исследования пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами патологии различных висцеральных систем организма, имеющих значительные нарушения функции или структуры тканей органов, проведенного методом динамической сегментарной диагностики, как способа тестирования кожных симпатических реакций.

В задачи исследования входило: 1) определение закономерностей распределения интенсивности кожных симпатических реакций на поверхности тела практически здоровых людей; 2) определение закономерностей распределения интенсивности кожных симпатических реакций на поверхности тела у больных с тяжелыми и

среднетяжелыми формами патологии сердечно-сосудистой, бронхолегочной, мочеполовой и пищеварительной систем; 3) теоретическое обоснование результатов проведенного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ результатов динамической сегментарной диагностики 280 больных (138 женщин и 142 мужчины) в возрасте от 14 до 67 лет с тяжелой и среднетяжелой формами патологии различных висцеральных систем организма, имеющих значительные нарушения функции или структуры тканей органов. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, жалоб больных, результатов клинического осмотра и инструментальных методов исследования. Контрольную группу составили 46 практически здоровых людей (22 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 18 до 25 лет. В группу наблюдения входили следующие подгруппы: 1) 19 больных с трансмуральным (крупноочаговым) инфарктом миокарда (13 мужчин и 6 женщин в возрасте от 40 до 66 лет); 2) 42 пациента с идиопатической артериальной гипотензией (11 мужчин и 31 женщина в возрасте от 14 до 47 лет); 3) 17 пациентов со злокачественными новообразованиями легких (15 мужчин и 2 женщины в возрасте от 49 до 67 лет); 4) 25 пациентов с обострением язвенной болезни 12-перстной кишки (15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 19 до 43 лет); 5) 17 пациенток в возрасте от 21 до 35 лет с кистой яичника в фазе

активного роста (из них с кистой желтого тела — 7 человек, с фолликулярной кистой — 10 человек); 6) 35 пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки (17 мужчин и 18 женщин в возрасте от 23 до 53 лет); 7) 20 пациентов с циррозом печени (15 мужчин и 5 женщин в возрасте от 53 до 67 лет); 8) 22 пациента с гастроптозом (10 мужчин и 12 женщин в возрасте от 45 до 58 лет); 9) 33 пациента с дискинезией желчного пузыря по гипотоническому типу (17 мужчин и 16 женщин в возрасте от 28 до 53 лет); 10) 15 человек с острым панкреатитом (9 мужчин и 6 женщин в возрасте от 35 до 56 лет); 11) 18 больных с острым диффузным гломерулонефритом (8 мужчин и 10 женщин в возрасте от 27 до 55 лет); 12) 17 пациентов с обострением хронического цистита и мочекаменной болезнью (12 мужчин и 5 женщин в возрасте от 23 до 45 лет).

Тестирование кожных симпатических реакций проводилось разработанным нами методом динамической сегментарной диагностики («Способ динамической сегментарной диагностики»; разрешение на применение новой медицинской технологии № ФС 2011/336). Каждому пациенту проведено по 3 обследования с интервалом в 1–3 дня.

Для исследования использовались приборы «ПОСТ-12.2» (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/23030700/2834-02) и «АРМ Пересвет» (регистрационное удостоверение МЗ РФ № ФСР 2009/05421).

Способ динамической сегментарной диагностики заключается в оценке интенсивности рефлекторных кожных симпатических реакций, возникающих в ответ на воздействие электрическим током на нервные рецепторы в зонах приложения активного электрода [2]. Для раздражения кожных рецепторов используют постоянный электрический ток напряжением 6–21 В и силой тока при замкнутых электродах 150–250 мкА. Такие параметры тока являются оптимальными для тестирования кожных симпатических реакций (КСР). Активный электрод площадью около 1 см² имеет отрицательную полярность и устанавливается на тестируемый участок кожи. Между кожей и металлическим контактом активного электрода для снижения эффектов поляризации помещается хлопчатобумажная ткань, смоченная физиологическим раствором. Пассивный электрод положительной полярности пациент держит в руке. Прибор в процессе тестирования стабилизирует напряжение на изначально заданных величинах и через интервалы времени, равные 0,1 секунды, фиксирует значения силы тока между электродами. В норме при воздействии на кожу тестирующим током заданных параметров в месте приложения активного электрода наблюдается первая фаза КСР — «стадия повышения вегетативного обеспечения кожи (ВОК)», проявляющаяся снижением кожного электрического сопротивления, что сопровождается повышением силы тока между активным и пассивным электродами (рис. 1). Через интервал времени 10–60 секунд наступает вторая фаза КСР «стадия стабилизации ВОК» или «стадия плато»,

характеризующаяся стабилизацией в течение 1–2 минут кожного электрического сопротивления под активным электродом без изменения силы тока, регистрируемого прибором. Третья фаза КСР, «стадия угнетения ВОК», начинается с момента увеличения кожного электрического сопротивления, сопровождающегося снижением регистрируемого показателя силы тока до исходных значений.

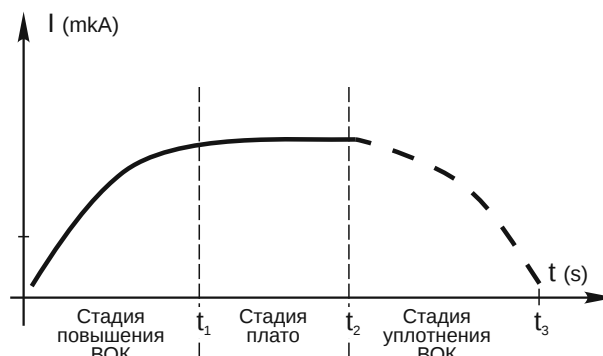


Рис. 1. Фазы КСР при воздействии на кожу тестирующим током в норме.

Для оценки результатов тестирования в основном используют следующие показатели: 1) «вегетативного обеспечения деятельности» (ВОД) — показатель силы тока на «стадии плато»; 2) вегетативной реактивности первой фазы КСР — соотношение максимальной силы тока ко времени начала «стадии плато»; 3) длительности второй фазы КСР («стадии плато»).

В практической медицине тестирование в основном проводится до «стадии плато». В процессе нашего исследования при проведении динамической сегментарной диагностики установка активного электрода осуществлялась на кожу лица, верхних и нижних конечностей, передней и задней поверхности грудной клетки, на живот и паравертебрально.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование группы практически здоровых людей выявило следующие закономерности распределения интенсивности кожных симпатических реакций на кожной поверхности тела и конечностей: во-первых, на коже дистальных отделов конечностей (кисти и стопы) при проведении ДСД-тестирования фиксировались различные по интенсивности кожные симпатические реакции (табл. 1); во-вторых, по мере приближения тестируемых кожных зон к области позвоночного столба показатели вегетативного обеспечения деятельности КСР постепенно выравнивались и становились практически одинаковыми в паравертебральных зонах (табл. 2); в-третьих, при всей разности в интенсивности кожно-симпатических реакций на дистальных отделах конечностей интенсивность на одних и тех же кожных участках у здоровых людей была на одном уровне (наибольшая — на тыльной поверхности кисти на участке кожи, ограниченном II–IV пальцами, и на кожных проекциях сухожилий разгибателя мизинца и длинной мышцы,

отводящей большой палец кисти, а наименьшая — на тыльной поверхности стопы на участке кожи, расположенном от первого межпальцевого промежутка в направлении переднего края медиальной лодыжки, и на кожном участке, расположенном от четвертого межпальцевого промежутка в направлении переднего края латеральной лодыжки).

ДСД-тестирование больных с тяжелой и средне-тяжелой формами патологии висцеральных систем организма показало: во-первых, на дистальных отделах конечностей достаточно четко определяются очерченные кожные участки, где интенсивность КСР отличается в несколько раз от смежных областей; во-вторых, у пациентов с однотипной патологией такие участки кожи с резко выраженными изменениями вегетативной регуляции (табл. 1) имеют типичную локализацию и располагаются в виде вытянутых вдоль конечности сегментов («лампасный» тип распределения) [3, 4]; в-третьих, всего было выделено 12 парных сегментов, по три сегмента на наружной и внутренней поверхности каждой конечности.

На коже дистальных отделов верхних конечностей достаточно четко определялись следующие симметричные справа и слева сегменты: у пациентов с трансмуральным инфарктом миокарда — ладонно-медиальный сегмент (РЛМС), расположенный на ладонной поверхности мизинца и на кожной проекции

сухожилия локтевого сгибателя запястья; у пациентов с идиопатической артериальной гипотензией — ладонно-срединный сегмент (РЛСС), расположенный на ладонной поверхности среднего пальца и на кожной проекции сухожилия длинной ладонной мышцы; у больных со злокачественными образованиями легких — ладонно-латеральный сегмент (РЛЛС), расположенный на ладонной поверхности большого пальца и на кожной проекции сухожилия плечелучевой мышцы; у пациентов с обострением язвенной болезни 12-перстной кишки — тыльно-медиальный сегмент (РТМС), расположенный на тыльной поверхности мизинца и на кожной проекции сухожилия локтевого разгибателя запястья; у пациенток с кистой яичника в фазе активного роста — тыльно-срединный сегмент (РТСС), расположенный на тыльной поверхности III—IV пальцев и на кожной проекции сухожилия разгибателя мизинца; у больных с синдромом раздраженной толстой кишки — тыльно-латеральный сегмент (РТАС), расположенный на тыльной поверхности указательного пальца и на кожной проекции сухожилия длинной мышцы, отводящей большой палец кисти. На коже дистальных отделов нижних конечностях мы обнаружили четкие границы шести симметричных справа и слева сегментов, локализующихся на стопах, но иногда переходящих на нижние трети

Таблица 1
Сравнение показателей ВОД на исследуемых кожных сегментах в группе наблюдения и в группе здоровых людей*

Подгруппы		Показатели ВОД на кожном сегменте (мкА)				
№	Кожные сегменты	у пациентов анализируемой подгруппы		для остальных пациентов		группа здоровых людей, n = 46
		n	Показатель ВОД	n	Показатель ВОД	Показатель ВОД
1	РЛМС	19	11,4 ± 2,57 **	261	71,43 ± 21,67	73,07 ± 3,62
2	РЛСС	42	11,9 ± 3,01 **	238	66,54 ± 22,41	88,00 ± 3,26
3	РЛЛС	17	10,3 ± 2,15 **	263	76,32 ± 18,53	95,57 ± 4,18
4	РТМС	25	137,4 ± 6,87 **	255	59,76 ± 20,98	89,50 ± 4,15
5	РТСС	17	152,6 ± 5,11 **	263	58,99 ± 23,54	102,13 ± 4,15
6	РТЛС	35	135,3 ± 3,27 **	245	64,32 ± 23,29	101,39 ± 3,31
7	НТМС	20	11,9 ± 2,66 **	260	65,87 ± 23,03	65,28 ± 2,46
8	НТСС	22	12,0 ± 2,15 **	258	77,38 ± 21,01	69,52 ± 1,81
9	НТЛС	33	14,3 ± 6,15 **	247	62,18 ± 19,35	66,02 ± 2,47
10	НМС	15	135,5 ± 5,81 **	265	63,33 ± 18,11	82,76 ± 3,16
11	НЗС	18	141,3 ± 4,65 **	262	71,42 ± 19,95	81,11 ± 3,45
12	НЛС	17	128,1 ± 4,76 **	263	64,34 ± 19,88	76,65 ± 2,96

Примечание: * — данные представлены в формате $M \pm s$, где M — средняя арифметическая величина, s — среднеквадратическое отклонение; n — количество пациентов; ** — достоверность различий при сравнении анализируемой подгруппы с остальными пациентами и с группой здоровых людей по критерию Манна-Уитни, $p < 0,01$.

Таблица 2
Интенсивность кожно-симпатических реакций в паравертебральных зонах различных отделов позвоночника для группы здоровых людей*

Показатель ВОД	Отдел позвоночника		
	шейный	грудной	поясничный
Среднее значения для региона (мкА), n = 46	130,5 ± 9,8	117,3 ± 9,1	101,2 ± 8,8

Примечание: * — данные представлены в формате $M \pm s$, где M — средняя арифметическая величина, s — среднеквадратическое отклонение; n — количество пациентов.

голеней: у пациентов с циррозом печени — тыльно-медиальный сегмент (НТМС), расположенный на тыльной поверхности стопы в направлении от первого межпальцевого промежутка к переднему краю медиальной лодыжки; у больных с гастроптозом — тыльно-срединный сегмент (НТСС), расположенный на тыльной поверхности стопы в направлении от второго межпальцевого промежутка к проекции сухожилия длинного разгибателя пальцев в области сгиба голеностопного сустава; у пациентов с дискинезией желчного пузыря по гипотоническому типу — тыльно-латеральный сегмент (НТАС), расположенный на тыльной поверхности стопы в направлении от четвертого межпальцевого промежутка к переднему краю латеральной лодыжки; у пациентов с острым панкреатитом — медиальный сегмент (НМС), расположенный по медиальному краю стопы от большого пальца в направлении центра медиальной лодыжки; у пациентов с острым диффузным гломерулонефритом — задний сегмент (НЗС), расположенный на медиальной поверхности пяточной кости от ее нижнего края в направлении заднего края медиальной лодыжки; у пациентов с обострением хронического цистита и мочекаменной болезнью — латеральный сегмент (НЛС), расположенный по латеральному краю стопы от мизинца в направлении заднего края латеральной лодыжки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования показали следующее. Во-первых, на дистальных отделах конечностей были выделены 12 пар кожных сегментов вегетативного обеспечения (КСВО), каждая из которых по вегетативному обеспечению взаимосвязана с соответствующей висцеральной системой организма. Во-вторых, было выявлено, что смежные КСВО имеют зоны перекрытия иннервации. В-третьих, был сделан вывод о том, что выше сгибов лучезапястных и голеностопных суставов формирование перекрестной иннервации КСВО не ограничивается законами смежности сегментов. В-четвертых, были подтверждены данные о сегментарном распределении вегетативной иннервации в процессе эмбриогенеза.

Таким образом, на основании результатов настоящего исследования представляется целесообразным ввести в медицинскую науку и практику такое понятие, как **вегетотом** (vegetotome).

Вегетотом — участок эмбриональной закладки вегетативной нервной системы, формирующий единую вегетативную иннервацию отдельных участков мезо-, энто- и эктодермы. Впоследствии определенные группы мышц, костей, сосудов, конкретные висцеральные системы и участки кожи с ее эпителиальными структурами, получившие в процессе эмбриогенеза первичную вегетативную

иннервацию от одного и того же вегетотома, становятся взаимосвязанными единой сегментарной вегетативной иннервацией.

Понятие вегетотома нельзя приравнивать к понятию невротом, который представляет собой участок закладки мозга, соответствующий месту отхождения одной пары черепных или спинномозговых нервов и по сути формирующий первичную соматическую иннервацию производных одного основного и двух смежных сомитов [7]. Исходя из количества выявленных кожных сегментов вегетативного обеспечения, можно предположить, что в процессе эмбриогенеза формируются не менее 12 вегетотомов в отличие от 40 — 42 невротомов. Кожные сегменты соматической иннервации, названные в некоторых научных работах как дерматомы [5, 6], следует отличать от кожных сегментов вегетативного обеспечения. Безусловно, являясь производными нейроэктодермы, вегетотомы и невротомы связаны морфологически и функционально, что обеспечивает рефлекторное взаимодействие между иннервируемыми ими структурными элементами организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы попытались, опираясь на более чем 20-летний опыт собственных исследований, обосновать целесообразность введения в медицинскую науку и практику понятия вегетотом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — 752 с.
2. Бойцов И.В. Динамическая сегментарная диагностика нейрофункционального статуса систем организма // Рефлексология. — 2005. — № 4 (8). — С. 15 — 18.
3. Бойцов И.В. Способ диагностики идиопатической артериальной гипотензии: положительное решение на выдачу патента РБ по заявке № а20101615 от 12.11.2010. — Минск: Национальный центр интеллектуальной собственности, 2010.
4. Бойцов И.В. Способ диагностики моторно-секреторной функции желудка: положительное решение на выдачу патента РБ по заявке № а20110136 от 03.02.2011. — Минск: Национальный центр интеллектуальной собственности, 2011.
5. Иваничев Г.А. Сенсорное и рефлекторное взаимодействие в механизмах акупунктуры. — Казань: Изд-во «Матбугат йорты», 1999. — 144 с.
6. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей; 5-е изд., стереотип. — СПб.: Политехника, 2007. — 399 с.
7. Эмбриогенез систем органов человека: учебно-методическое пособие по нормальной анатомии / под ред. П.Г. Пивченко. — Минск: БГМУ, 2007. — 50 с.

Сведения об авторах

Бойцов Игорь Васильевич — кандидат медицинских наук, врач-рефлексотерапевт ООО «Спектрально-динамические системы» (Республика Беларусь, Минская обл., Минский р-н, п. Колодищи, ул. Васильевская, д. 36; тел.: +375-29-771-34-46; e-mail: avicenna_h1@mail.ru)

Б.Б. Ерофеев, С.А. Иозефсон

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И УТРОЖЕСТАНА НА ГОРМОНОПРОДУЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ И ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Чита)**

Проведено исследование гормональной функции фетоплацентарного комплекса (ФПК) у 180 беременных с угрожающими преждевременными родами и хронической фетоплацентарной недостаточностью, из которых 90 пациенток получали озонотерапию в комплексе с утрожестаном, 90 беременных — традиционную терапию, и у 51 пациентки с неосложнённой беременностью (контрольная группа). Установлено корректирующее и стимулирующее влияние озонотерапии и утрожестана на гормональную функцию фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: преждевременные роды, хроническая фетоплацентарная недостаточность, озонотерапия, утрожестан

INFLUENCE OF OZONE THERAPY AND UTROZHESTAN ON HORMONE PRODUCING FUNCTION OF FETOPLACENTAL COMPLEX AT THE THREATENING PREMATURE BIRTH AND FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY**B.B. Erofeev, S.A. Jozefson****Chita State Medical Academy, Chita**

We researched hormonal function of fetoplacental complex (FPC) in 180 pregnant women with threatening premature birth and chronic fetoplacental insufficiency including 90 patients who received ozone therapy in combination with Utrozhestan, 90 pregnant women who received traditional therapy, and 51 woman with an uncomplicated pregnancy (control group). Corrective and stimulating effect of ozone therapy and Utrozhestan on hormonal function fetoplacental complex was revealed.

Key words: premature birth, chronic fetoplacental insufficiency, ozone therapy, utrozhestan

Угрожающие преждевременные роды и сопряжённая с ними и взаимообусловленная хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) являются самым частым и грозным осложнением беременности, одной из основных причин высокой перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидизации детей [2, 6, 7, 9, 11].

Плацентарная недостаточность при угрожающих преждевременных родах развивается в 40–93,2 % случаев [8, 10, 12, 13], а по данным В.Е. Радзинского с соавт. [4] — при беременности, осложнённой угрозой прерывания, всегда развивается синдром хронической плацентарной недостаточности.

Перинатальные потери при плацентарной недостаточности значительно увеличиваются среди недоношенных детей. Именно ФПН обуславливает перинатальную патологию у новорождённых, в последующем — перинатальную смертность или инвалидизацию у детей [6].

Ведущая роль в патогенезе плацентарной недостаточности при угрожающих преждевременных родах принадлежит нарушениям маточно-плацентарной гемодинамики за счёт длительного сокращения матки [11].

Установлена роль гормональных нарушений в генезе досрочного прерывания беременности и плацентарной недостаточности и высокая значимость коррекции баланса гормонов ФПК для разви-

тия беременности [3, 6]. По мнению некоторых авторов, изменения гормонального статуса являются самыми ранними симптомами развития патологии, которые предшествуют хронической плацентарной недостаточности [12]. Со II триместра плацента и плод синтезируют все гормоны, необходимые для нормального их развития. Из пептидных гормонов наиболее важными являются хорионический гонадотропин (ХГ) и плацентарный лактоген (ПЛА), из стероидных — эстриол (E_3) и прогестерон (Pg). Развитие угрожающих преждевременных родов и хронической плацентарной недостаточности сопровождается патологическими морфофункциональными изменениями плаценты, что приводит к снижению синтеза гормонов ФПК.

До настоящего времени остаются открытыми вопросы профилактики и лечения угрожающих преждевременных родов и плацентарной недостаточности, несмотря на большое количество предложенных методов. Существующие традиционные методы лечения и профилактики имеют ряд недостатков: противопоказания со стороны матери и плода, неблагоприятное влияние на организм матери и плода, приводят к осложнениям и побочным эффектам и бывают малоэффективными.

Учитывая исследования отечественных и зарубежных авторов с целью воздействия на ключевые звенья патогенеза при угрожающих пре-

ждевременных родах и ФПН нами использовался немедикаментозный метод курсовой озонотерапии в комплексе с утрожестаном. Медицинский озон имеет многочисленные лечебные эффекты и безопасен в применении [1, 12]. Установлено, что медицинский озон повышает устойчивость головного мозга и тканей плода к гипоксии, улучшает макро- и микроциркуляцию, реологические свойства крови, усиливает активность иммунокомпетентных клеток. Озон улучшает метаболическую и гормонопродуцирующую функцию плаценты, активизирует обменные процессы в организме плода. При использовании озона уменьшается лекарственная нагрузка на организм матери и плода.

В комплексной терапии угрожающих преждевременных родов и ХФПН у беременных основной группы для коррекции прогестероновой недостаточности нами применялся натуральный микронизированный прогестерон утрожестан в дозе 200 мг перорально/вагинально. Известно токолитическое действие прогестерона, механизм которого связан с активацией β -адренергической реакции миометрия [3, 4, 7, 9]. Утрожестан обеспечивает снижение тонуса миометрия при угрожающих преждевременных родах и ХФПН, регулирует водно-электролитный обмен, метаболизм андрогенов, положительно влияет на сердечно-сосудистую систему, обладает седативным эффектом и не оказывает негативного влияния на систему гемостаза [3, 15]. Однако в комплексе с медицинским озоном не применялся.

Цель исследования: изучить особенности изменений продукции стероидных (эстриол и прогестерон) и пептидных гормонов (плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин) ФПК у беременных с угрожающими преждевременными родами и ХФПН в зависимости от различных методов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование содержания гормонов ФПК: прогестерона (Pg), эстриола (E_3), хорионического гонадотропина (ХГ) и плацентарного лактогена (ПЛ) в периферической крови у 180 беременных с угрожающими преждевременными родами и плацентарной недостаточностью во II и III триместрах гестации при сроках 22–36 недель, получавших различные методы лечения. Диагноз угрожающего родового прерывания беременности подтверждён субъективными проявлениями (боли различного характера внизу живота и в пояснице) и объективными данными (маточными сокращениями при кардиотокографии, локальными сокращениями при УЗИ). Диагноз ХФПН подтверждён эхографическими и доплерометрическими признаками с оценкой степени компенсации ФПК во время беременности по классификации А.Н. Стрижакова и др. (2003). Распределение беременных с угрожающими преждевременными родами и ХФПН, а также по группам осуществлялось методом случайной выборки.

1-я группа (основная): 90 пациенток — получали терапию угрожающих преждевременных родов и ХФПН медицинским озоном в комплексе с утрожестаном, из них 45 — во II триместре и 45 — в III триместре. Озонотерапию проводили в виде внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора, который вводили в локтевую вену в/в капельно в течение 7 дней. Утрожестан в дозе 200 мг беременные получали перорально/вагинально.

2-я группа (группа сравнения): 90 беременных получали традиционную медикаментозную терапию β -адреномиметиками, спазмолитическими средствами и антигипоксантами, из которых 45 — во II триместре и 45 — в III триместре гестации. Контингент пациенток основной и группы сравнения не имел достоверных различий по возрасту, перенесенным гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям.

3-я группа (контрольная): 25 пациенток во II и 26 — в III триместре с неосложнённой беременностью, сопоставимых с первой и второй группами по возрасту и сроку гестации. Все беременные были постоянными жительницами Забайкальского края. Исследования проводились до начала терапии в первые сутки при поступлении беременной в стационар и на восьмые сутки после проведения терапии.

Содержание прогестерона (Pg), эстриола (E_3), хорионического гонадотропина (ХГ) и плацентарного лактогена (ПЛ) определяли иммуноферментным методом с помощью набора тест-систем фирмы «HUMAN» (Labor Diagnostic Nord, Германия). Значения исследуемых показателей подвергались статистической обработке и корреляционному анализу методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы «BIOSTAT» и программы статистического анализа Microsoft Excel, версия XP. При сравнении изученных показателей использовались методы непараметрической статистики по критерию Колмогорова — Смирнова. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения выборочных совокупностей применялся критерий Манна — Уитни, а для зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей использовали методы χ^2 Пирсона для малых частот. Анализ связи двух признаков проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости принимался $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике физиологически протекающей беременности уровень Pg значительно увеличился с 36,30 [31,55; 41,05] нмоль/л в 22–27 недель до 77,95 [73,40; 82,95] нмоль/л в 28–36 недель. При угрожающих преждевременных родах и ХФПН концентрация Pg во II триместре до проведения лечения была достоверно ниже: в основной — на

27,5 %, в группе сравнения — на 25,7 % по сравнению с группой здоровых беременных ($p < 0,001$). По мере прогрессирования осложнённой беременности концентрация Рg в III триместре составила в основной группе 51,30 [45,88; 55,50] нмоль/л и в группе сравнения — 51,30 [46,28; 55,40] нмоль/л, что в 1,9 раза превышает значения, полученные во II триместре ($p < 0,001$).

После лечения двумя методами средний уровень Рg во II триместре в основной группе к концу курса озонотерапии с утрожестаном достоверно возрос в 2,2 раза (26,70 [21,63; 31,38] — 59,75 [54,78; 64,10]; $p < 0,001$). Средний недельный прирост прогестерона у пациенток основной группы во II триместре в 2 раза превысил тот же показатель у пациенток группы сравнения ($p < 0,001$). В III триместре гестации у пациенток, получивших комплексное лечение, выявлено увеличение активности Рg в 2,3 раза от исходных показателей, полученных до лечения ($p < 0,001$). Средние значения уровня прогестерона в III триместре составили 117,55 [112,38; 121,68] нмоль/л, что в 2,1 раза превышает аналогичный показатель беременных второй группы ($p < 0,001$).

В группе сравнения по окончании традиционной терапии во II триместре уровень Рg увеличился на 8,4 % ($p < 0,001$). Содержание Рg в III триместре у беременных в этой группе после проведения традиционного лечения составило 55,75 [50,55; 59,43] нмоль/л, что на 9,1 % выше показателей, зарегистрированных до лечения (рис. 1).

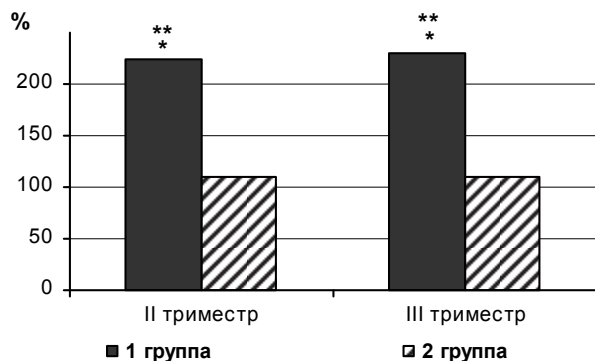


Рис. 1. Относительные значения прогестерона у обследуемых женщин после лечения (100 % — результаты до лечения): * — достоверные различия с результатами до лечения; ** — достоверные различия между группами.

Изучение концентрации эстриола (E_3) при физиологической беременности показало прогрессирующее увеличение его в динамике с 25,25 [20,43; 30,38] нмоль/л в 22 — 27 недель беременности до 52,9 [48,33; 57,43] нмоль/л в 28 — 36 недель. При угрожающем прерывании беременности и ХФПН выявлено достоверное уменьшение уровня E_3 с 22 до 36 недели в 1-й и 2-й группе по сравнению с контрольной группой пациенток. Содержание E_3 во II триместре в основной группе уменьшилось и составило 17,20 [12,78; 21,33] нмоль/л, в группе сравнения — 17,35 [12,73;

21,43] нмоль/л ($p < 0,05$). При прогрессировании осложнённой беременности в III триместре содержание E_3 увеличилось в 1-й и 2-й группе в 2 раза по сравнению с показателями, выявленными во II триместре.

После лечения двумя методами уровень E_3 во II триместре в основной группе пациенток возрос в 2,5 раза (17,20 [12,78; 21,33] — 43,40 [37,70; 48,40] нмоль/л; $p < 0,001$). В группе беременных, получивших традиционный метод лечения, уровень E_3 увеличился на 7,9 % от исходных показателей. Уровень прироста E_3 в основной группе пациенток был в 2,3 раза выше, чем в группе сравнения. В III триместре гестации продукция E_3 увеличилась в 2,2 раза по сравнению с исходной величиной (35,05 [29,98; 39,13] — 79,40 [74,25; 84,83] нмоль/л; $p < 0,001$).

У беременных, пролеченных по традиционной методике, синтез E_3 в III триместре повысился на 8,6 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

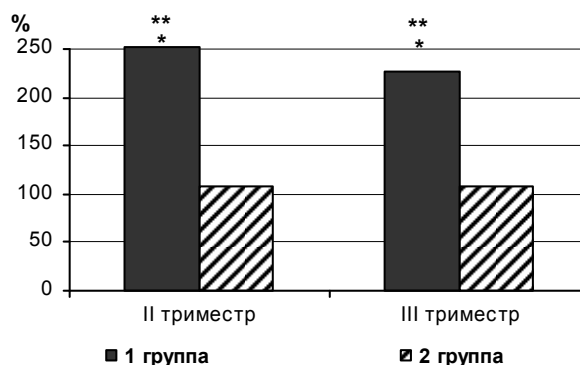


Рис. 2. Относительные значения эстриола у обследуемых женщин после лечения (100 % — результаты до лечения): * — достоверные различия с результатами до лечения; ** — достоверные различия между группами.

При исследовании концентрации плацентарного лактогена (ПЛ) на сроках 22 — 36 недель неосложнённой беременности выявлено возрастание его уровня с 5,75 [4,03; 7,43] до 8,80 [7,20; 10,68] мг/л. По мере прогрессирования осложнённой беременности в III триместре концентрация ПЛ увеличилась в 1,4 раза в сравниваемых группах и составила 6,10 [3,83; 8,48] мг/л и 6,05 [3,73; 8,48] мг/л соответственно.

После лечения во II триместре у пациенток основной группы выявлено увеличение содержания ПЛ в 2,1 раза по сравнению с исходными показателями: 9,00 [5,63; 11,78] мг/л, что превысило нормативные значения здоровых беременных во II триместре в 1,5 раза ($p < 0,05$). В группе сравнения после проведения традиционной терапии уровень ПЛ повысился на 7,6 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

В III триместре после лечения содержание ПЛ у пациенток основной группы достоверно возросло с 6,10 [3,83; 8,48] до 10,20 [7,80; 12,58] мг/л ($p < 0,05$). У беременных во 2-й группе содержание ПЛ к концу лечения в III триместре увеличилось на 6,6 % от исходных показателей ($p < 0,05$).

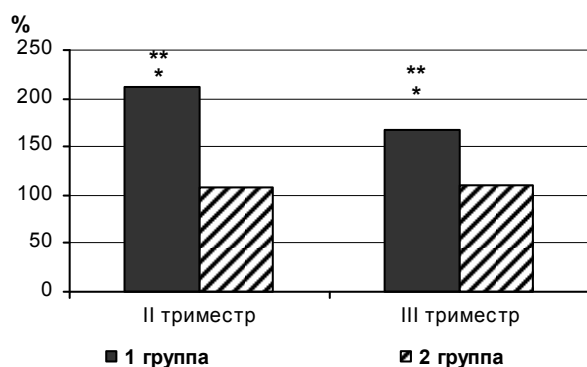


Рис. 3. Относительные значения лактогена у обследуемых женщин после лечения (100 % – результаты до лечения): * – достоверные различия с результатами до лечения; ** – достоверные различия между группами.

Концентрация ХГ в сыворотке крови здоровых женщин контрольной группы в динамике беременности во II триместре составила 21425 [15400; 27300] мМЕ/мл, в III триместре увеличилась до 26825 [20337; 31462] мМЕ/мл ($p < 0,05$). При угрожающем прерывании беременности и ХФПН выявлено уменьшение уровня ХГ в основной и группе сравнения. В III триместре уровень ХГ при осложнённой беременности составил 17800 [14587; 20975] мМЕ/мл – в первой группе и 16950 [14400; 20337] мМЕ/мл – во второй группе, что в 1,5 раза ниже значений контрольной группы.

После лечения озоном и утрожестаном уровень ХГ во II триместре составил 35575 [28725; 41500] мМЕ/мл, превысив значения, адекватные сроку беременности ($p < 0,001$). В группе пациенток, получивших традиционное лечение, продукция ХГ возросла на 6,9 % ($p < 0,001$). Среднее содержание ХГ после лечения у пациенток основной группы в III триместре беременности достоверно увеличилось с 17800 [14587; 20975] мМЕ/мл до 36425 [28925; 42275] мМЕ/мл – возросло в 2 раза ($p < 0,001$). Традиционное лечение беременных, проведённое в III триместре, привело к увеличению уровня ХГ на 6,9 % (рис. 4).

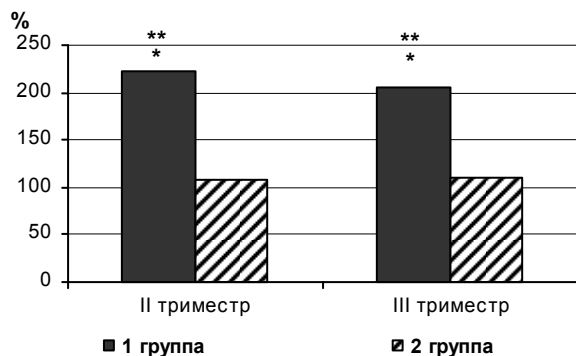


Рис. 4. Относительные значения хорионического гонадотропина у обследуемых женщин после лечения (100 % – результаты до лечения): * – достоверные различия с результатами до лечения; ** – достоверные различия между группами.

Средний недельный прирост ХГ у пациенток основной группы во II триместре – в 2,1 раза, в III триместре – в 1,9 раза – превысил тот же показатель у пациенток группы сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при физиологически протекающей беременности содержание стероидных гормонов ФПК (Рg и E_3) увеличилось по мере развития гестации, что способствовало пролонгированию её, росту и развитию плода. Активность ПЛ и ХГ в динамике неосложнённой беременности возросла, обеспечивая энергетические потребности плода и состояние инертности матки.

Анализ содержания стероидных и пептидных гормонов ФПК у пациенток с угрожающими преждевременными родами и сопряженной с ними ХФПН свидетельствует о снижении гормонопродуцирующей функции ФПК. Можно предположить, что изменения гормональных параметров в системе «мать – плацента – плод» способствуют доминированию факторов, активирующих сократительную деятельность миометрия.

После лечения беременных медицинским озоном в сочетании с утрожестаном было выявлено, что синтез гормонов Рg, E_3 , ПЛ и ХГ не только нормализовался до исходных цифр, но и возрос.

Таким образом, исследование гормонопродуцирующей функции ФПК при угрожающих преждевременных родах и плацентарной недостаточности показало корригирующее, нормализующее и стимулирующее влияние применяемого нами сочетанного метода терапии – озона и утрожестана – на продукцию Рg, E_3 , ПЛ и ХГ. Традиционное лечение, проведённое в группе сравнения, было менее результативным, что проявлялось отставанием от нормальных уровней гормонов в динамике беременности.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с угрожающими преждевременными родами и сопряжённой с ними хронической фетоплацентарной недостаточностью выявлены нарушения в гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса, что проявляется кратным уменьшением содержания стероидных – прогестерона (Рg), эстриола (E_3), и пептидных гормонов – плацентарного лактогена (ПЛ) и хорионического гонадотропина (ХГ) в сроки 22 – 36 недель.

2. Применение в лечении угрожающих преждевременных родов метода озонотерапии в комплексе с утрожестаном у пациенток с нарушенным гормональным балансом приводит к нормализации и стимуляции показателей гормонопродуцирующей функции ФПК: возрастанию уровня E_3 , увеличению содержания Рg, повышению концентрации ПЛ, увеличению содержания ХГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние озонотерапии и гипербаротерапии на гормонопродуцирующую функцию фетоплацен-

тарного комплекса, состояние свёртывающей системы крови и морфологию плаценты у беременных с хронической плацентарной недостаточностью / Х.М. Апумайта Клементе [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2. — С. 35–38.

2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. — М.: Литера, 2008. — 199 с.

3. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности — обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 2. — С. 51–53.

4. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мионов А.В. Прогнозы лечения невынашивания беременности в первом триместре прогестагенами // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 35–37.

5. Роль угрозы прерывания беременности в генез развития фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров [и др.] // Гинекология. — 2010. — Т. 12, № 5. — С. 33–37.

6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — 447 с.

7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. — М.: МИА, 2010. — 534 с.

8. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. — М.: МИА, 2005. — 295 с.

9. Современные методы лечения при преждевременных родах / О.В. Макаров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 2. — С. 31–33.

10. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. — М.: ООО МИА, 2007. — 224 с.

11. Фетоплацентарная недостаточность / Т.Е. Белокрыницкая [и др.]. — Чита, 2009. — 191 с.

12. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 159 с.

13. Glukhovets B.I., Rets L.V. Fetal compensatory and abnormal reactions in fetoplacental insufficiency // Arkh. Patol. — 2008. — Vol. 70, N 2. — P. 59–62.

14. Hypoxicischemic encephalopathy associated with placenta insufficiency in a cloned foal / A.L. Wilcox [et al.] // Vet. Pathol. — 2009. — Vol. 46, N 1. — P. 75–79.

15. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. Fonseca [et al.] // Am. J. Obstet. Gynec. — 2003. — Vol. 188. — P. 419–424.

Сведения об авторах

Ерофеев Борис Борисович — заведующий послеродовым отделением акушерского отделения краевой клинической больницы, врач высшей категории, соискатель кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Коханского, 5)

Иозефсон Сергей Абрамович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672000, г. Чита, ул. Балябина д. 14, к. 608; тел.: 8 (914) 496-87-90)

Т.А. Капустина, А.Н. Маркина, О.В. Парилова, Т.И. Кин

ВНУТРИСЕМЕЙНОЕ ХЛАМИДИЙНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН (Красноярск)*

В статье представлены результаты обследования 44 семей больных с заболеваниями верхнего отдела респираторного тракта, сопряженными с хламидийным инфицированием. Контрольную группу составили 43 семьи ЛОР-больных, у которых наличие хламидий подтверждено не было. Диагностика хламидийной инфекции осуществлялась применением комплекса лабораторных методов (прямого иммунофлуоресцентного и иммуноферментного анализами, полимеразно-цепной реакции). Показано, что наличие в семье больного с респираторным хламидиозом способствует заражению хламидиями других членов семьи.

Ключевые слова: хламидийная инфекция верхнего отдела респираторного тракта, семейный очаг респираторного хламидиоза

INTRA-FAMILY CHLAMYDIA CONTAMINATION IN UPPER SEGMENTS OF RESPIRATORY TRACT

T.A. Kapustina, A.N. Markina, O.V. Parilova, T.I. Kin

Scientific Research Institute of Medical Problems of North SB RAMS, Krasnoyarsk

The paper presents the results of studying of 44 families of patients with diseases of upper segment of respiratory tract, associated with Chlamydia infection. Control group included 43 families of ENT-patients without Chlamydia infection. Diagnostics of Chlamydia infection was provided by using the complex of laboratory methods (direct fluorescence immunoassay and immune-enzyme analysis, polymerase-chain reaction). The presence of a patient with respiratory chlamydiosis in a family promotes infecting of other members of the family with Chlamydia.

Key words: Chlamydia infection in upper segment of respiratory tract, family nidus of respiratory chlamydiosis

В связи с широким распространением, вариабельностью клинических проявлений и локализаций поражения большими затратами на диагностику и лечение, склонностью к хронизации, влиянием на воспроизводство населения хламидийная инфекция в настоящее время является серьезной проблемой международной и национальной служб здравоохранения [2, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15 и мн. др.]. Сложность, гетерогенность и недостаточная изученность патогенеза хламидийной инфекции диктуют необходимость прицельного исследования его различных звеньев, в том числе и такого важного патогенетического звена, как внутрисемейное инфицирование. До сих пор значительное большинство проводимых исследований в оториноларингологии, имеющих отношение к хламидийной инфекции, исходят с позиций отдельно взятого индивидуума, но, учитывая особенности путей передачи (воздушно-капельный, контактный), высокую степень восприимчивости к этому патогену, назрела необходимость и подхода к этой проблеме с точки зрения внутрисемейного заражения.

К сожалению, этот вопрос получил свое развитие только в отношении урогенитального хламидиоза [7, 8, 10], хотя каждый член семьи с респираторной локализацией хламидийной инфекции также может быть потенциальным источником «семейного хламидиоза» и представлять угрозу для заражения остальных членов семьи. Семейный подход к профилактике экстрагенитальных

заболеваний хламидийной этиологии уже нашел поддержку у ряда ученых [2, 3].

Таким образом, цель исследования заключалась в изучении частоты выявления и особенностей проявления респираторного хламидиоза у членов семей ЛОР-больных с верифицированной хламидийной инфекцией.

МЕТОДИКА

Объектами изучения являлись семьи оториноларингологических больных, находящихся на стационарном лечении в ЛОР-отделении с острой и хронической патологией верхнего отдела респираторного тракта. Всего одномоментным методом было обследовано 87 семей, из них 44 семьи пациентов с идентифицированной хламидийной инфекцией (основная группа семей, включающая 24 семьи больных детей и 20 семей взрослых больных), и 43 семьи пациентов, у которых наличие хламидий подтверждено не было (контрольная группа). Объем выборки, определялся по методике В.И. Паниотто (1982). Совокупный численный состав обследованных семей составил 245 человек: 123 человека в основной группе (38 детей, 85 взрослых лиц) и 122 человека в контрольной группе (33 детей, 89 взрослых лиц). В сравниваемых группах члены семей были сопоставимы по возрастным и половым категориям.

Лабораторные методы исследования включали идентификацию двух видов хламидий (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*), для выявления которых использовались два прямых (прямой

иммунофлуоресцентный анализ и полимеразно-цепная реакция) и один непрямой тест (иммуноферментный анализ). Полимеразно-цепная реакция и иммуноферментный анализ проводились с использованием тест-систем «ВекторХлами-ДНК-амли» и «ХламиБест-стрип» («Вектор-Бест»). Для проведения иммунофлуоресцентного анализа применялась тест-система «ХламиСлайд» («Галарт»-Диагностикум).

Описание бинауральных признаков представлено в виде относительной частоты, выраженной в процентах, и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оценка значимости различий показателей проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. За максимально приемлемую вероятность α -ошибки (p) была принята величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали высокую степень контагиозности хламидийной инфекции в очаге респираторного хламидиоза. Так, от всего состава семей, включая ЛОР-больных с хламидиями, хламидии были обнаружены у 81 человека (в 65,9 % случаев, 95% ДИ 57,3 – 73,9), а прирост числа инфицированных лиц составил 30,1 %. При этом хламидии были идентифицированы у 73,7 % (95% ДИ 58,7 – 87,7) детей и 62,4 % (95% ДИ 52,0 – 72,7) взрослых лиц. Существенных различий в восприимчивости к хламидиям детей и взрослых получено не было ($p = 0,2$). Стопроцентная инфицированность членов семьи имела место в 27,3 % семьях. Инфицированность более двух третей членов семей наблюдалась в 34,1 %, от 50 % до 60 % – в 27,3 % семей. И только в 5 семьях (11,4 %) инфицированность составила менее одной трети.

В 28 семьях из 44 семей (в 63,6 % случаев, 95% ДИ 49,0 – 77,1), помимо самих пациентов с верифицированными хламидиями, оказались зараженными и другие члены семьи. Прирост инфицированных лиц в этих семьях составил 44,1 %. При этом инфицированность всех членов семьи отмечалась в 42,9 % случаев, более двух третей от ее состава – в 46,4 %, от 50 % до 60 % – в 10,7 %. Отсутствие хламидий у членов 16 семей ЛОР-больных с подтвержденным респираторным хламидиозом может быть

объяснено вероятностью наличия у отдельных лиц персистирующей инфекции, трудно поддающейся лабораторной диагностике, или «свежим» случаем инфицирования самого источника заражения.

Всего у 81 члена семьи было выявлено 103 случая инфицирования разными видами хламидий (табл. 1). Одновременное наличие обоих видов хламидий установлено у 17,9 % членов семей (15,8 % детей, 18,8 % взрослых лиц). У детей, в отличие от взрослых членов семьи, частота обнаружения хламидофильной инфекции значительно превышала частоту верификации *Chlamydia trachomatis* (68,4 % против 21,1 %; $p < 0,001$). У взрослых лиц различий в частоте выявления этих видов хламидий отмечено не было: аналогичные показатели составили, соответственно, 44,7 % и 36,5 % ($p = 0,3$).

Возрастные особенности состояли в том, что у взрослых лиц в возрасте до 30 лет существенно чаще по сравнению со старшим поколением идентифицировалась *Chlamydia pneumoniae* (64,3 % против 35,1 %), а моноинфицирование *Chlamydia trachomatis*, наоборот, чаще имело место у лиц старше 30 лет (22,8 % против 7,2 %). Схожие тенденции наблюдались и у детей: так, частота выявления *Chlamydia pneumoniae* уменьшалась с увеличением возраста ребенка (в 93,8 % в возрастной группе от 3 до 6 лет против 50,0 % у детей старше 7 лет), а *Chlamydia trachomatis* в виде моноинфекции была верифицирована только у школьников (в 9,1 %). Половых различий в восприимчивости членов семей к хламидийному инфицированию верхнего отдела респираторного тракта получено не было.

В семьях с очагом респираторного хламидиоза хроническая патология ЛОР-органов, в том числе и воспалительного генеза, диагностировалась в 1,7 и в 2,2 раза чаще ($p < 0,001$), чем в семьях контрольной группы семей: соответственно, в 73,2 % (95% ДИ 65,0 – 80,6) против 42,6 % (95% ДИ 34,0 – 51,5) и в 67,5 % (95% ДИ 59,0 – 75,4) против 30,3 % (95% ДИ 22,5 – 38,8). Кроме того, в семьях с наличием очага хламидиоза лиц с сочетанной патологией было больше (22,8 % против 6,6 %; $p < 0,001$) за счет членов семьи, имеющих две болезни глотки (12,2 % против 2,5 %; $p = 0,002$) или одновременное наличие болезней глотки и носа (7,3 % против 1,6 %; $p = 0,02$).

Независимо от наличия или отсутствия семейного очага респираторного хламидиоза наиболее

Таблица 1
Распространенность различных видов хламидий в семейных очагах респираторного хламидиоза

Группа	Моноинфицирование <i>Chlamydia pneumoniae</i>		Моноинфицирование <i>Chlamydia trachomatis</i>		Хламидийная микст-инфекция		Всего лиц, инфицированных хламидиями	
	<i>n</i>	%, 95% ДИ	<i>n</i>	%, 95% ДИ	<i>n</i>	%, 95% ДИ	<i>n</i>	%, 95% ДИ
Взрослые (<i>n</i> = 85)	22	25,9 16,6–35,7	15	17,6 10,3–26,4	16	18,8 11,3–27,8	53	62,4 52,0–72,7
Дети (<i>n</i> = 38)	20	52,6 36,7–68,5 $p_{д-в} = 0,01$	2	5,3 0,5–14,5 $p_{д-в} = 0,04$	6	15,8 6,1–28,9 $p_{д-в} = 0,7$	28	73,7 59,7–87,7 $p_{д-в} = 0,2$
Всего (<i>n</i> = 123)	42	34,2 25,8–42,5	17	13,8 8,3–20,5	22	17,9 11,6–25,1	81	65,9 57,3–73,9

Примечание: p – статистическая значимость различий в группах детей и взрослых лиц по критерию Стьюдента и Фишера.

частой локализацией хронических болезней ЛОР-органов у членов семьи являлась глотка. Причем в семьях инфицированных хламидиями больных эта патология диагностировалась чаще (59,3 % против 24,6 %; $p < 0,001$) за счет большей частоты выявления тонзиллита (20,3 % против 5,7 %) и фарингита (35,0 % против 10,7 %). При этом величина доли заболеваний глотки в 3 раза превышала долю болезней носа (74,6 % против 24,6 %). Аналогичные показатели в семьях без очага хламидиоза отличались только в 1,6 раз (55,0 % против 35,0 %).

Отмеченные тенденции были характерны как для детской, так и для взрослой части семей. Так, у детей из семейного очага хламидиоза по сравнению с детьми из семей с отсутствием источника инфицирования хламидиями уровни суммарной хронической патологии ЛОР-органов, хронических заболеваний воспалительного характера, заболеваний глотки составили, соответственно, 81,6 %, 71,1 % и 76,3 % против 39,4 % ($p < 0,001$), 15,2 % ($p < 0,001$) и 30,3 % ($p < 0,001$). У взрослых членов частота указанной выше патологии составила, соответственно, 69,4 %, 65,9 % и 51,8 % против 43,8 % ($p < 0,001$), 36,0 % ($p < 0,001$) и 22,5 % ($p < 0,001$). Среди отдельных форм хронической нозологии у взрослых членов семей из очага инфекции чаще диагностировался фарингит (45,9 % против 14,6 %; $p < 0,001$). У детей диагнозы тонзиллита и фарингита были поставлены только в семьях, где имелся источник заражения хламидиями (соответственно, у 31,6 % и 10,5 % лиц).

Таким образом, больной, имеющий заболевания верхних отделов дыхательных путей, ассоциированных с хламидийной инфекцией, является источником этой инфекции и представляет угрозу для заражения членов своей семьи. Поэтому осуществление профилактики внутрисемейного респираторного хламидиоза позволит не только улучшить показатели здоровья семьи, но и общества в целом.

ВЫВОДЫ

1. В 63,6 % семей ЛОР-больных с идентифицированными хламидиями имеет место заражение хламидиями других членов семьи, при этом инфицированность всех членов семьи имеет место в 42,9 %, более двух третей от ее состава — в 46,4 %, от 50 % до 60 % — в 10,7 %.

2. В семейных очагах хламидийной инфекции верхнего отдела респираторного тракта хроническая патология ЛОР-органов диагностируется в 1,7 раз чаще по сравнению с семьями неинфицированных хламидиями ЛОР-больных за счет большего числа членов семей, имеющих заболевания глотки, такие, как тонзиллит и фарингит.

Сведения об авторах

Капустина Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения экологической патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН (660017, г. Красноярск, ул. Дубровинского, д. 106, кв. 193; раб. тел.: 8 (3912) 228-06-58; e-mail: TAK34@yandex.ru)

Маркина Анжела Николаевна — старший научный сотрудник экологической патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН

Парилова Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения экологической патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН

Кин Татьяна Ильинична — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения экологической патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН, заведующая ЛОР-отделением

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавалов С.М. Хламидиоз — дисбиоз, интегральные взаимоотношения. — Новосибирск: РТФ, 2003. — 220 с.
2. Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Мед. кн., 2002. — 189 с.
3. Делекторский В.В. Семейный хламидиоз: Пособие для врачей. — М.: Б.и., 1996. — 22 с.
4. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. — СПб.: Фолиант, 2003. — 396 с.
5. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. — М.: Медицина, 2006. — 208 с.
6. Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях. — Киев: Здоровье, 1982. — 160 с.
7. Распространенность смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции в условиях мегаполиса / И.В. Хамаганова, С.С. Хромова, Х.Б. Ахмедов [и др.] // Рос. журн. кожных и венерологических болезней. — 2009. — № 2. — С. 57—59.
8. Синчихин С.П. Урогенитальный хламидиоз у девочек: особенности клиники, диагностики, диспансерного наблюдения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 21 с.
9. Филин В.Ф., Рудинцева Н.В., Ситкина Л.Н. Инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis* у детей: частота выявления, диагностика и лечение // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 20—22.
10. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривенчук Н.А. Распространенность хламидийной инфекции в Западной Сибири: серо-эпидемиологические данные // Заболевания, передающиеся половым путем. — 1996. — № 2. — С. 9—11.
11. Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* and viruses // Thorax. — 1998. — Vol. 53, N 4. — P. 302—307.
12. Bartolome C., Bernardez I., Mata M. Importance of *Chlamydia pneumoniae* as a new respiratory pathogen // J. Microbiol. — 1996. — Vol. 12, N 1. — P. 51—54.
13. Chlamydial infection showing migratory pulmonary infiltrates / S. Imokawa, K. Yasuda, H. Uchiyama [et al.] // Intern. Med. — 2007. — Vol. 46. — P. 1735—1738.
14. Chlamydophila pneumoniae infection in adult asthmatics patients / A. Kocabas, M. Avsar, I. Hanta [et al.] // J. Asthma. — 2008. — Vol. 45. — P. 39—43.
15. Cohen C.R., Brunham R.C. Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease // Sex. Transm. Infect. — 1999. — Vol. 75, N 1. — P. 21—24.

Е.В. Катаманова ¹, О.И. Шевченко ¹, О.Л. Лахман ¹, И.А. Брежнева ¹, К.М. Проскоков ²

НАРУШЕНИЯ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

¹ Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

² ОГБУЗ Ангарская областная психиатрическая больница (Ангарск)

Проведено обследование пациентов с энцефалопатией различного генеза (сосудистого от воздействия ртути и алкоголя). Помимо сравнения клинической картины заболевания проводили сравнительный анализ изменения психологических и нейропсихологических показателей. Выявленные у пациентов с энцефалопатией от различного этиологического фактора нарушения высших психических функций свидетельствовали о дисфункции подкорково-лобных систем, участвующих в регуляции когнитивных функций.

Ключевые слова: профессиональное заболевание, хроническая ртутная интоксикация, алкогольная энцефалопатия, дисциркуляторная энцефалопатия

DISORDERS OF HIGHER PSYCHICAL FUNCTIONS IN ENCEPHALOPATHY OF DIFFERENT GENESIS

E.V. Katamanova ¹, O.I. Shevchenko ¹, O.L. Lakhman ¹, I.A. Brezhneva ¹, K.M. Proskokov ²

¹ Angarsk Branch of FSBI ESSC HE SB RAMS – Institute of Occupational Health and Human Ecology, Angarsk

² Regional Psychiatric Hospital, Angarsk

We examined the patients with encephalopathy of different genesis (vascular from the exposure of mercury and alcohol). Besides the comparison of clinical picture of disease the comparative analysis of psychological and neuropsychological indices was performed. The disorders of higher psychical functions revealed in patients with encephalopathy from different etiological factor may testify the dysfunction of subcortical-frontal systems that take part in the regulation of cognitive functions.

Key words: occupational disease, chronic mercury intoxication, alcoholic encephalopathy, discirculatory encephalopathy

Многие химические вещества при кратковременном или длительном контакте способны вызывать нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. К промышленным ядам, оказывающим преимущественное воздействие на нервную систему, относятся металлическая ртуть, свинец, марганец, винилхлорид, углеводороды, пестициды, растворители, хлорорганика, диоксины и их производные, спирты и т.д. Органическая стадия хронической ртутной интоксикации (ХРИ) представляет собой поражение головного мозга дегенеративного характера и обозначается термином «токсическая энцефалопатия» – ТЭ. Токсическая энцефалопатия, даже в ее начальной стадии, с современной точки зрения является тяжелым заболеванием, выраженной формой интоксикации. Эта форма заболевания имеет плохой прогноз, ее отличает стойкость клинических проявлений, а также прогрессирование даже после отстранения больного от контакта с токсическим веществом [3]. У больных с ХРИ выявляются как неспецифические расстройства – истощаемость, нарушения внимания, импульсивность, отвлекаемость, эмоциональные расстройства, так и специфические когнитивные нарушения – связанные с дисфункцией гиппокампа, теменно-височных, теменно-затылочных и лобных отделов левого полушария головного мозга. Дисфункция мозолистого тела приводит к

нарушению межполушарного взаимодействия. Высокая чувствительность мозговых структур к токсическим воздействиям паров ртути способствует более быстрому и выраженному развитию нарушений в зонах, обладающих наиболее сложными интегративными функциями [5].

Несмотря на многочисленные данные по характеристике клинической картины и проявлений хронической ртутной интоксикации, описанию психоневрологических и поведенческих нарушений больных в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации заболевания в отечественной литературе уделено мало внимания вопросам дифференциальной диагностики ХРИ. Наиболее часто дифференциальный диагноз проводится с энцефалопатией сосудистого генеза, но в некоторых случаях необходимо разграничить признаки ртутной энцефалопатии от поражения мозга алкогольного генеза.

При дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатии наряду с прогрессированием неврологической симптоматики по мере развития происходят и нарастающие расстройства высших мозговых функций. Это касается не только памяти и интеллекта, нарушающихся в III стадии до уровня деменции, но и таких нейропсихологических сфер, как праксис и гнозис. Первые, по существу субклинические, расстройства этих функций наблюдаются уже в I стадии ДЭ, затем они усиливаются, видо-

изменяются, становятся отчетливыми, влияя во II и особенно в III стадиях на адаптацию больных [2, 7]. При алкогольной энцефалопатии наиболее выражены проявления деградации личности. Больные теряют морально-этические нормы поведения. У них исчезает интерес к окружающему. Нарстают и углубляются формирующиеся на средней стадии алкоголизма мнестико-интеллектуальные расстройства. Развившаяся алкогольная энцефалопатия является одной из основных причин деменции и диагностируется у 10–30 % пациентов с клиническими признаками слабоумия [9]. Особенно чувствительны к алкоголю лобные доли, которые отвечают за интеграцию поведения, интеллекта, эмоций, а также морально-этические качества [8].

Задачей исследования являлось установление особенностей изменения высших психических функций при энцефалопатии различного генеза с целью дифференциальной диагностики ХРИ.

МЕТОДИКА

Объектом исследования явились рабочие ОАО «Усольхимпром» Иркутской области, ранее работавшие в цехе по производству каустической соды и хлора методом ртутного электролиза. В условиях стационара клиники обследовано 36 пациентов в возрасте от 48 до 60 лет (средний возраст — $55,8 \pm 4,2$ года) с установленным диагнозом ХРИ II стадии (I группа), ведущим клиническим проявлением которой была токсическая энцефалопатия. Средний стаж работы в контакте с парами металлической ртути составил $17,8 \pm 0,7$ года. Среди жалоб преобладали астенические и невротоподобные, жалоба на снижение памяти выходила на второй план.

Во вторую группу вошли 30 человек, страдающих цереброваскулярным заболеванием с установленным диагнозом ДЭ II стадии (II группа). Средний возраст больных с ДЭ составил $57,0 \pm 5,3$ года. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии устанавливался с учетом основных диагностических критериев [3]. В отличие от пациентов с ХРИ больные этой группы в первую очередь жаловались на снижение памяти, головные боли, головокружение.

В третью группу вошли 30 человек с алкогольной энцефалопатией, средний стаж алкоголизации — $21,5 \pm 3,2$, средний возраст — $49,8 \pm 2,4$ лет.

Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 30 человек составили лица репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами, средний возраст — $48,6 \pm 2,5$ лет. Обследованные всех 4 групп были лицами мужского пола.

Для выполнения поставленной цели применялись нейропсихологические методы исследования, позволяющие выявить не только очаговые нарушения, но и структурно-функциональные изменения головного мозга. Объем нейропсихологического тестирования и выбор методик обусловлены тяжестью когнитивных расстройств, характером имеющихся нарушений и целями, стоящими перед

исследователями. Данный комплекс представляет собой модификацию нейропсихологической системы А.Р. Лурия, адаптированную к поставленной цели. Оценивалось состояние интеллекта, памяти (тесты «4-й лишний», «разбитое окно», «выполнение тройного счета», «выполнение простых счетных операций», «подбор противоположностей», «10 слов», «запоминание групп картинок при трехкратном воспроизведении»), праксиса (пробы «кулак — ребро — ладонь», Хэда, Озерецкого), гнозиса (узнавание перечеркнутых, наложенных изображений, узнавание неречевых шумов и знакомых мелодий, показ заданного пальца по образцу и по названию) и речи (тесты на понимание логико-грамматических конструкций, «порядковый счет от 1 до 10», «перечисление дней недели, месяцев», «завершение хорошо известных пословиц», на повторение звуков, серии звуков, слов и фраз) [1, 4, 6].

Математико-статистические методы обработки данных проводили на ПЭВМ с использованием интегрированного статистического пакета программ STADIA 6.0 в среде Windows (разработка НПО «Информатика и компьютеры», Москва, 1996).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина психоневрологических нарушений у пациентов с ХРИ была представлена 6 основными синдромами: энцефалопатией, синдромом вегетативной дисфункции (СВД), дрожательным гиперкинезом, органическим расстройством личности, эмоциональными и когнитивными нарушениями. Частота токсической энцефалопатии составила $91,6 \pm 9,9$ %, органического расстройства личности и когнитивных нарушений — $80,5 \pm 9,2$ %, эмоционально-волевых нарушений — $80,5 \pm 9,2$ %. Астеническое расстройство было выявлено в $80,5 \pm 9,9$ % случаев, вегетативная дисфункция — в $55,6 \pm 5,7$ % случаев, гиперкинетический синдром — в $22,2 \pm 4,3$ %, выявлялись также полиневропатия конечностей — у $5,6 \pm 2,7$ %, вестибуло-координаторные нарушения — у $33,4 \pm 4,7$ %, пирамидный синдром — у $5,6 \pm 2,2$ % пациентов. Гиперкинетический синдром проявлялся мелкоамплитудным тремором конечностей (постурально-кинетический), нередко сопровождался нерезко выраженным интенционным компонентом и имел ассиметричный характер.

Основным проявлением органического психосиндрома хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде являлось развитие выраженных нарушений в психоэмоциональной сфере. Данные изменения характеризовались развитием эмоционально-личностных и эмоционально-волевых расстройств с преобладанием аффективных синдромов «депрессивного» и «тревожного» ряда, приводящих к нарушению психической адаптации в условиях фрустрации по сенситивному типу, и на фоне диссоциации когнитивных расстройств. Аффективные нарушения сочетались также с пароксизмальностью вегетативно-сосудистых расстройств. По мере прогрессирования клинических проявлений происходило поглощение невротиче-

ческой (неврозоподобной) симптоматики психическими расстройствами церебрально-органического генеза при выраженных диссомнических и вегетативных расстройствах надсегментарного уровня с преобладанием симпатических влияний. Формировались, как правило, умеренно выраженные когнитивные нарушения.

Таким образом, типичными для органического психосиндрома при хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде являлись выраженность и специфичность клинической окраски эмоционального фона, сопровождающегося ярким вегетативным компонентом, что влияет на изменение высших психических функций в интеллектуальной сфере.

В группе больных с ДЭ в 100 % случаев выявлялась очаговая церебральная симптоматика. Больные ДЭ в основном предъявляли жалобы церебрального характера — головные боли (100 %), головокружения несистемного характера (93,3 %), нарушение сна (53,3 %), шум в ушах или голове (96,6 %), снижение памяти (96,6 %). Неврастеноподобные жалобы встречались значительно реже, чем при ТЭ. Так, раздражительность беспокоила 46,6 %, повышенная утомляемость — 53,3 %, кардиалгии — 36 % обследованных. Головные боли при ДЭ чаще были распирающими, иногда с ощущением пульсаций в голове, усиливающиеся к вечеру, с локализацией в затылочно-теменной области, при применении спазмолитиков хорошо купировались. Нарушение сна носило непостоянный характер, чаще проявлялось сонливостью в дневное время и кратковременностью в ночное. Так, мозжечково-вестибулярные нарушения наблюдались у 80 %, паркинсоновский синдром — у 13,4 %, пирамидный

гемипарез — у 3,3 % и псевдобульбарный синдром — у 3,3 %.

Для энцефалопатической стадии алкоголизма характерны ежедневное злоупотребление небольшими дозами алкоголя (до 150 мл через несколько часов) или *истинные запои*, когда больные пьют по нескольку дней. Отмечаются снижение настроения, чувство тревоги, напряженности, патологические идеи отношения, виновности, суицидные мысли. Расстройства сна сопровождаются кошмарными сновидениями, ощущениями падения, удушья, страха. Алкогольная энцефалопатия диагностировалась у $90,0 \pm 8,9\%$, СВД — у $83,3 \pm 7,8\%$, полиневропатия конечностей — у $63,3 \pm 6,7\%$, когнитивных нарушений — у $90,0 \pm 8,9\%$, эмоционально-волевых расстройств — у 100 % обследованных.

Проведенное изучение состояния психо-эмоциональной сферы обследуемых групп позволило выявить изменения мнестической, интеллектуальной и эмоциональной сфер у больных с энцефалопатией от различного этиологического фактора. Среднегрупповые показатели мнестико-интеллектуальной сферы у пациентов изучаемых групп достоверно различались с показателями в контрольной группе (табл. 1), причем отклонения от нормативных уровней были наиболее значительными у больных токсической энцефалопатией (I группа). Нарушения когнитивного потенциала у пациентов с установленным диагнозом ХРИ II стадии проявлялись снижением объема памяти, внимания, ассоциативно-логического мышления, когнитивных способностей, низкими значениями баллов по шкале MMSE при нормальных средних значениях уровня интеллекта.

Таблица 1
Показатели когнитивной сферы в обследованных группах, Ме (интерквартильный интервал)

Показатели (баллы)	Группа I (n = 29)	Группа II (n = 36)	Группа III (n = 18)	Контрольная группа (n = 30)
Концентрация внимания	173,2 (73–285,8) *	240,3 (123,3–325,1) *	214,7 (210–249) *	491,2 (390–430)
Продуктивность внимания	73,0 (43,5–100,5) *	101,8 (89–112,8) *	–	138,2 (110–150)
Кратковременная память	5,9 (4,5–7) *	6,6 (6–8) *	5,4 (4–7) *	8,3 (7–8,5)
Оперативная память	22,3 (14–35) *	16,7 (0–40) *	–	35,2 (32–37)
Образная память	5,7 (4–7) *	7,8 (6–9) *	–	8,4 (8–9)
Долговременная память	3,1 (2–4) *	4,0 (3–5) *	4,3 (3–5) *	7,3 (7–8)
Зрительная память	5,9 (4–7) *	7,2 (6,8–8) *	–	8,1 (7,5–8,5)
Ассоциативное мышление	12,5 (10,5–15) *	14,2 (13–16) *	–	17,7 (16–18,5)
Когнитивные способности	7,8 (6,5–10)	8,5 (8–10) *	7,5 (6–8) *	9,9 (9–11)
Интеллектуальное развитие	100,8 (83,5–115)	102,5 (97–110)	84,7 (44–110) *	107,7 (90–120)
MMSE	24 (22–27) *	30,0 (30–30) *	21,2 (17–24) *	28,1 (27–29)
FAB	14,8 (13–16,5)	18,0 (18–18) *	15,1 (14–17)	15,7 (15–16)

Примечание: U – критерий Манна – Уитни; * – статистически достоверные различия по сравнению с показателями I группы при $p < 0,05$; • – статистически достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели эмоционально-волевой сферы в обследованных группах, Ме (интерквартильный интервал)

Показатели (баллы)	Группа I (n = 29)	Группа II (n = 36)	Группа III (n = 18)	Контрольная группа (n = 30)
Уровень астенического состояния	86,3 (75,5–99,5) *	53,7 (45–59) *	–	23,5 (19–28)
Уровень депрессии	69,1 (62–73,5) *	48,7 (43–54) *	45,8 (40–51) *	37,9 (32–45)
Уровень личностной тревожности	60,4 (55–67) *	48,9 (45–53) *	40,9 (37–46) *	37 (31–46)
Уровень реактивной тревожности	57,5 (51–66) *	49,1 (45–52) *	41,2 (35–47) *	36,4 (29–41)
Невротизации	2,9 (2–3)	1,4 (1–2) *	–	0
Психопатизации	2,2 (1–3)	1,4 (1–2) *	–	0

Примечание: U – критерий Манна – Уитни; * – статистически достоверные различия по сравнению с показателями I группы при $p < 0,05$; • – статистически достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы при $p < 0,05$.

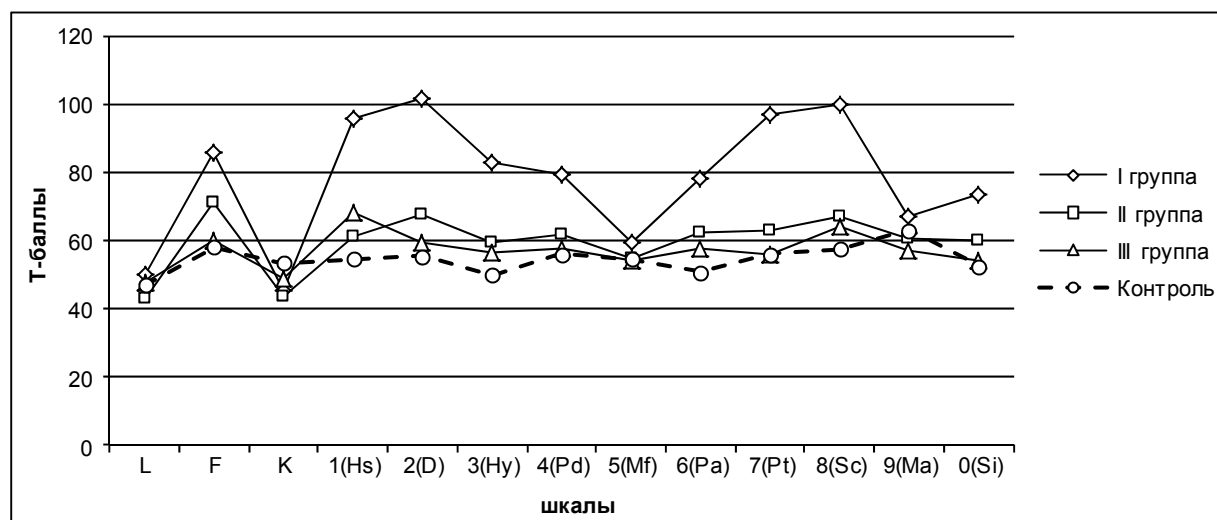


Рис. 1. Усредненные профили СМИА в группах с энцефалопатией от различного этиологического фактора: * – статистически достоверные различия по сравнению с показателями I группы при $p < 0,05$.

При исследовании психоэмоциональных изменений у лиц с токсической энцефалопатией при хронической ртутной интоксикации в отдаленном (постконтактном) периоде зарегистрирована достоверная разница ($p < 0,05$) между показателями, характеризующими уровни тревожности, депрессии, астенического состояния, невротизации и психопатизации при сравнении с таковыми у лиц II, III и контрольной групп, что свидетельствует о большей выраженности эмоциональных расстройств у больных с ТЭ. Изучение эмоциональной сферы лиц всех изучаемых групп были достоверно хуже по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Медианные значения СМИА – профилей в группах с энцефалопатией от различного этиологического фактора показали большую выраженность ($p < 0,05$) по шкалам F, 1, 2, 3, 6, 7, 8, 0 у больных в отдаленном периоде ХРИ, чем у лиц с алкогольной и дисциркуляторной энцефалопатией (рис. 1). Этот факт свидетельствовал о повышенной значимости для лиц I группы постоянной озабоченности своим физическим здоровьем, депрессивных реакциях, аутизации личности, отрыве от реальности, затруднении социальных контактов, склонности к дисфории, раздражительности, ригидности

мышления, наличии нарушений сна, навязчивых страхов, беспокойства, подтверждая большую выраженность органической патологии головного мозга при профессиональной хронической ртутной интоксикации.

Как видно из рисунка, у больных алкогольной зависимостью доминируют пики (выше 70 T-баллов) на шкалах F, 2, 7, 8, характеризующие депрессивные тенденции, нарушение социальной адаптации, потерю продуктивности, снижение мотивации деятельности, ограничительное поведение, проявляющееся явлениями навязчивости (действия, мысли, ритуалы, страхи).

Наличие подъемов в СМИА-профиле у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на 8-й и 1-й шкалах, свидетельствовали о выраженной значимости для испытуемых определенных соматических и качественно новых ощущений. В структуре невротических расстройств или в рамках неврозоподобной патологии высокие показатели на 1-й шкале выявляют ипохондрическую симптоматику. Ипохондричность усугубляется и приобретает характер сенестопатий при сопутствующем пике на 8-й шкале, подтверждая органическую патологию головного мозга у больных II группы.

Таблица 3

**Нейропсихологические показатели высших психических функций в обследованных группах,
Ме (интерквартильный интервал)**

Показатели (баллы)	Группа I (n = 29)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 11)	Контрольная группа (n = 30)
Категориальное мышление	0,3 (0–0,6)	2,1 (0–2) *	1,1 (0–2) *	0,1 (0–0,2)
Аналитико-синтетическое мышление	0,7 (0–1) •	0,6 (0–1) •	0,7 (0–1) •	0,1 (0–0,2)
Понятийное мышление	0,2 (0–0,5)	0	0,2 (0–0,4)	0,1 (0–0,2)
Слухоречевая память	1,3 (0–2) •	1,3 (0–2) •	0,7 (0–1) *	0,2 (0–0,5)
Зрительная память	1,7 (0–3) •	0,8 (0–1) *	1,6 (0–3) •	0,3 (0–0,6)
Долговременная память	2,3 (2–3) •	2,5 (2–3) •	2,2 (2–3) •	0,3 (0–0,6)
Динамический праксис	0,8 (0–1)	1,7 (1–2) *	1 (1–1)	0,8 (0–1,5)
Реципрокная координация	1,3 (0–2) •	1,7 (1–3) •	1,4 (0–2) •	0,2 (0–0,4)
Пространственный праксис	0,3 (0–0,6)	0,3 (0–1)	0,1 (0–0,2) •	0,7 (0–1,5)
Зрительный предметный гнозис	0,1 (0–0,3)	0	0,3 (0–1)	0
Пальцевый гнозис	0,7 (0–1) •	1 (0–2) •	0,8 (0–2) •	0
Импрессивная речь	1,0 (0–2) •	1,3 (1–2) •	0,8 (0–2)	0,3 (0–0,6)
Экспрессивная речь	0,4 (0–0,5)	0,5 (0–1)	0,4 (0–1)	0,3 (0–0,6)

Примечание: U – критерий Манна – Уитни; * – статистически достоверные различия по сравнению с показателями I группы при $p < 0,05$; • – статистически достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы при $p < 0,05$.

Личностные профили контрольной группы имели линейную структуру, все их показатели находились в пределах нормы (30 – 70Т баллов). Ведущим являлся пик на 9-й шкале (оптимизма), что указывало на адекватную самооценку, коммуникабельность, жизнелюбие, отсутствие склонности к драматизации ситуации, и в целом на гармоничное развитие личности.

В таблице 3 представлены изменения по нейропсихологическим показателям у разных групп больных с энцефалопатией от различного этиологического фактора. Показатели, характеризующие категориальное мышление (2,1; 0,3; 1,1 и 0,1 соответственно) и динамический праксис (1,7; 0,8; 1,0 и 0,8 соответственно) у больных алкогольной энцефалопатией (III группа) были значимо выше ($p < 0,05$), чем в группах пациентов в отдаленном (постконтактном) периоде хронической ртутной интоксикации (I группа), с дисциркуляторной энцефалопатией (II группа) и лиц контрольной группы, что констатирует у лиц III группы приоритетную функциональную недостаточность лобной доли и премоторной области левого полушария.

При межгрупповом сравнении показателей высших психических функций I, II и III групп достоверные различия не были выявлены. Но анализируя характер и выраженность нарушений высших психических функций были найдены достоверные различия по сравнению с контрольной группой по показателям аналитико-синтетического мышления: слухоречевой, долговременной, зрительной памяти, реципрокной координации, пальцевого гнозиса, импрессивной речи ($p < 0,05$) (табл. 3). Такие изменения говорят о вовлечении в патологический процесс лобных, нижних височных, теменных,

затылочных отделов коры головного мозга, гиппокампа, мозолистого тела, зоны перекрытия ТРО (третичных височно-теменно-затылочных отделов коры) левого полушария [6].

ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что типичными для психосиндромного синдрома при хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде являются выраженность и специфичность клинической окраски эмоционального фона, сопровождающегося ярким вегетативным компонентом, что влияет на изменение высших психических функций в интеллектуальной сфере.

Диагностированные нами у больных с ТЭ и ДЭ ослабление внимания, способности к запоминанию и отсроченному воспроизведению, к запоминанию логико-грамматических конструкций, повторению серии кистевых поз, непонимание причинно-следственных отношений, координаторные нарушения, пальцевая агнозия, импульсивность, отвлекаемость, эмоциональные расстройства свидетельствуют о дисфункции подкорково-лобных систем, участвующих в регуляции когнитивных функций (гиппокампальных структур с участием лобных, нижних височных, теменных, затылочных областей, зоны перекрытия третичных височно-теменно-затылочных отделов коры левого полушария).

В результате изучения нейропсихологических особенностей у больных с энцефалопатической стадией алкоголизма, в отличие от пациентов других групп, выявлено преобладание расстройств ВПФ связываемых с деятельностью лобных долей и премоторной области левого полушария.

Мозговая дефицитарность при токсической патологии мозга (ртуть, алкоголь) носит диффузный характер и характеризуется в основном нарушениями, свидетельствующими о дисфункции всех отделов головного мозга. Наличие же нейропсихологической симптоматики, отражающей локальную патологию, на фоне диффузных нарушений свидетельствует как о возможном специфическом характере расстройств, так и о смешанном виде нарушений, что требует более тщательного изучения анамнеза каждого пациента для исключения коморбидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель Т.Г. Нейропсихологическое обследование. — М.: В. Секачев, 2005. — 24 с.
2. Захаров В.В. Современные подходы к ведению пациентов с деменцией // Атмосфера. Нервные болезни. — 2006. — № 1. — С. 27—32.
3. Трошин В.В. Последствия хронических профессиональных нейротоксиказов и вопро-

сы нейрореабилитации // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 1. — С. 201—204.

4. Хомская Е.Д. Нейропсихология; 4-е изд. — СПб.: Питер, 2007. — 496 с.
5. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Лахман О.А. Некоторые итоги изучения нейропсихологических особенностей лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути в условиях химического производства // Медицина труда и промышленная экология — 2010. — № 1. — С. 19—23.
6. Шоломов И.И., Орнатская Н.А. Основы нейропсихологии. — Саратов: Изд-во СГМУ, 2010. — 380 с.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврологический журнал. — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 4—8.
8. Alcohol-induced brain damage / C.G. Harper [et al.] // NIAAA Research Monograph. — 1993. — N 22. — P. 39—70.
9. Schlapfer T.E. // The Umsch. — 2000. — Vol. 57, N 4. — P. 191—195.

Сведения об авторах

Катаманова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-58; e-mail: krisla08@rambler.ru)

Шевченко Оксана Ивановна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 55-75-54)

Лахман Олег Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 55-43-27; e-mail: lakhman_o_l@mail.ru)

Брежнева Ирина Анатольевна — врач-психиатр клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 52-67-94)

Проскоков Константин Михайлович — врач психиатр-нарколог ОГУЗ «Ангарская областная психиатрическая больница»

Е.В. Катаманова, С.С. Бичев, Д.Ж. Нурбаева

ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ**Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Проведено обследование 130 лиц мужского пола, включающее неврологический осмотр и проведение компьютерной электроэнцефалографии с определением эквивалентных дипольных источников патологической активности. Основные три группы включали в себя стажированных рабочих, контактирующих с комплексом неблагоприятных производственных факторов (локальная, общая вибрация, переохлаждение, физическое напряжение), пациентов с профессиональной полиневропатией от воздействия комплекса неблагоприятных факторов и пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации. В результате исследования были установлены общие признаки изменения биоэлектрической активности мозга, характерные для изучаемых групп, сопоставимые с клинической симптоматикой, а также отличительные черты.

Ключевые слова: эквивалентные дипольные источники патологической активности, вибрационная болезнь, комплекс производственных факторов, профессиональная полиневропатия конечностей

VALUE OF BRAIN STRUCTURE DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS AND FORMATION OF CLINICAL PICTURE OF VIBRATION INDUCED DISEASE**E.V. Katamanova, S.S. Bichev, D.Zh. Nurbayeva****Angarsk Branch of FSBI ESSC HE SB RAMS – Institute of Occupational Health and Human Ecology, Angarsk**

The examination of 130 men including neurological examination and computer electroencephalography with determining of equivalent dipolar sources of pathological activity was performed. Three main groups included employees with a long-term working period exposed by a complex of unfavourable production factors (the local, the whole body vibration, supercooling, physical stress), the patients with occupational polyneuropathy after exposure by a complex of unfavourable factors and the patients with the vibration-induced diseases due to the local vibration. The study results showed the common signs of the change in bioelectrical brain activity which were found to be characteristic for studied groups compared with clinical symptomatic complex as well as distinguishing features.

Key words: equivalent dipolar sources of pathological activity, vibration-induced disease, complex of production factors, occupational polyneuropathy of extremities

В структуре профессиональной заболеваемости рабочих ведущих отраслей промышленности, вибрация и шум до настоящего времени остаются одними из главных неблагоприятных факторов производственной деятельности [5, 8].

Превышение предельно допустимого уровня вибрации, особенно в сочетании с другими неблагоприятными факторами производственной и окружающей среды (физические нагрузки, охлаждающий микроклимат) приводит к формированию вибрационной болезни. В настоящее время в России доля этой патологии составляет около 18,2%, а интенсивность поражения за последние годы составила от 5 до 10 случаев на 1000 работающих, занятых в виброопасных профессиях [3].

По современным представлениям, согласующимися с теорией формирования адаптации, патогенез вибрационной болезни обусловлен сложным рефлекторно развивающимся комплексом изменений в функциональном состоянии различных отделов центральной нервной системы и вегетативно-гуморальными сдвигами [1]. Причем на начальном этапе чрезмерный поток импульсов может повышать активность ретикулярной формации, усиливать активность

гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена с активацией механизма «срочной» адаптации, направленной на сохранение гомеостаза [5, 6]. Но по мере прогрессирования вибрационной болезни универсальная стресс реакция переходит из звена адаптации в звено патогенеза. Причем, эти изменения возникают не только в системе «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников», но захватывают и другие гормональные системы — тиреоидную и гонадную [8].

Целью настоящего исследования являлось выявление особенностей изменения биоэлектрической активности головного мозга в сопоставлении с клинической симптоматикой у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и пациентов с профессиональной полиневропатией конечностей от воздействия комплекса неблагоприятных производственных факторов.

МЕТОДИКА

В основу работы положены результаты исследования 130 лиц мужского пола, разделенных на 4 группы. Первую группу составили 30 пациентов с длительным стажем работы в контакте с локальной, общей вибрацией и физическим перенапряжением,

без установленного профессионального заболевания, средний стаж — $12,2 \pm 2,1$ лет, средний возраст — $46,0 \pm 3,4$ лет. По профессии это машинисты буровых станков, водители большегрузного и гусеничного автотранспорта. Вторую группу составили 30 больных с профессиональной полинейропатией конечностей от воздействия вибрации и физического перенапряжения с установленным диагнозом. Средний стаж работы по профессии составил $22 \pm 4,2$ года. Средний возраст в группе составил $45,9 \pm 3,5$ лет. В третью группу (сравнения) вошли 40 больных с установленным диагнозом вибрационной болезни (ВБ) от воздействия локальной вибрации. По профессии это были проходчики, горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), сборщики-клепальщики. Возраст обследуемых лиц во второй группе составил $44,6 \pm 2,6$ лет. Средний стаж работы во вредных условиях труда — $16,1 \pm 0,69$ лет. Четвертую группу составили 30 здоровых лиц без какой-либо видимой патологии и не работающих в шуме и в контакте с вибрацией. Средний возраст обследуемых в данной группе составил $41,2 \pm 1,2$ лет. Все обследуемые были лица мужского пола и сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

Неврологический осмотр пациентов проводился по стандартной схеме обследования, включая исследование поражений черепно-мозговых нервов, двигательной, чувствительной, рефлекторной, мозжечковой сфер, координации, выявление менингеальных симптомов, определение корковых функций [4].

Регистрация компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ), осуществлялась на компьютерном многофункциональном комплексе для исследования ЭЭГ и вызванных потенциалов (ВП) «Нейрон-Спектр-4», ООО «Нейрософт», Россия. Определение дипольных эквивалентных источников патологической активности проводилась с помощью программы «Brainlok».

Анализ полученных в ходе исследования данных проводился методом обработки с использованием статистического пакета Statistica for Windows v. 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были изучены детально жалобы пациентов изучаемых групп. Пациенты всех групп предъявляли схожие жалобы на боли в конечностях, различного характера, онемение, парестезии и зябкость. Отличительной чертой являлось более частое предъявление жалоб на страдание рук у больных с ВБ от локальной вибрации. Пациенты с патологией от комбинированного воздействия вибрации и физических нагрузок на организм одновременно жаловались на неприятные и болевые ощущения как со стороны рук, так и со стороны ног. Кроме того, стажированные пациенты, контактирующие с комплексом неблагоприятных производственных факторов, достоверно реже предъявляли выше перечисленные жалобы по сравнению с группами пациентов с профессиональными заболеваниями (табл. 1).

Детализация «полиневропатических» жалоб больных II и III группы представлялась следующим образом. Боли ноющего, ломящего, тянущего, выкручивающего характера чаще ощущались как глубокие, имели в большинстве случаев средний уровень интенсивности, возникали после непродолжительного контакта с вибрацией на работе и в ночное время, сопровождались повышенной двигательной активностью — больные были вынуждены двигать ногами и руками, массировать их для уменьшения интенсивности неприятных ощущений. Ноющие боли, возникающие в икроножных мышцах при ходьбе, связаны с ишемией и являются симптомом ангиопатии, поэтому исключались из анализируемого материала.

Стреляющие боли, чаще кратковременные, длящиеся от секунды до 1–2 мин, описывались пациентами как «чувство прохождения электрического тока, укол длинной иглой, пронзающие боли», «дергающие боли», иногда — «пульсирующие боли». Этот вид боли чаще появлялся в рабочее время, при движениях в конечностях, иногда — самопроизвольно. Стреляющие боли имели глубокую локализацию и высокую интенсивность.

Онемение часто описывалось пациентами как неприятное ощущение стянутости, «отсиженности», «одеревенелости», ватности в конечности. Часто больные жаловались, что рука или нога «как будто покрыты коркой», «между пальцами проложены валики», при ходьбе пациенты не чувствовали пола и т.д. Эти ощущения были чаще поверхностными, локализованными дистально по типу «носков» и «перчаток».

Парестезии описывались пациентами как неприятное поверхностное ощущение покалывания, «ползания мурашек», «пузырьков газировки» и т.д. Парестезии чаще возникали параллельно с онемением, когда онемение начинало проходить, но могли появляться и отдельно от него.

Зябкость описывалась пациентами как неприятное чувство холода в дистальных отделах конечностей, возникающее даже в теплом помещении. Нередко зябкость возникала сразу после жжения, или, наоборот, в ряде случаев эти два ощущения появлялись одновременно в разных участках тела (например, зябкость в тыле стоп и жжение в подошвах) [7].

При объективном осмотре у пациентов с вибрационной патологией от комбинированного воздействия вибрации и физических нагрузок выявлялись вегетативно-сосудистые нарушения на конечностях, положительный симптом белого пятна, Паля, положительная проба Боголепова — изменение цвета кожного покрова конечностей от бледного до синюшного с «мраморным» рисунком.

Идентичные проявления наблюдались у больных с ВБ от локальной вибрации на верхних конечностях.

При неврологическом осмотре регистрировалось расстройство поверхностной чувствительности по дистальному типу на верхних конечностях у пациентов с ВБ от локальной вибрацией, на

верхних и нижних конечностях — у больных с профессиональной полиневропатией от комплексного воздействия неблагоприятных производственных факторов. Отмечалось снижение вибрационной и болевой чувствительности по данным альгезиметрии и вибротестострографии.

Кроме «полиневропатических» жалоб, больные II группы достоверно чаще предъявляли церебральные жалобы (головокружение, нарушение сна, настроения, снижение аппетита) по сравнению с группой больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации (табл. 1).

Примерно в одинаковом соотношении в группах одной из жалоб было снижение либидо.

В I группе преобладали признаки субклинической полинейропатии на верхних и нижних конечностях, патология вертеброгенного характера на шейном или поясничном уровнях.

В структуре заболеваемости пациентов II группы (от комплексного воздействия производственных факторов) в $100 \pm 9,9\%$ случаев доминировали признаки вегетативно-сенсорной полиневропатии верхних и нижних конечностей, подтвержденные данными электронейромиографии, у $69,3\%$ больных выявлялись симптомы вертебро-базилярной недостаточности. В зависимости от степени выраженности этих проявлений устанавливалась умеренная — у $53,8 \pm 6,4\%$ больных и легко выраженная — у $46,2 \pm 5,4\%$ пациентов полиневропатия конечностей.

В III группе больных с ВБ от воздействия локальной вибрации наблюдалась в 100% вегетативно-сенсорная полиневропатия рук, поражение костно-суставной системы в виде остеоартро-

за локтевых, плечевых суставов. ВБ I степени диагностировалась у $37,5 \pm 4,1\%$, II степени — у $62,5 \pm 6,1\%$ больных.

Анализ ЭЭГ с помощью эквивалентных источников локализации патологической активности выявлял до нескольких очагов (1–3) у одного пациента. Топографическое обозначение очагов патологической активности производилось согласно анатомическому расположению структур головного мозга.

Локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности в группе стажированных пациентов, контактирующих с комплексом производственных факторов, была сосредоточена в области таламуса — $26,3 \pm 3,5\%$, лобных отделов мозга — $21,0 \pm 3,3\%$, стволовых структурах (средний мозг) — $10,5 \pm 2,4\%$, гипоталамуса — $10,5 \pm 2,4\%$, в области мозжечка — $10,5 \pm 2,4\%$, подкорковых структурах — $5,2 \pm 1,3\%$.

В группе пациентов с профессиональной полиневропатией конечностей от воздействия комплекса неблагоприятных факторов эквивалентные дипольные источники патологической активности располагались в стволовых структурах (средний мозг) — $26,1 \pm 3,2\%$, в области таламуса — $26,1 \pm 3,2\%$, гипоталамуса — $21,7 \pm 2,4\%$, мозжечка — $21,7 \pm 2,4\%$, лобных отделов мозга — $21,7 \pm 2,4\%$, затылочных отделов мозга — $13,0 \pm 2,2\%$, височных отделов мозга — $8,7 \pm 1,7\%$, подкорковых структурах — $8,7 \pm 1,7\%$. Выявленная локализация совпадала с полисиндромной клинической картиной данной патологии — вегетативными и сосудистыми центральными и периферическими расстройства-

Распространенность симптомов в изучаемых группах (%)

Таблица 1

Симптомы	Группы		
	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	III (n = 40)
Боли в руках	$26,6 \pm 4,2$	$96,6 \pm 9,2^*$	$100 \pm 8,9^*$
Боли в ногах	$30,0 \pm 4,5$	$96,6 \pm 9,2^*$	$32,5 \pm 4,1^*$
Онемение рук	$20,0 \pm 3,7$	$90,0 \pm 8,7^*$	$97,5 \pm 8,5^*$
Онемение ног	$23,3 \pm 3,9$	$100 \pm 9,9^*$	$5,0 \pm 1,3^{**}$
Парестезии в руках	$33,3 \pm 4,8$	$83,3 \pm 8,2^*$	$97,5 \pm 8,7^*$
Парестезии в ногах	$40,0 \pm 5,2$	$96,6 \pm 9,2^*$	$7,5 \pm 1,7^{**}$
Зябкость в руках	$36,6 \pm 4,9$	$93,3 \pm 9,1^*$	$95,0 \pm 8,2^*$
Зябкость в ногах	$43,3 \pm 5,2$	$96,6 \pm 9,2^*$	$20,0 \pm 3,2^{**}$
Головокружение	$30,0 \pm 4,5$	$66,6 \pm 7,5^*$	$20,0 \pm 3,2^*$
Боли в суставах рук	$23,3 \pm 3,9$	$83,3 \pm 8,2^*$	$87,5 \pm 7,5^*$
Боли в суставах ног	$20,0 \pm 3,7$	$60,0 \pm 6,9^*$	$47,5 \pm 4,4^*$
Нарушение сна	$33,3 \pm 4,8$	$80,0 \pm 7,9^*$	$30,0 \pm 3,8^*$
Снижение настроения	$36,6 \pm 4,9$	$73,3 \pm 7,6^*$	$32,5 \pm 4,1^*$
Снижение аппетита	$16,6 \pm 2,6$	$56,6 \pm 6,5^*$	$20,0 \pm 3,2^*$
Снижение либидо	$20,0 \pm 3,7$	$46,6 \pm 5,4^*$	$37,5 \pm 4,2$

Примечание: * – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ по сравнению с I группой; ** – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ по сравнению со II группой.

ми диэнцефального уровня, вестибуло-координаторными расстройствами мозжечкового уровня, расстройствами терморегуляции.

В группе пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации эквивалентные дипольные источники патологической активности локализовались в области таламуса — $35,0 \pm 4,2 \%$, лобных отделов — $30,0 \pm 3,9 \%$, височных отделов — $20,0 \pm 3,1 \%$, затылочных — $10,0 \pm 2,7 \%$, подкорковых образований — $10,0 \pm 2,7 \%$, гипоталамуса — $5,0 \pm 1,8 \%$, мозжечка — $5,0 \pm 1,8 \%$, ствола головного мозга — $5,0 \pm 1,8 \%$. Клиническая симптоматика пациентов этой группы сочеталась с очаговостью поражения мозга — наличие вегетативных нарушений при поражении диэнцефальных структур и вследствие поражения ретикулярных ядер, регулирующих вегетативную деятельность (рис. 1).

Таким образом, обработка ЭЭГ методом установки локализации эквивалентных дипольных источников патологической активности позволила установить общие признаки поражения структур головного мозга — это наличие очагов в лобных отделах и таламусе, клинически характеризующееся нарушением чувствительности (сустав-

но-мышечного чувства, тактильного, болевого, температурного), кроме того, для корковых (и вообще «надталамических») поражений характерно своеобразное «расщепление» чувствительности: одновременно с утратой чувствительности, когда особо резкие, грубые, болевые и температурные раздражения не только воспринимаются, но и создают интенсивные, крайне неприятные, плохо локализуемые, иррадирующие, долго длящиеся ощущения — гиперпатию. Таламус является важным центром координации и интеграции различных афферентных импульсов, поступающих от различных частей тела и эмоциональной окраски [2]. В отличие от локальной вибрации при полиневропатии от воздействия комплекса неблагоприятных факторов наблюдалось более распространенное вовлечение структур мозга в патологический процесс с изменением со стороны мозжечка, стволовых структур и гипоталамуса. Известно, что при гипоталамических нарушениях страдает терморегуляция, кроме того, гипоталамус — основной центр всей периферической автономной нервной системы, центр регуляции сна, аппетита и половой функции [2], что согласуется с симптоматикой пациентов II группы.

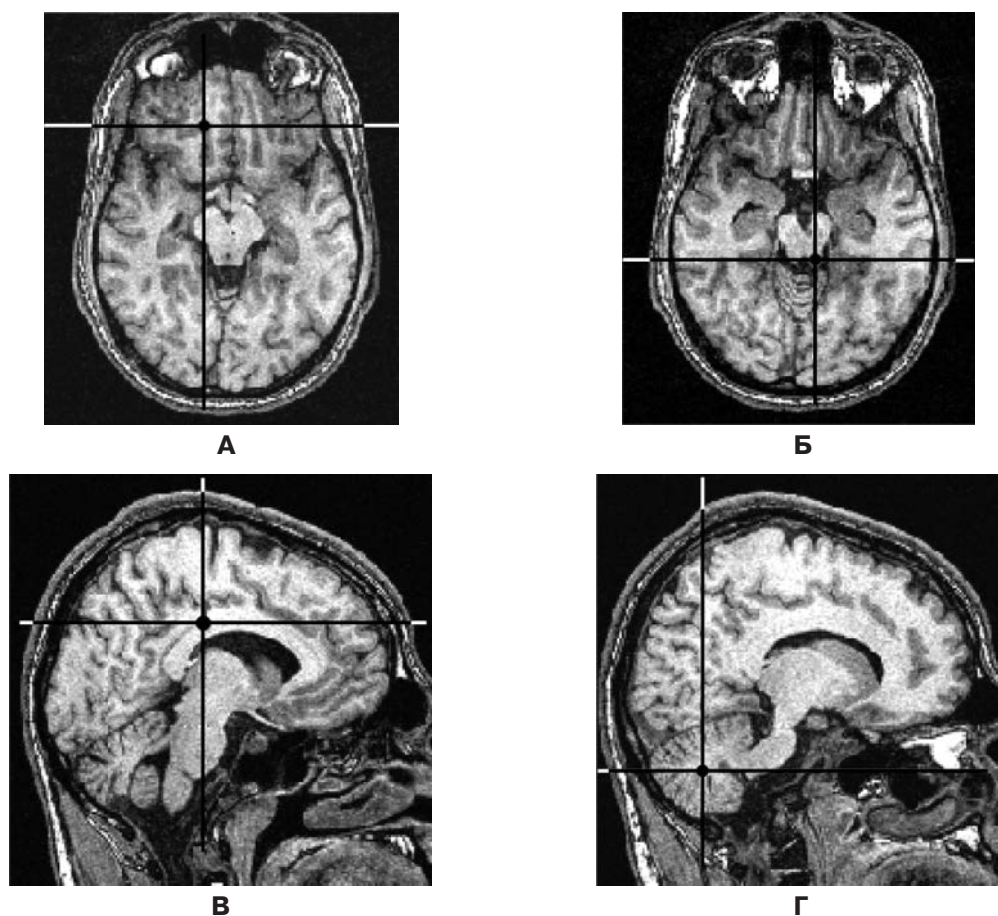


Рис. 1. Локализация эквивалентных дипольных источников патологической активности: **А** — в области таламуса у стажированного пациента с воздействием комплекса неблагоприятных факторов; **Б** — в области мозжечка, у пациента с профессиональной полиневропатией конечностей от воздействия комплекса производственных факторов; **В** — в области среднего мозга у пациента с профессиональной полиневропатией конечностей от воздействия комплекса производственных факторов; **Г** — в области лобных отделов у пациента с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования позволили установить наличие нескольких патологических очагов головного мозга при определении эквивалентных источников патологической активности у пациентов в доклинической и клинической стадии развития патологии от комплексного воздействия производственных факторов (локальная и общая вибрация, шум, физическое перенапряжение и переохлаждение), а также у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации. Выявленные изменения биоэлектрической активности головного мозга совпадали с клиническими данными, отражающими высшие корковые и подкорковые функции. Полученные данные имеют определенное значение в патогенезе развития патологии от воздействия физических факторов, которые в дальнейшем позволят разработать новые методы лечения и профилактики данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балан Г.М., Черкасская Р.Г., Семенихин В.А. Современные подходы к ранней диагностике, лечению и профилактике вибрационной болезни // Актуальные вопросы проф. патологии. — М., 1990. — Вып. 42, Т. 1. — С. 118 — 119.
2. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника / под ред. проф. Л. Лихтермана. — М.: ВАЗАР-ФЕРРО, 1997. — 381 с.
3. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям. — М., 1996. — Т. 2. — С. 141 — 161.
4. Лудянский Э.А. Руководство по заболеваниям нервной системы. — Вологда, 1995. — 422 с.
5. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни / В.Г. Артамонова, Е.Б. Колесова, Л.В. Кускова [и др.] // Мед. труда и пром. экология. — 1999. — № 2. — С. 1 — 4.
6. Особенности биоэлектрической активности мозга при воздействии на организм вибрации / Е.В. Катаманова, О.А. Лахман, Д.Ж. Нурбаева, Н.В. Картапольцева [и др.] // Мед. труда и пром. экология. — 2010. — № 7. — С. 6 — 9.
7. Различия степени выраженности нарушения афферентных проводящих путей у больных с вибрационной болезнью от локальной и комбинированной вибрации / Е.В. Катаманова, Н.В. Картапольцева, Д.В. Русанова, Д.Ж. Нурбаева // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 1. — С. 17 — 21.
8. Суворов Г.А., Тарасова Л.А. // Охрана труда и соц. страхование. — 1997. — № 22. — С. 17 — 21.

Сведения об авторах

Катаманова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-58; e-mail: krisla08@rambler.ru)

Бичев Сергей Семенович — заведующий консультативно-диагностическим отделением клиники, врач-терапевт Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-61; e-mail: aniimt_clinic@mail.ru)

Нурбаева Динара Жаслановна — врач-физиотерапевт клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-56; e-mail: aniimt_clinic@mail.ru)

И.Н. Коди́нец, Е.В. Катама́нова, О.Л. Лахман, А.М.Бахтина, В.В. Коже́вников

**СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У РАБОЧИХ,
ОБСЛУЖИВАЮЩИХ СЕВЕРОМУЙСКИЙ ТОННЕЛЬ****Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

В статье представлены результаты обследования работников, осуществляющих эксплуатацию Северомуйской дистанции пути по обслуживанию тоннелей Восточно-Сибирской железной дороги, на предмет изучения состояния минеральной плотности костной ткани. Обследуемые (66 мужчин) были разделены на две возрастные группы – до 50 лет и старше 50 лет. Была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия). Показано, что снижение минеральной плотности костной ткани наблюдалось в обеих изучаемых группах.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, остеоденситометрия, комплекс производственных факторов, радон

**STATE OF MINERAL BONE TISSUE DENSITY IN EMPLOYEES
ATTENDING TO SEVEROMUISKI TUNNEL**

I.N. Kodinets, E.V. Katamanova, O.L. Lakhman, A.M. Bakhtina, V.V. Kozhevnikov

Angarsk Branch of FSBI ESSC HE SB RAMS – Institute of Occupational Health and Human Ecology, Angarsk

The results of the examination of employees realizing the exploitation of the Severomuiski distance of railway in serving of the tunnels of the East-Siberian railway concerning studying the state of mineral bone tissue density are presented in this paper. Examined patients (66 men) were divided into two age groups – up to 50 years old and older than 50 years old. The double-energetic x-ray absorptiometry (osteodensitometry) was performed. The reduction in the mineral bone tissue density was found to be in both studied groups.

Key words: mineral bone tissue density, osteodensitometry, complex of production factors, radon

Работники, осуществляющие эксплуатацию Северомуйской дистанции пути по обслуживанию тоннелей Восточно-Сибирской железной дороги (ВСЖД), подвергаются воздействию комплекса производственных факторов (низкая положительная температура воздуха, высокая относительная влажность, тяжелый труд и напряженный трудовой процесс, высокие уровни шума, гипогеомагнитное поле, высокие значения объемных активностей радона в зоне дыхания рабочих. Формированию вредных условий труда в Северомуйском тоннеле способствуют его особенности – природное расположение и инженерно-конструктивные решения [3].

Тоннель находится в условиях резко-континентального климата Восточной Сибири с высокой сейсмической активностью, в недрах с активными геодинамическими процессами в Байкальской рифтовой зоне и обводненностью радононасыщенными водами [3].

Следует отметить, что воздействие радона на организм человека многообразно. Имея способность хорошо растворяться в крови и лимфе, концентрируется в жизненно важных органах. Содержание его в единице объема тела составляет 50 % от содержания в окружающем воздухе [4]. Известно также, что первичные изменения в организме связаны с поражением периферических сосудов, в дальнейшем происходит изменение в соединительной и нервной тканях. Причем выраженность патологических изменений в организме зависит от возраста и накопленной дозы [1].

При анализе литературных данных известно, что влияние радона на организм человека вызывает широкий спектр заболеваний, в частности, пораже-

ние легких, сердечно-сосудистой системы, нервной, костно-мышечной, репродуктивной функции, гормональные изменения, возникновение генетических дефектов, причем может как индуцировать их, так и вызывать [7]. Следует учесть, что хорошо изучено влияние отдельных неблагоприятных факторов окружающей среды на состояние здоровья человека. Напряжение функционирования различных органов и систем организма при воздействии неблагоприятного микроклимата (охлаждения) приводит к угнетению иммунной системы, что приводит к возникновению преболезненных состояний. Шум воздействует как стрессовый фактор и вызывает поражение органа слуха и нервной системы. Пылевой фактор в сочетании с неблагоприятными микроклиматическими условиями приводит к возникновению патологии органов дыхания.

Известно также, что накопление радия происходит в костной ткани, что приводит к всевозможным повреждениям скелета, появлению зон разрушения и зон повышенной плотности, отмечается в особых случаях замедление роста кости [4]. Кроме того, воздействие радона в сочетании с другими неблагоприятными факторами способствует росту заболеваемости и смертности от легочных, желудочно-кишечных и других заболеваний. Исследованиями ряда авторов показана достоверная взаимосвязь между содержанием радона в жилых помещениях и числом онкологических заболеваний [4, 8].

Учитывая все вышесказанное, было проведено исследование, целью которого явилось определить изменения плотности костной ткани на ранней стадии у работников, обслуживающих Северомуйский тоннель, методом рентгеновской остеоденситометрии,

которая в настоящее время считается надежным методом диагностики остеопороза и осеосклероза.

МЕТОДИКА

В условиях стационара клиники АФ ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН обследовано 66 рабочих Северомуйского тоннеля в возрасте от 24 до 56 лет. Все обследованные — лица мужского пола. Для оценки состояния костной ткани была проведена методика рентгеновской остеоденситометрии на остеоденситометре Lunar серии Prodigy, являющемся первым цифровым денситометром с использованием кадмий-цинк-теллуридовой (КЦТ) матрицы, что обеспечивает быстрое получение сканограмм, отличное качество изображения, низкую дозу облучения. Наиболее широкое признание в диагностике изменения костной ткани коррелирует с показателями плотности костной ткани в аксиальном скелете: в поясничном отделе позвоночника и проксимальности отдела бедренной кости (уровень доказательности А) [5, 6]. Наиболее приемлемый способ оценки с использованием Т- и Z-критериев. Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых лиц. Z-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц старшего возраста.

Наряду с этим обследуемым проведен общий неврологический, терапевтический осмотр. Диагностика заболеваний проводилась в соответствии с общепринятыми международными критериями.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных клинического обследования в целом по группе было выявлено преобладание

поражения нервной системы, встречающегося в $51,4 \pm 5,7$ % случаев. Неврологическая патология была представлена преимущественно заболеваниями костно-мышечной системы — рефлекторными и корешковыми синдромами шейного, грудного и пояснично-крестцового уровня. У $22,3 \pm 3,5$ % обследованных наблюдалась кифосколиотическая деформация в грудном отделе позвоночника.

На втором месте по встречаемости находились заболевания ЛОР-органов — $49,9 \pm 5,2$ % (нейросенсорная тугоухость — вследствие воздействия шума, ларингиты и фарингиты).

Заболевания органов дыхания в общей структуре занимали третье место и составили $24,9 \pm 3,1$ %. Данная группа патологии была преимущественно представлена такими заболеваниями, как хронический необструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.

Учитывая наиболее распространенную жалобу на периодически возникающие боли в костях и в поясничном отделе позвоночника, были проведены дополнительно клинико-инструментальные методы исследования (остеоденситометрия, рентгенологические исследования), которые позволили выявить изменения со стороны опорно-двигательного аппарата в виде остеопенического синдрома и остеопороза (в $14,5 \pm 2,7$ % случаев). Снижение высоты дисков на поясничном уровне, по данным рентгенологических исследований, регистрировалось у $44 \pm 4,8$ % обследованных лиц.

Учитывая, что интерпретация данных остеоденситометрии проводится в зависимости от возраста, все обследуемые были разделены на 2 группы. Первая группа лиц (49 человек) включала в себя мужчин в возрасте до 50 лет, средний возраст которых составил $36,0 \pm 7,2$ лет, стаж работы — в среднем $7,0 \pm 3,2$ лет. Вторая группа (17 человек) включала в себя лиц

Таблица 1
Средние значения минеральной плотности костной ткани по Т-критерию (SD) в группах, Ме (Q1–Q3)

Группа	Средние значения минеральной плотности костной ткани, %									
	L1	L2	L3	L4	L1–L2	L1–L3	L1–L4	L2–L3	L2–L4	L3–L4
I (n = 49)	90 (83–99)	95 (87–103)	99 (93–107)	98 (90–106)	93 (86–99)	95 (89–103)	95 (89–104)	95 (90–106)	96 (90–106)	97 (90–106)
II (n = 17)	84 (76–89)*	87 (79–91)*	87 (83–91)*	91 (84–100)	87 (78–94)	87 (78–93)*	89 (82–95)*	88 (82–96)*	90 (84–96)	88 (77–94)*
Т-критерий										
II (n = 17)	–1,5 (–2,3–0,4)	–1,6 (–2,1–(–0,5))	–1,1 (–1,8–(–0,2))	–0,8 (–1,5–0,1)	–1,4 (–2,3–(–1))	–1,2 (–2–(–0,7))	–1,2 (–1,8–(–0,5))	–1,2 (–1,9–(–0,4))	–1,1 (–1,7–(–0,2))	–0,7 (–1,3–0,2)

Примечание: * – различия достоверны при значении $p < 0,05$ по сравнению с I группой.

Таблица 2
Средние значения минеральной плотности костной ткани по Z-критерию (SD) в группах, Ме (Q1–Q3)

Группа	Средние значения минеральной плотности костной ткани, %									
	L1	L2	L3	L4	L1–L2	L1–L3	L1–L4	L2–L3	L2–L4	L3–L4
I (n = 49)	89 (84–96)	94 (87–100)	97 (92–105)	97 (92–103)	92 (86–98)	95 (86–98)	95 (89–103)	95 (90–103)	95 (89–104)	95 (85–105)
II (n = 17)	84 (77–93)*	89 (81–95)	95 (87–96)*	96 (88–103)	88 (80–98)	91 (85–97)	92 (85–100)	90 (85–99)	94 (86–102)	90 (82–99)
Z-критерий										
I (n = 49)	–1,0 (–1,5–(–0,3))	–0,7 (–1,3–0)	–0,3 (–0,8–0,5)	–0,4 (–0,9–0,3)	–0,8 (–1,3–0)	–0,3 (–0,8–0,5)	–0,5 (–1,1–0,3)	–0,4 (–1,1–0,4)	–0,4 (–1–0,5)	–0,3 (–0,8–0,4)

Примечание: * – различия достоверны при значении $p < 0,05$ по сравнению с I группой.

мужского пола в возрасте старше 50 лет, средний возраст данной группы составлял $54,0 \pm 2,5$ лет, стаж работы в условиях Северомуйского тоннеля — $10 \pm 6,7$ лет. При оценке минеральной плотности костной ткани с учетом возраста для первой группы пользовались определением Z-критерия, для второй — T-критерия. При этом нормальные показатели минеральной плотности костной ткани по T-критерию составили до $-1,1$ SD. Остеопению диагностировали при T-критерии от $-1,0$ до $-2,5$ SD, а остеопороз — при снижении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) $< -2,5$ SD. Снижение костной массы по сравнению с возрастной «нормой» по Z-критерию устанавливаются при значении его менее $-2,0$ SD.

При проведении анализа процентного соотношения плотности минеральной костной массы при условной норме 100 % было выявлено снижение этого показателя практически во всех поясничных позвонках и межпозвоночных уровнях в обеих группах. При межгрупповом сравнении достоверное снижение процентного соотношения плотности минеральной массы наблюдалось во II группе в L1, L2, L3, L1 — L3, L1 — L4, L2 — L3, L3 — L4 ($p < 0,05$) (табл. 1).

При определении показателей минеральной плотности костной ткани было выявлено, что в I группе имелось снижение МПКТ в первом поясничном позвонке (L1), Z-критерий составил $-1,0$ ($-1,5 - 0,3$) SD (табл. 2).

При обследовании II группы остеопенический синдром имел место в следующих поясничных позвонках и межпозвоночных уровнях: L1, L2, L3, L1 — L2, L1 — L3, L1 — L4 и L2 — L4 T-критерий составил, соответственно: $-1,5$ ($-2,3 - 0,4$); $-1,6$ ($-2,1 - (-0,5)$); $-1,1$ ($-1,8 - (-0,2)$); $-1,4$ ($-2,3 - (-1)$); $-1,2$ ($-2 - (-0,7)$); $-1,2$ ($-1,8 - (-0,5)$) и $-1,1$ ($-1,7 - (-0,2)$) SD (табл. 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали об остеопеническом синдроме у стажированных пациентов, контактирующих с комплексом производственных факторов (неблагоприятный микроклимат, радон, высокая относительная влажность, тяжелый труд и напряженный трудовой процесс, высокие уровни шума, гипогеомагнитное поле) в среднем и старшем возрасте.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты, отражающие снижение минеральной плотности костной ткани на поясничном уровне позвоночника у стажированных рабочих Северомуйского тоннеля, контактирующих с комплексом производственных факторов, имели ряд клинических особенностей. Так, по мере сниже-

ния минеральной плотности костной ткани тел позвонков происходила их деформация, способствуя появлению снижения роста, кифосколиотической деформации в грудном отделе позвоночника и боли в спине. Дальнейшее изучение минеральной плотности костной ткани и вертеброневрологической симптоматики у стажированных рабочих, контактирующих с подобным комплексом производственных факторов без воздействия радона, позволит высказаться об особенностях действия радона на костную ткань. Кроме того, установленные нами проявления остеопенического синдрома у стажированных рабочих позволят предотвратить дальнейшее развитие остеопороза и включить в профилактические мероприятия антиостеопоретические препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Достовалова И.Н., Павленко Н.А., Прокопенко О.Л. Оценка состояния здоровья стажированных работников Северомуйского тоннеля // Актуальные проблемы клинической медицины: Матер. XIII итог. науч.-практ. конф. ИГИУВ. — Иркутск: РИО ИГИУВ, 2008. — С. 20 — 22.
2. Кудаева И.В., Масновиева Л.В., Бударина Л.А. О возможности использования кремниеземных микрокластеров фланганов для коррекции показателей оксидативного стресса и показателей обмена холестерина у лиц, контактирующих с родоном // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 5. — С. 53 — 57.
3. Гигиеническая оценка факторов производственной среды и трудового процесса рабочих, обслуживающих подземную часть Северомуйского тоннеля / Г.В. Куренкова, Н.И. Павлова, А.Н. Борейко, Е.П. Лемешевская // Сиб. медицинский журнал. — 2009. — № 2. — С. 83 — 85.
4. Радон и здоровье населения / О.А. Макаров, М.Ф. Савченков, В.П. Ильин [и др.]. — Новосибирск: Наука, Сибирская издательская фирма РАН, 2000. — 148 с.
5. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / под ред. О.Л. Лесняк, Л.И. Беневоленского. — М., 2010. — 272 с.
6. Современные методы диагностики остеопороза и переломов позвоночника: учеб. пособие для врачей / Меньшикова Л.В. [и др.]. — Иркутск, 2008. — 79 с.
7. Оценка геропротекторного эффекта микрогидрина и его влияние на темпы биологического старения работников Северомуйского тоннеля / О.И. Шевченко, И.Н. Кодинец, О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова // Сиб. медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 222 — 223.

Сведения об авторах

Кодинец Ирина Николаевна — врач-профпатолог Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН

Катаманова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-58; e-mail: krisla08@rambler.ru)

Лахман Олег Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН

Бахтина Алла Максимовна — заведующая рентгенологическим отделением Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, врач высшей категории (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-75-46, 8 (3955) 55-75-54; e-mail: imt@irmail.ru)

Кожевников Валерий Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор кафедры, директор Бурятского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (670042, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а; тел.: 8 (312) 21-23-77; e-mail: itugutova@mail.ru)

В.Л. Коробка, Р.Е. Громыко, А.М. Шаповалов, С.В. Толстомятов, М.Ю. Кострыкин**СПОСОБЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ГНОЙНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ РЕЗЕКЦИЯХ ГОЛОВКИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ****Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)
ГУЗ Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону)**

Целью исследования явилось повышение эффективности органосохраняющих резекций головки поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом за счет применения разработанных способов, позволяющих наряду с устранением болевого синдрома, стеноза двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока, компрессии ретропанкреатических и магистральных кишечных сосудов, профильтровать воспалительные, инфильтративные и гнойно-септические осложнения брюшной полости. С применением разработанных методик оперировано 30 больных. Результаты клинических и дополнительных инструментальных исследований подтвердили эффективность способов в отношении устранения основных симптомов, клинических проявлений хронического панкреатита и профилактики воспалительных, инфильтративных и распространенных гнойно-септических осложнений брюшной полости.

Ключевые слова: хронический панкреатит, резекция поджелудочной железы, осложнения

**WAYS TO PREVENT SUPPURATIVE AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS
OF ABDOMINAL CAVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS
AT THE ORGAN-PRESERVING PANCREATIC HEAD RESECTION****V.L. Korobka, R.E. Gromyko, A.M. Shapovalov, S.V. Tolstopiatov, M.Yu. Kostykin****Rostov State Medical University, Rostov-on-Don
Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don**

The aim of the study was to improve organ-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis due to application of developed methods that eliminate the pain, common bile duct obstruction, duodenal stenosis, and involvement of major retropancreatic intestinal vessels that prevent the development of inflammatory, infiltrative and septic complications of abdominal cavity. With the use of developed techniques we operated 30 patients. The results of clinical studies and additional tool researches confirmed the effectiveness of methods for addressing the underlying symptoms, clinical manifestations of chronic pancreatitis and prevention of inflammatory, infiltrative and disseminated septic complications of abdominal cavity.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas resection, complications

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хирургическое лечение хронического панкреатита (ХП) остается одной из актуальных проблем современной панкреатологии, что во многом определяется неэффективностью консервативной терапии в лечении осложненных форм данной патологии [1, 2, 13]. Появляющиеся воспалительно-дегенеративные изменения в поджелудочной железе (ПЖ) в конечном итоге приводят к формированию кист и фиброзу ее паренхимы, что влечет за собой ряд патологических изменений. Наряду с экзокринной и эндокринной дисфункцией у больных возникают механическая желтуха, дуоденостаз, портальная гипертензия, которая нередко сопровождается пищеводными и желудочными кровотечениями [9]. Развитие этих грозных осложнений ХП связано с компрессией панкреатического и общего желчного протоков, двенадцатиперстной кишки, магистральных сосудов как увеличенной кистозно-трансформированной головкой ПЖ, кистами, так и воспалительным инфильтратом панкреатобилиарной зоны [8].

Наличие болевого синдрома и имеющихся осложнений является показанием к хирургическому

лечению больных ХП. Локализация патологического очага и совокупность патоморфологических изменений как самой железы, так и близлежащих полых органов и трубчатых структур (желудок, ДПК, тонкая кишка, общий желчный проток, пара- и ретропанкреатические магистральные сосуды) определяют выбор хирургического вмешательства.

Среди всех форм ХП особое место занимает форма, при которой воспалительно-дегенеративные изменения затрагивают преимущественно ткань головки поджелудочной железы. По данным литературы, более чем в 30 % случаев хронического панкреатита необратимые дегенеративные изменения, приводящие к фиброзу паренхимы, начинаются именно в головке поджелудочной железы, где они наиболее выражены [3, 4, 7, 11]. Хирургическое лечение этих больных представляет определенные трудности для большинства хирургов. В первую очередь это связано с локализацией в этой зоне сложных анатомических структур (двенадцатиперстная кишка, внепеченочные желчные протоки, артериальные и венозные сосуды), находящихся в тесном взаимоотношении с головкой

поджелудочной железы, а также инфильтративными изменениями, которые нарушают четкую анатомическую границу между органами. Все это усложняет хирургическое лечение ХП.

Панкреатодуоденальная резекция с сохранением функции привратника, предложенная Traverso и Longmire в качестве способа хирургического лечения больных ХП [15], по истечении времени скомпрометировала себя ввиду большого числа ранних послеоперационных осложнений и функциональных декомпенсированных расстройств в отдаленном периоде. Полное удаление головки ПЖ вместе с двенадцатиперстной кишкой при ПДР приводит к нарушению всасывания и естественного пассажа пищи по ЖКТ, а также к нарушению экзокринной регуляции процесса пищеварения. Все это заставляет хирургов отказываться от этой операции как метода хирургического лечения ХП. Выполнение ПДР оправдано только лишь в тех случаях, когда невозможно исключить злокачественное поражение головки ПЖ [15].

Основываясь на принципах органосохраняющих вмешательств, в хирургии ПЖ в настоящее время общепринятыми являются дренирующие и резецирующие операции [2, 5], целью которых является ликвидация патологического очага (удаление головки или ее части) при сохранении менее измененных дистальных отделов ПЖ, снижение внутрипротокового давления, устранение дуоденостаза, механической желтухи и компрессии магистральных ретропанкреатических сосудов, купирование болевого синдрома [12].

При дренирующих вмешательствах, благодаря формированию панкреатикозентероанастомоза, удается устранить внутрипротоковую гипертензию, возникающую при обструкции главного панкреатического протока и являющуюся одним из факторов развития боли при ХП. Однако данный вид операции носит односторонний характер и не предусматривает устранение иных причин болевого синдрома (фиброз паренхимы, периневральное воспаление) и, тем более, осложнений ХП. Литературные данные свидетельствуют о том, что после дренирующих операций рецидив болевого синдрома с дальнейшим прогрессированием ХП отмечается у 20 – 40 % оперированных больных [6, 13].

По мнению большинства панкреатологов, предложенная Н. Бегер в 1972 г. [7] хирургическая методика, позволяющая выполнить резекцию головки ПЖ без резекции соседних органов, считается оптимальной в хирургическом лечении ХП ввиду высокой эффективности, низкой летальности и малого числа осложнений [2, 3]. Но у части больных в послеоперационном периоде результаты оперативного вмешательства остаются неудовлетворительными [9, 14]. Во многом это связано с техническими аспектами резекции головки ПЖ на разрушающем этапе операции. Высокий риск повреждения на этапе пересечения ПЖ в области ее перешейка крупных венозных сосудов, одним из которых является воротная вена, в ситуациях, когда стенки вен интимно спаяны с дорсальной

поверхностью железы вследствие воспалительного процесса, делает порой невыполнимой данную операцию. Это заставляет хирургов отказываться от ее проведения и выполнять Бернский вариант с сохранением перешейка железы [2, 5]. Из-за опасности нарушения кровоснабжения ДПК, имеющей общее кровоснабжение с головкой ПЖ, не удастся удалить всю патологически измененную паренхиму, поэтому избыток оставляемых после резекции головки ПЖ тканей в последующем нередко является причиной гнойно-воспалительных осложнений брюшной полости.

Методика изолированной резекции головки поджелудочной железы с продольным панкреатикозентероанастомозом, предложенная Ch. Frey в 1987 году [10], не менее эффективна в хирургическом лечении больных ХП, однако по ряду позиций все же уступает операции Бегера [14]. Локальная резекция паренхимы головки ПЖ и широкое дренирование главного панкреатического протока без пересечения ее перешейка позволяют устранить патологический субстрат и внутрипротоковую гипертензию при отсутствии риска ранения крупных ретропанкреатических венозных сосудов, но в то же время метод не способен устранить и профилактировать вторичную портальную гипертензию.

По данным литературы, у 20 – 30 % [9, 14] больных ХП, перенесших органосохраняющие резекции ПЖ, неудовлетворительные результаты обусловлены развитием в послеоперационном периоде воспалительных и гнойных осложнений брюшной полости. Нередко субстратом воспалительного процесса является оставленная ткань головки ПЖ (при операции Бегера) и панкреатикодигестивные анастомозы в случае несостоятельности их швов. Негерметичность панкреатикозентероанастомоза может явиться причиной развития таких гнойных осложнений, как абсцессы, перитонит, свищи, и приводить к новому инфильтративно-воспалительному процессу в зоне анастомоза. Формирование послеоперационных парапанкреатических инфильтратов, вовлекающих соседние органы, приводит к рецидиву дуоденостаза, механической желтухи, портальной гипертензии, возобновлению болевого синдрома.

Все это является причинами неудач и летальности в раннем п/о периоде и снижает эффективность хирургического лечения больных ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью повышения эффективности органосохраняющих резекций головки ПЖ у больных ХП нами разработаны способы хирургического лечения хронического панкреатита (патент РФ № 2421158 от 20.06.2011, решение о выдаче патента по заявке № 2010124083 от 2.06.2011 г.), которые наряду с устранением болевого синдрома, стеноза двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока и компрессии ретропанкреатических и магистральных кишечных сосудов позволяют профилактировать воспалительные, инфильтративные

и распространенные (разлитые) гнойно-септические осложнения брюшной полости.

Сущность первой методики заключается в резекции головки ПЖ с максимальным удалением измененной паренхимы и изоляции зоны резекции головки от свободной брюшной полости дренируемой наружу «сальниковой сумкой», сформированной из пряди большого сальника. Основные этапы операции отражены на рисунке 1.

После срединной лапаротомии с целью оценки технической выполнимости операции проводим ревизию гастропанкреатодуоденального комплекса, печени и желчных путей, забрюшинной клетчатки, магистральных сосудов кишечника, осуществляем мобилизацию поджелудочной железы. На уровне перешейка железу пересекаем, тем самым разделяем ее на 2 части. В зоне среза дистальной культы железы осуществляем гемостаз, после чего в главный панкреатический проток культы железы на 4–5 см вводим силиконовый дренаж диаметром, соответствующим диаметру

протока. Дренажную трубку фиксируем к стенке протока кистетным швом тонкой нитью Викрила, тем самым герметизируем протоковую систему с целью предотвращения попадания панкреатического сока в зону панкреатоэнтероанастомоза. По зонду, введенному в главный панкреатический проток культы головки, рассекаем переднюю поверхность, открывая тем самым просвет протока. Острым путем со стороны панкреатического протока максимально удаляем измененную паренхиму головки с сохранением интрапанкреатической части общего желчного протока и участков железы, где располагаются ветви панкреатодуоденальных сосудов. Гемостаз зоны резекции осуществляем прошиванием кровоточащих сосудов одиночными узловыми швами. Таким образом, после резекции головки поджелудочной железы остается только лишь полоска паренхимы шириной не более 0,4 см (рис. 1а).

На реконструктивном этапе в верхний этаж брюшной полости, через окно в мезоколон прово-

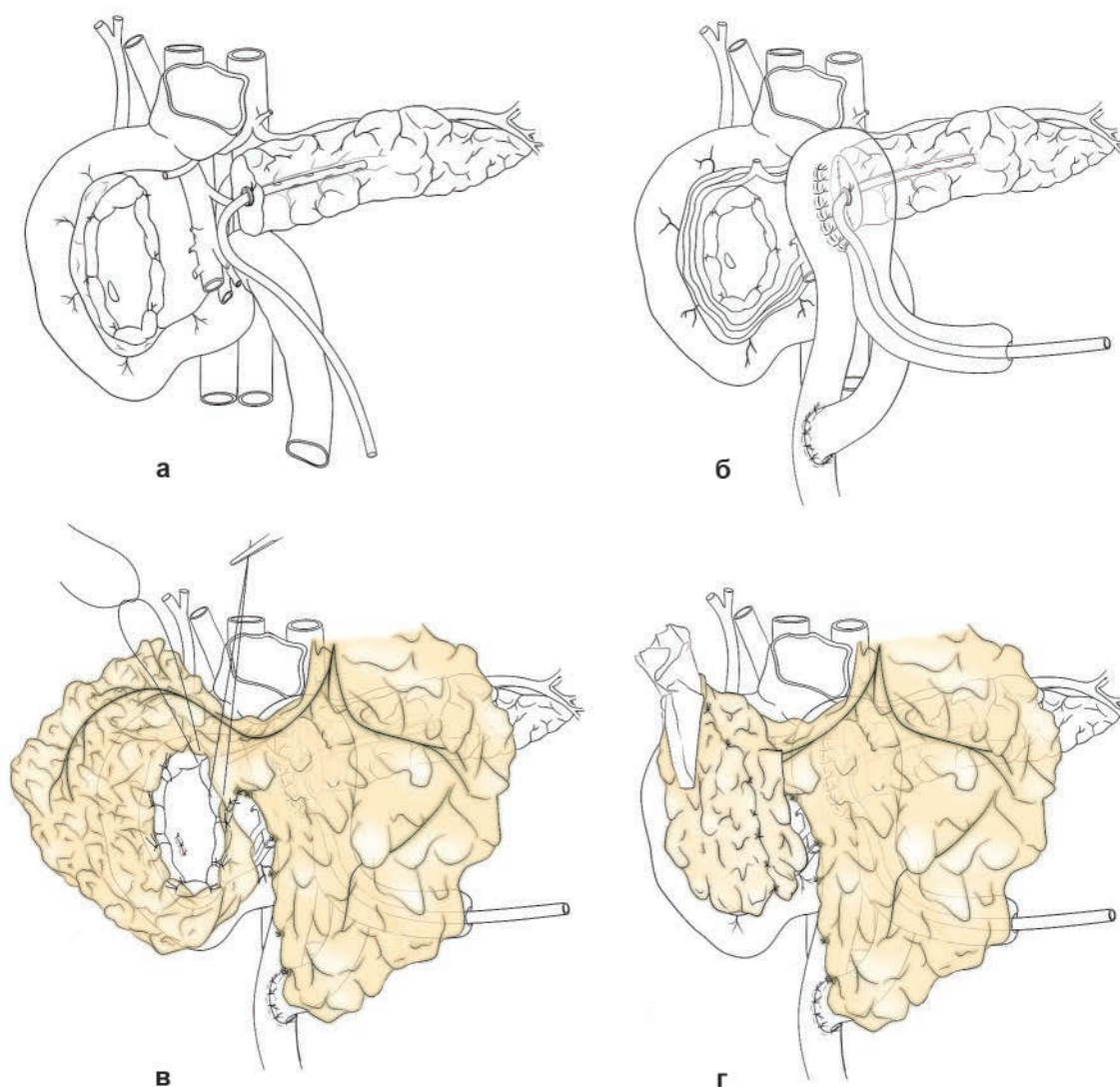


Рис. 1. Основные этапы выполнения способа № 1.

дим выключенную из пищеварения по Ру петлю тонкой кишки, с которой формируем панкреато-энтероанастомоз. Силиконовый дренаж, ранее введенный в главный панкреатический проток, выводим через заглушенный конец тонкокишечного трансплантата, где фиксируем кисетным швом, после чего восстанавливаем непрерывность желудочно-кишечного тракта (рис. 1б).

Изоляцию оставшихся тканей культи головки ПЖ от брюшной полости осуществляем «сальниковой сумкой», сформированной из пряди большого сальника. Из правой половины большого сальника выделяем прядь, свободный край которой фиксируем одиночными узловыми швами по периметру к наружному краю резецированной головки поджелудочной железы и непосредственно к основанию сальника (рис. 1в), тем самым формируем «сальниковую сумку», изолирующую зону резекции головки поджелудочной железы от брюшной

полости. В полость «сальниковой сумки» вводим резиновый выпускник, который фиксируем к свободному краю сальника кисетным швом и выводим на переднюю брюшную стенку. Операцию заканчиваем формированием подвешной энтеростомы, дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны.

Сущностью второй методики является изоляция панкреатикоэнтероанастомоза от свободной брюшной полости дренируемой наружу «сальниковой сумкой», сформированной из пряди большого сальника и герметично окутывающей панкреатико-энтероанастомоз, формируемый после выполнения изолированной резекции головки поджелудочной железы. Основные этапы операции отражены на рисунке 2.

После осуществления доступа к передней поверхности поджелудочной железы по стандартной методике производим секторальную резекцию

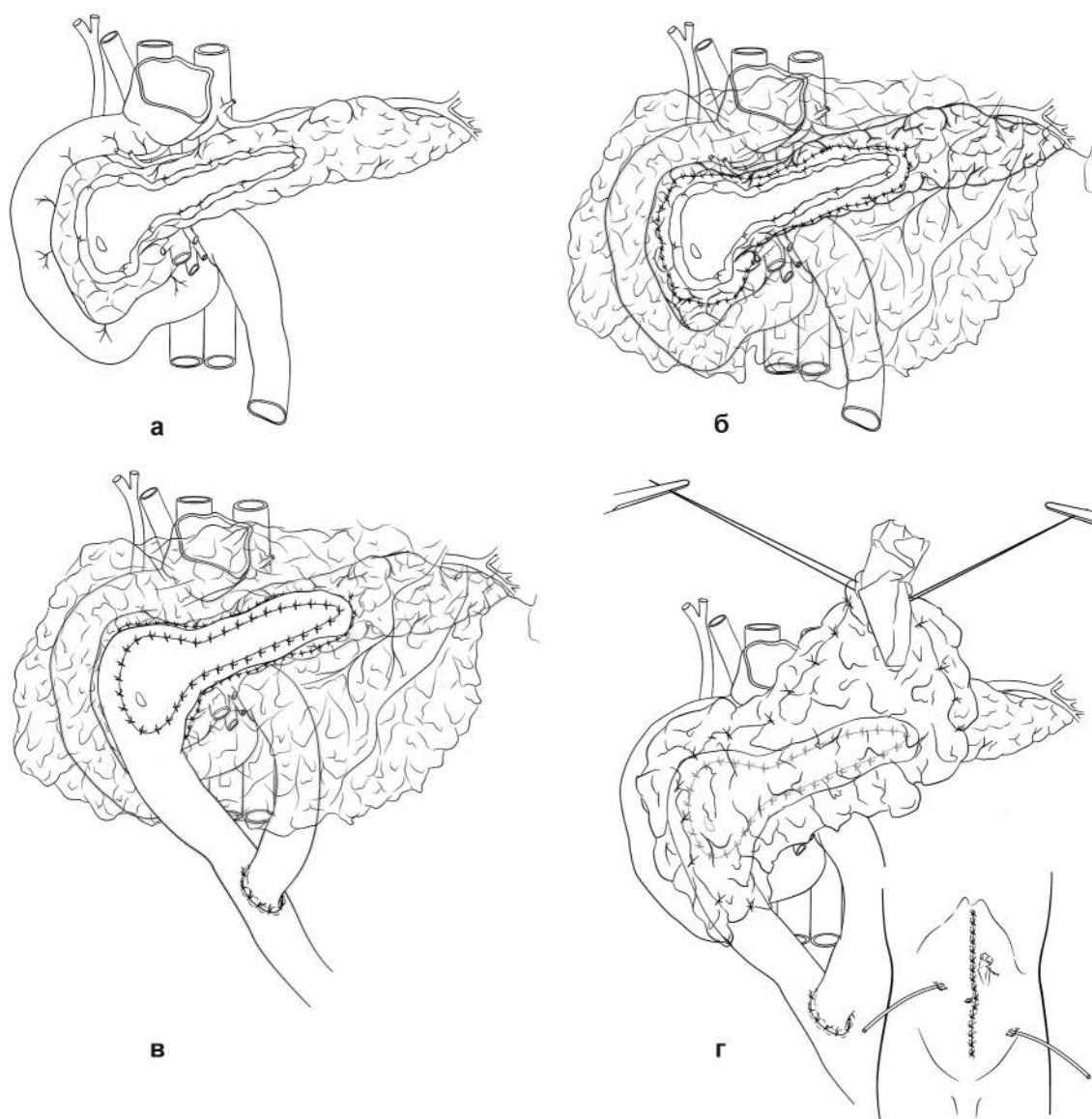


Рис. 2. Основные этапы выполнения способа № 2.

головки поджелудочной железы и продольную панкреатотомию со вскрытием просвета главного панкреатического протока. Производим гемостаз паренхимы в зоне резекции головки и зоны панкреатотомии прошиванием кровоточащих сосудов (рис. 2а).

Следующим этапом, не нарушая кровоснабжения, заготавливаем лоскут из правой половины большого сальника. Лоскут сальника располагаем над поджелудочной железой таким образом, чтобы его центральная часть проецировалась на рану поджелудочной железы, после чего в центральной бессосудистой части сальникового лоскута формируем «окно» на 1–2 см больше размера раны поджелудочной железы. Одиночными узловыми швами монолитной нити через 6–8 мм внутренний край сальникового лоскута фиксируют к капсуле поджелудочной железы, отступая от края раны железы на 7–10 мм (рис. 2б).

В верхний этаж брюшной полости через окно в мезocolon проводим выключенную из пищеварения по Ру петлю тонкой кишки. Формируем однорядный панкреатикоэнтероанастомоз одиночными узловыми швами. Непрерывность желудочно-кишечного тракта восстанавливаем путем формирования межкишечного соустья по типу «конец в бок» (рис. 2в).

Далее сальниковым лоскутом оборачиваем панкреатикоэнтероанастомоз. Край, охватывающий отводящий отрезок тонкой кишки, фиксируем одиночными узловыми швами к стенке кишки. Свободные края лоскута сшиваем между собой одиночными швами над панкреатикоэнтероанастомозом, при этом в центральной части линии шва оставляем отверстие диаметром до 1 см. Заканчиваем формирование «сальниковой сумки». Через оставленное отверстие в полость «сальниковой сумки» вводим два резиновых выпускника и подводим их к панкреатикоэнтероанастомозу. На отверстие «сальниковой сумки» накладывают 2 полукишечных шва (рис. 2г).

Следующим этапом в левом подреберье прокалываем переднюю брюшную стенку, через контраптертуру выводим резиновые выпускники наружу (рис. 2г). С помощью полукишечных швов «сальниковую сумку» с резиновыми выпускниками фиксируем изнутри к брюшине в области контраптертуры, тем самым изолируем полость «сальниковой сумки» от свободной брюшной полости. Операцию заканчиваем дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработанными способами нами оперировано 30 больных с хроническим панкреатитом. 14 больным хроническим панкреатитом с преимущественным поражением головки поджелудочной железы выполнили дуоденум-сохраняющую резекцию головки поджелудочной железы (операция Бегера) с изоляцией зоны резекции головки ПЖ первым способом. 5 больным в связи с выраженными из-

менениями паренхимы головки поджелудочной железы и высоким риском повреждения воротной вены выполнили Бернскую модификацию операции Бегера с изоляцией панкреатикоэнтероанастомоза по второй методике. Второй способ изоляции панкреатикоэнтероанастомоза применили еще у 11 больных, которым выполнили локальную резекцию головки поджелудочной железы с продольной панкреатикоэнтеростомией (операцию Фрея).

Из числа оперированных больных мужчин было 24 человека, женщин — 6. В предоперационном периоде, согласно стандартам, всем больным выполняли УЗИ-исследование органов брюшной полости, КТ с контрастированием, КТ-ангиографию — при подозрении компрессии ретропанкреатических сосудов, нагрузочные пробы с глюкозой для оценки экзокринной функции поджелудочной железы, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ).

Дополнительные инструментальные исследования выявили расширение главного панкреатического протока у 12 больных, из них у 4 отмечалось расширение по типу «цепи озер», при этом в просвете главного панкреатического протока были обнаружены конкременты. У 19 больных обнаружили значительное увеличение головки поджелудочной железы с ее кистозной трансформацией. Также инструментально были подтверждены дуоденостаз у 6 больных, портальная гипертензия — у 9. На момент поступления у 28 больных имелся стойкий болевой синдром, у 14 — механическая желтуха, а также сахарный диабет 2 типа — у 4 больных.

Послеоперационный период у всех больных, оперированных по разработанной методике, в целом протекал гладко. Из особенностей течения раннего послеоперационного периода необходимо отметить, что в течение первых 3–4 суток после операции у 21 больного в крови отмечался умеренный лейкоцитоз до $12-14 \times 10^9/\text{л}$, у 10 — гипергликемия до $10-12 \text{ ммоль/л}$, у 17 больных — амилаземия. На фоне проведенной медикаментозной коррекции биохимические показатели крови к 10-м суткам послеоперационного периода нормализовались.

С целью объективной оценки герметичности «сальниковых сумок» всем больным, оперированным с применением первой методики, проводили сравнительный анализ определения уровня α -амилазы в отделяемом из «сальниковой сумки» и отделяемом из брюшной полости. Уровень α -амилазы в отделяемом из «сальниковой сумки» во много раз превышал значения, полученные из отделяемого брюшной полости — $1535 \pm 63 \text{ ед.}$ против $48 \pm 12 \text{ ед.}$, что свидетельствовало об отсутствии поступления раневого экссудата и панкреатического сока в свободную брюшную полость. Это также было подтверждено данными инструментальных исследований (УЗИ, МР-томография и КТ), которые проводили на 5-е, 10-е и 20-е сутки после операции (рис. 3). Свободная жидкость в брюшной полости не определялась, органы, прилежащие к «сальниковой сумке», оставались интактными,

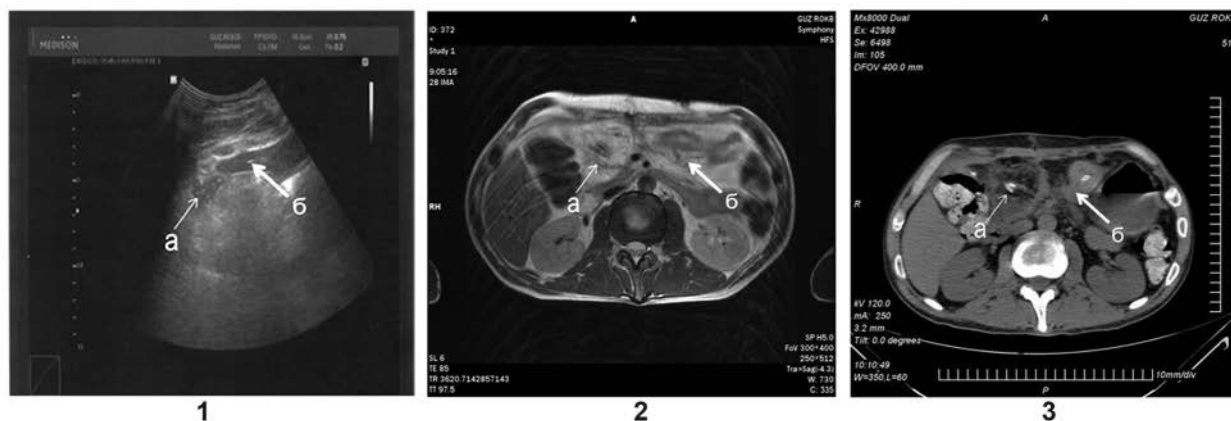


Рис. 3. 1 – УЗ-картина зоны операции (5-е сутки после операции); 2 – КТ-картина зоны резекции головки ПЖ; 3 – МРТ-картина зоны резекции головки ПЖ (20-е сутки после операции): а – «сальниковая сумка»; б – панкреатоэнтероанастомоз.

инфильтративные изменения отсутствовали, проходимость двенадцатиперстной кишки, желчных путей и магистральных сосудов не была нарушена.

В течение всего раннего послеоперационного периода, до момента выписки больных из стационара оценивали динамику секреции культи поджелудочной железы посредством панкреатикостомы и работу дренажа «сальниковой сумки». В первые 2–3 суток отделяемое панкреатикостомы было скудным, не более 50–80 мл панкреатического сока с геморрагическим компонентом. Однако уже с 4-х суток отмечали значительное поступление светлого панкреатического сока, ежесуточный объем которого колебался в пределах 600–800 мл.

Дренаж «сальниковой сумки» функционировал у большинства больных вплоть до 30-х суток после операции, при этом динамика и характер отделяемого были различными в течение всего периода его нахождения в полости сумки. Если на протяжении 1–2-х суток после операции динамика отделяемого из «сальниковой сумки» оставалась неизменной – порядка 200–300 мл раневого экссудата, то уже с 3–4-х суток количество его не превышало

100–150 мл и было серозно-гнойным. К 20-м суткам после операции количество отделяемого не превышало 30–40 мл и носило преимущественно серозный характер.

Оценивая характер и динамику отделяемого из «сальниковой сумки» у больных, оперированных с применением второй методики, было установлено, что у 14 больных отделяемое было преимущественно серозного характера, при этом его количество не превышало 10–20 мл в сутки, и к 15–20-м суткам после операции его поступление прекращалось полностью. Однако у 2 больных на 5-е и 7-е сутки после операции количество отделяемого было значительным, порядка 100–150 мл, что заставило думать о негерметичности панкреатоэнтероанастомоза, при этом количество и характер отделяемого по дренажам брюшной полости не изменились, перитониальная симптоматика отсутствовала.

Проведенное исследование определения уровня α -амилазы в отделяемом из «сальниковой сумки» показал значительное превышение его уровня в сравнении с таковыми показателями из дренажей брюшной полости. Полученные данные



Рис. 4. 1 – УЗ-картина зоны операции (5-е сутки после операции); 2 – КТ-картина зоны панкреатоэнтероанастомоза: а – панкреатоэнтероанастомоз; б – «сальниковая сумка».

свидетельствовали об отсутствии поступления раневого экссудата и панкреатического сока в свободную брюшную полость. Инструментальные исследования (рис. 4), выполненные этим больным, также подтвердили герметичность сформированной вокруг панкреатикоэнтероанастомоза «сальниковой сумки», свободная жидкость в брюшной полости не определялась, органы, прилежащие к «сальниковой сумке», оставались интактными, инфильтративные изменения отсутствовали, проходимость двенадцатиперстной кишки, желчных путей и магистральных сосудов не была нарушена.

На фоне проведенных консервативных мероприятий удалось избежать повторного оперативного вмешательства у этих больных. Интенсивность поступления отделяемого из «сальниковой сумки» постепенно снижалась, и полностью оно прекратилось к 24–25-м суткам послеоперационного периода.

Перед выпиской из стационара всем больным выполняли контрольное УЗ-исследование органов брюшной полости, после чего удаляли дренажи брюшной полости (на 15–20-е сутки) и резиновые выпускники «сальниковых сумок» (на 28–30-е сутки). Благоприятное течение послеоперационного периода позволило выписать больных из стационара к 30-м суткам после операции. Тем больным, у которых был установлен панкреатикостомический дренаж, на 35–45-е сутки после операции выполняли фистулографию, УЗ-исследование органов брюшной полости, после чего дренаж удаляли.

Из всех оперированных больных у 4 в раннем послеоперационном периоде отметили осложнения, непосредственно связанные с проведением хирургического вмешательства. В 2 случаях (операция Бегера) в раннем послеоперационном периоде (1–2-е сутки) из полости «сальниковой сумки» отмечалось поступление геморрагического отделяемого. Купировать кровотечение удалось консервативными мероприятиями. О несостоятельности панкреатикоэнтеростомы у 2 больных, перенесших локальную резекцию головки ПЖ с продольной панкреатикоэнтеростомией, говорилось выше.

При контрольном осмотре в позднем послеоперационном периоде (в среднем через 3–4 месяца после операции) состояние пациентов было удовлетворительное, болевой синдром у них полностью удалось купировать, отмечалась прибавка в весе, диспепсических и эндокринных нарушений мы не регистрировали. Следует отметить, что данные КТ зоны вмешательства выявили полную организацию «сальниковой сумки» при отсутствии каких-либо полостей в области изоляции зоны резекции головки ПЖ и панкреатикоэнтероанастомоза. При этом проходимость панкреатикоэнтероанастомоза оставалась удовлетворительной, органы, прилежащие к зоне операции, оставались интактными.

ВЫВОДЫ

Полученные данные клинических наблюдений и послеоперационного обследования подтвердили эффективность способов в отношении купиро-

вания болевого синдрома, ликвидации основных осложнений ХП и профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Изоляция сформированными «сальниковыми сумками» оставшихся тканей культи головки ПЖ, равно как и изоляция панкреатикоэнтероанастомоза от брюшной полости, позволяет снизить вероятность распространения воспаления из зоны резекции головки и зоны анастомоза на соседние ткани и органы. Данные мероприятия надежно профилактируют рецидив дуоденостаза, механической желтухи, левосторонней портальной гипертензии, способствуют сокращению сроков выздоровления больных ХП, уменьшают число послеоперационных осложнений и летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронический панкреатит как медико-социальная проблема / Л.И. Буторова, А.П. Васильев, И.М. Козлов [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 7.
2. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? (аналитический обзор) / В.И. Егоров, В.А. Вишневский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2009. — № 8. — С. 57–66.
3. Иванов Н.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 11–16.
4. Обоснование выбора способа хирургического лечения хронического панкреатита / В.А. Кубышкин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2007. — № 3. — С. 43–49.
5. Выбор способа хирургического лечения хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, И.А. Козлов, В.А. Вишневский [и др.] // Матер. XV Междунар. конгр. хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (17–19 сент., г. Казань). Анналы хир. гепатол. — 2008. — Т. 13, № 3. — С. 172.
6. Adams D.B., Ford M.C., Anderson M.C. Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 219. — P. 481–489.
7. Beger H.G., Krautzberger W., Gogler H. Resection of the head of the pancreas (cephalic pancreatectomy) with conservation of the duodenum in chronic pancreatitis, tumours of the head of the pancreas and compression of the common bile duct // Chirurgie. — 1981. — Vol. 107. — P. 597–606.
8. Beger H.G., Siech M. Chronic pancreatitis. In book: Current surgical therapy / Ed. by J.L. Cameron. — St. Louis — London — Philadelphia — Sydney — Toronto: A Harcourt Health Sciences Company, 2001. — P. 551–557.
9. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis / M.W. Buchler, H. Friess, M.V. Muller et al. // Ann. J. Surg. — 1995. — N 169. — P. 65–70.

10. Frey C.F., Smith G.J. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis // *Pancreas*. — 1987. — Vol. 2. — P. 701–706.
11. Frey C.E., Mayer K.L. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27, № 11. — P. 1217–1230.
12. Surgical treatment and long-term follow-up in chronic pancreatitis / H. Friess, P.O. Berberat, M. Wirtz, M.W. Buchler // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — N 14. — P. 971–977.
13. Gourgiotis S., Germanos S., Ridolfini M. Surgical management of chronic pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2007. — Vol. 6, N 2. — P. 121–133.
14. Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W.T. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective, randomized trial // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 350–358.
15. Morel P., Rohner A. The pylorus-preserving technique in duodenopancreatectomy // *Surg. Ann.* — 1992. — Vol. 24. — P. 89–105.

Сведения об авторах

Коробка Вячеслав Леонидович – кандидат медицинских наук, директор Центра реконструктивно-пластической хирургии ГУЗ «Ростовская областная клиническая больница», ассистент кафедры хирургических болезней № 4 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; тел.: 8 (918) 558-47-91; e-mail: orph-rokb@yandex.ru)

Громыко Роман Евгеньевич – врач-хирург ГУЗ «Ростовская областная клиническая больница» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; тел.: 8 (918) 502-63-13; e-mail: orph-rokb@yandex.ru)

Шаповалов Александр Михайлович – врач-хирург ГУЗ «Ростовская областная клиническая больница» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; тел.: 8 (918) 520-88-99; e-mail: orph-rokb@yandex.ru)

Толстомятов Сергей Владимирович – заведующий отделением хирургическим № 1 (эндовидеохирургическим) ГУЗ «Ростовская областная клиническая больница» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; тел.: 8 (918) 554-89-76; e-mail: orph-rokb@yandex.ru)

Кострыкин Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ГУЗ «Ростовская областная клиническая больница» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; тел.: 8 (918) 554-16-28)

Н.Г. Муравьева, А.А. Савченко, В.Т. Манчук

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И ПРИ ИХ АССОЦИИ С ЛЯМБЛИОЗОМ*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН (Красноярск)*

При исследовании уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у детей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (ДРБТ) и с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом установлены значительные изменения в системе внутриклеточного метаболизма. У детей с ДРБТ в лимфоцитах крови снижены уровни субстратного потока по терминальным реакциям гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, что определяет ингибирование, соответственно, анаэробного и аэробного дыхания клеток. У детей с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом установлено, в лимфоцитах крови при сохранении интенсивности терминальных реакций анаэробного гликолиза на уровне нормы снижается активность ферментов, определяющих состояние аэробного дыхания. Независимо от наличия или отсутствия лямблиоза у детей с ДРБТ снижена активность пентозофосфатного цикла, что характеризует ингибирование соответствующих реакций макромолекулярного синтеза.

Ключевые слова: дисфункциональные расстройства билиарного тракта, лямблиоз, метаболизм, лимфоциты

THE ENZYMATIC STATUS FEATURES IN BLOOD LYMPHOCYTES IN CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL DISORDERS OF BILIARY TRACT AND THEIR ASSOCIATION WITH GIARDIASIS

N.G. Muravyeva, A.A. Savchenko, V.T. Manchuk

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North SB RAMS, Krasnoyarsk

In the study of NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in blood lymphocytes in children with dysfunctional disorders of the biliary tract (DDBT) and DDBT in association with giardiasis detected significant changes in the intracellular metabolism. In children with DDBT in blood lymphocytes the levels of substrate flow decreased at the terminal reactions of glycolysis and the tricarboxylic acid cycle, which determines the inhibition, respectively, anaerobic and aerobic cellular respiration. It's been established that in blood lymphocytes of children with DDBT, associated with giardiasis, the activity of enzymes determining the state of aerobic respiration is reduced, while maintaining the normal level of intensity of the terminal reactions of anaerobic glycolysis. Regardless of the presence or absence of giardiasis in children with DDBT the activity of pentose phosphate cycle is reduced which characterizes the inhibition of the reactions of macromolecular synthesis.

Key words: dysfunctional disorders of the biliary tract, giardiasis, metabolism, lymphocytes

Изучение патогенеза заболеваний билиарного тракта у детей сохраняет свою актуальность, что обусловлено высокой распространенностью и неуклонным ростом данной патологии. Так, по сравнению с 1999 годом общее количество детей, страдающих заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящей системы, увеличилось с 9,9 до 14,4 % [1]. Наиболее распространенной патологией билиарного тракта у детей являются заболевания желчевыводящей системы функционального характера (50 – 95 %) [3]. Длительное их существование может приводить к органическим изменениям желчевыводящей системы: хронический холецистит — хронический холецистит с билиарным сладжем — хронический калькулезный холецистит, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса [6]. В формировании дисфункциональных расстройств билиарного тракта (ДРБТ) имеет значение нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции. Вместе с тем иммунная система по своей природе является регуляторной и также может вносить свой вклад в патогенез ДРБТ. Кроме того,

нейроэндокринная и иммунная системы тесно взаимосвязаны и функционируют как единое целое, в связи с чем нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции должно быть отражено и на состоянии иммунной системы. С этой точки зрения наиболее информативными являются метаболические ферменты клеток иммунной системы, которые отражают не только функциональную активность лимфоцитов, но и основную стратегию нейрогуморальной регуляции организма. Часто ДРБТ сопутствует паразитарная инфекция — лямблиоз. Это заболевание является широко распространенным — 350 случаев на 100 тыс. детского населения. В Российской Федерации регистрируется около 150 тыс. случаев в год, из них 80 % составляют дети в возрасте до 14 лет [4]. Лямблии, попадая в организм, значительно изменяют состояние иммунной системы, что определяет актуальность изучения метаболизма лимфоцитов при данной сочетанной патологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей метаболического статуса лимфоцитов крови у детей с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В детском гастроэнтерологическом отделении НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование 75 детей с ДРБТ. Диагноз был выставлен в соответствии с диагностическими критериями, указанными в Римском консенсусе II. Сопутствующий диагноз — лямблиоз — поставлен на основании результатов дуоденального зондирования, копрологического исследования. В обследование были включены дети в возрасте от 7 до 11 лет. Всем детям при поступлении в стационар проводилось клиничко-анамнестическое обследование, общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением моторной функции желчного пузыря и состояния сфинктера Одди, дуоденальное зондирование. В качестве контроля обследовано 100 детей I и II групп здоровья аналогичного возраста.

Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови проводили биolumинесцентным методом [5]. Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), маликфермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДНЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДНМДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ, НАДФНГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДНГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НА-

ДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Показатели активности ферментов рассчитывались в мкЕД/10⁴ клеток. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий оценивали по критерию Манна — Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Проводимое исследование, согласно Хельсинкской декларации, осуществлялось при подписании информированных согласий родителями, было одобрено этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови у детей с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом установлено, что только у детей с ДРБТ относительно контрольных значений отмечается снижение активности НАДФГДГ (рис. 1а). В обеих группах больных статистически достоверно снижены уровни активности Г6ФДГ (рис. 1б), НАДФИЦДГ (рис. 1в).

На рис. 2 представлены уровни активности НАД-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови. Обнаружено статистически достоверное снижение активности ГЗФДГ (рис. 2а), ЛДГ (рис. 2б), МДГ (рис. 2в), НАДИЦДГ (рис. 2г) в обеих группах больных независимо от наличия лямблиоза. Уровень активность НАДН-ЛДГ в лимфоцитах крови относительно контроля статистически достоверно снижен только у больных с ДРБТ (рис. 2д).

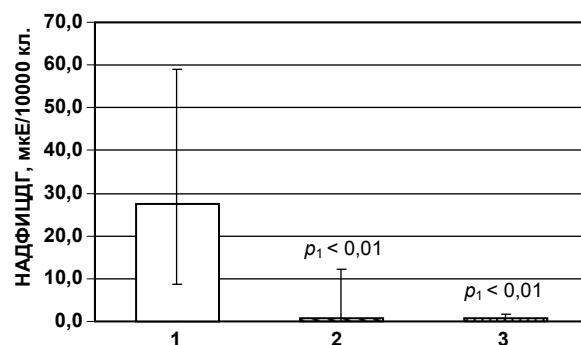
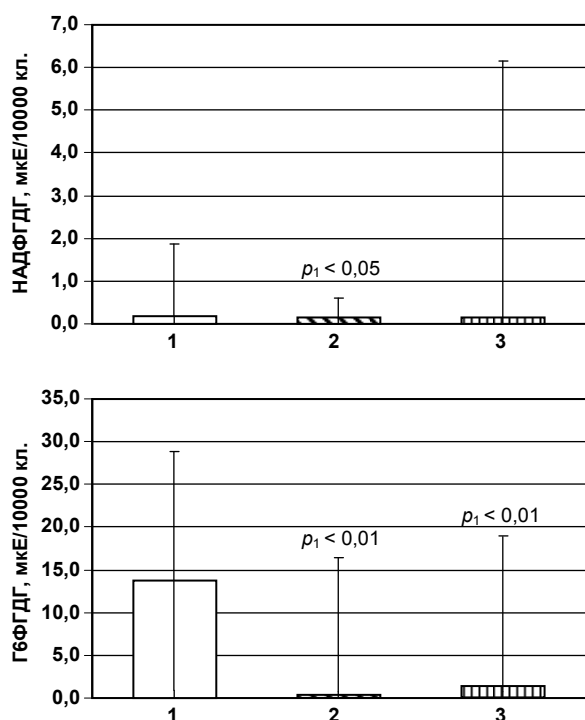


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у детей с ДРБТ в зависимости от наличия лямблий: 1 — контроль; 2 — дети с ДРБТ; 3 — дети с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом.

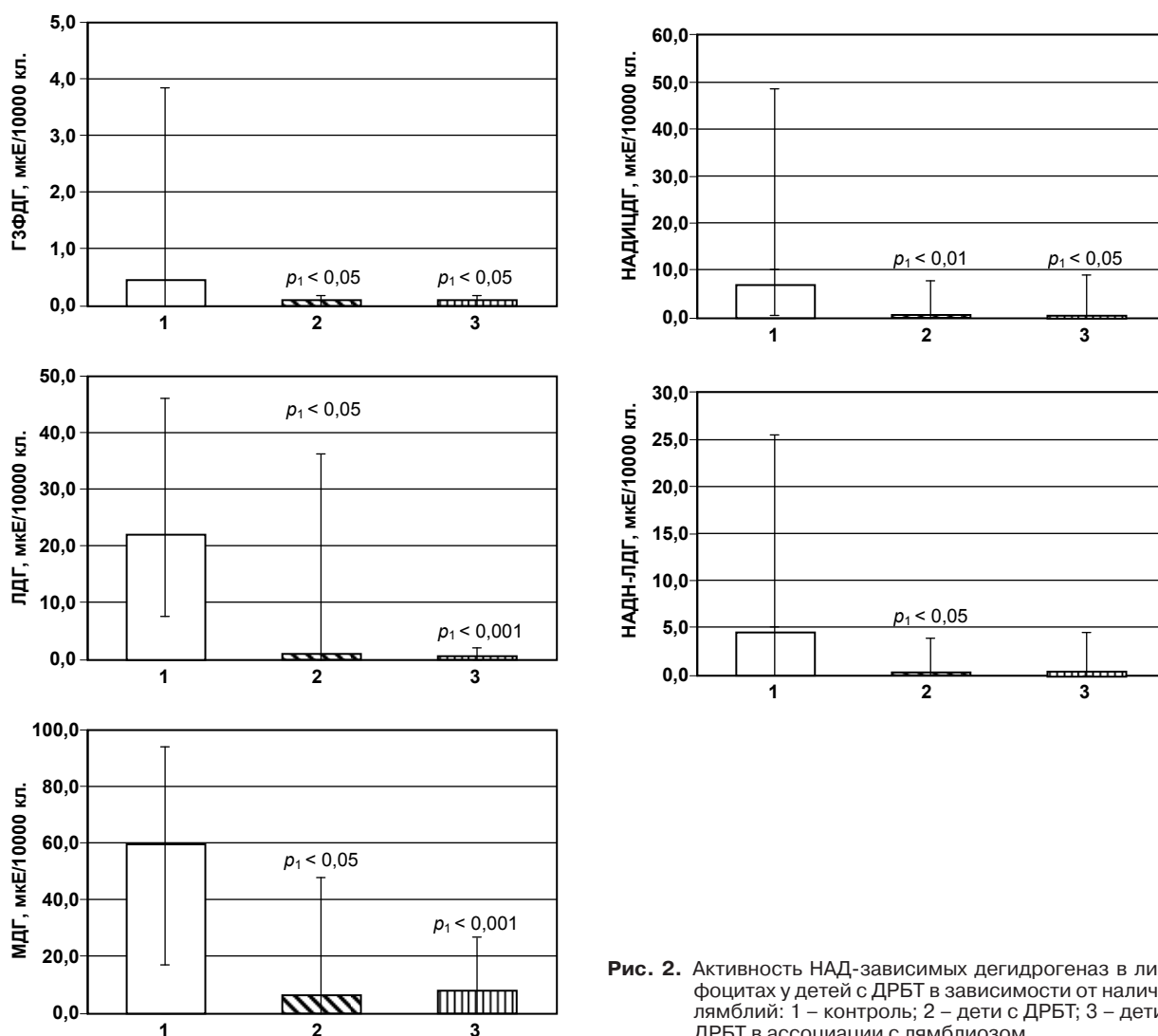


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах у детей с ДРБТ в зависимости от наличия лямблий: 1 – контроль; 2 – дети с ДРБТ; 3 – дети с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом.

Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клетки, которые в целом обеспечивают ее физиологические и функциональные потребности. ГЗФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, продукты которого определяют широкий спектр реакций макромолекулярного синтеза [2, 8]. Следовательно, снижение активности данного фермента в лимфоцитах крови больных ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом определяет ингибирование рибозо-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов. ГЗФДГ обеспечивает перенос продуктов катаболизма липидов на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [2, 7]. Соответственно, снижение активности ГЗФДГ характеризует понижение уровня субстратного потока на окислительно-восстановительной стадии гликолиза.

Состояние цитоплазматического компартмента лимфоцитов у детей больных ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом также характеризуется снижением активности аэробной реакции ЛДГ. При этом активность анаэробной реакции ЛДГ

снижена только при ДРБТ. Подобное состояние активности фермента позволяет сделать следующее заключение. В лимфоцитах крови детей с ДРБТ снижена интенсивность гликолиза и уровень окисления лактата до пирувата с последующим переносом последнего на реакции цикла трикарбоновых кислот. В то же время при ДРБТ в ассоциации с лямблиозом в лимфоцитах крови активность терминальных реакций гликолиза соответствует уровню нормы.

Цикл трикарбоновых кислот является центральным метаболическим процессом, который объединяет углеводный, липидный и белковый обмены в клетках [9, 10]. Уровни активности исследуемых нами ферментов цикла трикарбоновых кислот — МДГ и НАДИЦДГ — у детей с ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом снижены. Следовательно, интенсивность НАД-зависимого субстратного потока по циклу Кребса в лимфоцитах больных детей снижена. При этом необходимо отметить, что активность НАДФИЦДГ и НАДФГДГ при ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом также снижены. Данные ферменты определяются как

вспомогательные, определяющие возможность поддержки субстратного потока по лимонному циклу с помощью НАДФ-зависимых реакций [2]. Соответственно, можно заключить, что интенсивность метаболических процессов, зависящих от состояния субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, в лимфоцитах детей с ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом снижена. В первую очередь это процесс аэробного дыхания, от состояния которого во многом зависит реактивность лимфоцитов [11]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у детей с ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом позволило обнаружить значительные изменения в системе внутриклеточного метаболизма. У детей с ДРБТ в лимфоцитах крови снижены уровни субстратного потока по терминальным реакциям гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, что определяет ингибирование, соответственно, анаэробного и аэробного дыхания клеток. У детей с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом установлено, что в лимфоцитах крови при сохранении интенсивности терминальных реакций анаэробного гликолиза на уровне нормы снижается активность ферментов, определяющих состояние аэробного дыхания. Независимо от наличия или отсутствия лямблиоза у детей с ДРБТ снижена активность пентозофосфатного цикла, что характеризует ингибирование соответствующих реакций макромолекулярного синтеза. Подобное состояние метаболизма лимфоцитов у детей с ДРБТ и ДРБТ в ассоциации с лямблиозом, безусловно, будет отрицательно влиять на уровень реактивности клеток иммунной системы и тех компенсаторных и восстановительных процессов, которые связаны с функционально-регуляторным влиянием системы иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Экспери-

ментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 102—106.

2. Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.

3. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С. 3—7.

4. Лямблиоз: Учебное пособие / Т.И. Авдюхина, Т.Н. Константинова, Т.В. Кучеря [и др.]. — М.: РМАПО, 2003. — С. 34.

5. Савченко А.А., Сунцова Л.И. Высококочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биологическим методом // Лабораторное дело. — 1989. — № 11. — С. 23—25.

6. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: клинические и фармакологические аспекты // Российский медицинский журнал. — 2003. — № 6. — С. 48—51.

7. Ikemoto A. Glycolysis and glutamate accumulation into synaptic vesicles. Role of glyceraldehyde phosphate dehydrogenase and 3-phosphoglycerate kinase // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, N 8. — P. 5929—5940.

8. Increase in glucose-6-phosphate dehydrogenase in adipocytes stimulates oxidative stress and inflammatory signals / I. Park, S.C. Choe, A.H. Choi [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 2939—2949.

9. Metabolomic analyses reveal profound differences in glycolytic and tricarboxylic acid cycle metabolism in glucose-responsive and -unresponsive clonal β -cell lines / P. Spégel, S. Malmgren, V.V. Sharoyko [et al.] // Biochem. J. — 2011. — Vol. 435, N 1. — P. 277—284.

10. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size: functional importance for oxidative metabolism in exercising human skeletal muscle / J.L. Bowtell, S. Marwood, M. Bruce [et al.] // Sports Med. — 2007. — Vol. 37, N 12. — P. 1071—1088.

11. Unal M., Erdem S., Deniz G. The effects of chronic aerobic and anaerobic exercises on lymphocyte subgroups // Acta Physiol. Hung. — 2005. — Vol. 92, N 2. — P. 163—171.

Сведения об авторах

Муравьева Наталья Георгиевна — аспирант Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г; тел.: 8 (391) 212-52-63; e-mail: nataljamurawiewa@yandex.ru)

Савченко Андрей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г; тел.: 8 (391) 212-52-63; e-mail: aasavchenko@yandex.ru)

Манчук Валерий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г; тел.: 8 (391) 228-06-83; e-mail: imprn@imprn.ru)

И.В. Николайчук¹, А.Н. Плеханов^{1, 2}

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

¹ Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)² Бурятский филиал ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Улан-Удэ)

В данной статье приведены результаты комплексного лечения острой эмпиемы плевры у 123 больных. Во всех наблюдениях имелась эмпиема плевры нетравматического характера. Положительные результаты лечения больных с данной патологией отмечены у пациентов, которым в комплекс лечения включали лазеротерапию по схеме.

Ключевые слова: эмпиема, диагностика, лечение

COMPLEX TREATMENT OF ACUTE NONSPECIFIC PLEURAL EMPYEMA

I.V. Nikolaychuk¹, A.N. Plekhanov^{1, 2}¹ Buryat State University, Ulan-Ude² Buryat Branch of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Ulan-Ude

In the article the results of complex treatment of acute pleural empyema in 123 patients are presented. In all cases we observed pleural empyema of nontraumatic character. Positive results of treatment of patients with this pathology are marked in patients whose complex of treatment included laser therapy.

Key words: empyema, diagnostics, treatment

Хирургия и терапия нагноительных заболеваний легких и плевры прошли непростой путь с глубокой древности, и на сегодняшний день он далеко не завершен [1]. С введением антибиотиков в клиническую практику распространенность этой патологии не уменьшилась, но улучшились результаты лечения и прогноз [2, 5]. Вместе с тем при распространенных деструкциях, вызванных ассоциациями микроорганизмов, до сих пор сохраняются неудовлетворительные результаты лечения и высокая летальность [4]. Традиционными методами лечения острых эмпием плевры остаются плевральная пункция, дренирование плевральной полости дренажами, локальное введение ферментов, антибиотиков, антисептиков, ингибиторов протеолиза и фибринолиза [6]. В практику внедряются новые антисептики, дезинфектанты, антибактериальные и иммуномодулирующие лекарственные препараты, методы физического и электрохимического воздействия на инфицированную плевральную полость. Однако результаты лечения гнойных осложнений со стороны плевральной полости в широкой практике заметно не улучшаются, даже в специализированных центрах [9, 10].

Одной из причин отсутствия заметного улучшения результатов лечения гнойно-воспалительных плевральных осложнений является и увеличение доли их затяжных форм, не поддающихся стандартной антибиотикотерапии из-за поливалентной устойчивости микроорганизмов к применению антимикробных препаратов и роста их агрессивности с одной стороны, а с другой — увеличение числа лиц с иммунодефицитным состоянием [3, 7, 8].

Цель работы: оценить эффективность комплексной терапии в лечении острой эмпиемы плевры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обобщен опыт лечения 123 больных в возрасте от 17 до 73 лет с острой неспецифической эмпиемой плевры (ОНЭП) без бронхиального свища. Все больные были разделены на 2 группы: основная — пациенты в комплексном лечении которых использовался лазер (86 наблюдений) и контрольная (37 наблюдений), больные которым применялась стандартная терапия ОНЭП. У всех пациентов развитие гнойного процесса характеризовалось бурной системной воспалительной реакцией организма.

Наиболее частыми причинами ОНЭП были острый абсцесс и гангрена легкого (37,9%), плевропневмония (15,4%), травмы грудной клетки (13,8%). Реже причинами ОНЭП были стафилококковая деструкция легких (2,4%) и острый медиастинит (1,6%). Всем больным выполняли рентгеноскопию и рентгенографию грудной клетки для установления локализации, размеров и конфигурации гнойника. Проводили бактериологическое и цитологическое исследование пунктата из плевральной полости. Иммунологическим методом определяли содержание IgM, IgG в сыворотке крови.

Общая антибактериальная терапия применена у всех больных при наличии клинических и рентгенологических признаков заболевания. Она проводилась с учетом выделенных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, причем начинали ее с эмпирической схемы до получения результатов бактериологического исследования. Из антибиотиков применяли цефалоспорины 3–4-го поколения в сочетании с метронидазолом и профилактическим применением дифлюкана.

В целях мобилизации защитных сил организма, нейтрализации микробных токсинов применяли

специфическую и неспецифическую иммунопрофилактику (гипериммунную антистафилококковую плазму по 100–150 мл через 2 суток, стафилококковый анатоксин подкожно в дозе 0,5–1 мл через 2–3 суток и стафилококковый бактериофаг, Т-активин, тималин и тимоген).

При гиперергической реакции (длительном течении заболевания, вялотекущих или деструктивных изменениях в легких) назначали высококалорийное питание, переливание белковых препаратов, анаболические гормоны и высокие дозы витаминов различных групп.

Для коррекции волевых расстройств и дезинтоксикации организма назначали инфузионную терапию, переливание свежемороженой плазмы, а при наличии анемии — и гемотрансфузию.

Обязательным компонентом комплексного лечения ОНЭП считаем интенсивное местное лечение, направленное на аспирацию гнойного экссудата, борьбу с микробным загрязнением стенок полости, устранение остаточной полости за счет образования грануляционной ткани и эластичности тканей грудной клетки. Небольшие гнойники (до 200–300 мл) санировали при помощи плевральной пункции. Показанием к дренированию плевральной полости считали значительный объем гноя, наличие признаков несостоятельности легочной ткани. Дренажную трубку подключали к вакуумным устройствам. Внутривенно вводили антибиотики и протеолитические ферменты (трипсин, фибринолизин, рибонуклеаза, химотрипсин, химопсин) для разжижения экссудата и проведения так называемой биохимической декорткации легкого. Критерием эффективности санации являлось уменьшение количества отделяемого из полости, уменьшение количества сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в экссудате, увеличение количества лимфоцитов, снижение уровня IgM в сыворотке крови. Изолированное введение антибиотиков в полость, стенки которой покрыты фибринозными наложениями было нецелесообразным.

Одним из элементов комплексного лечения больных острой эмпиемой плевры считали лазеротерапию. Местное воздействие инфракрасного лазерного излучения осуществляли с помощью терапевтического импульсного лазерного аппарата «Узор». Наряду с местным применением лазерного излучения в группе наблюдения проводилось внутривенное облучение крови через кубитальную вену при помощи аппарата «Азор-ВЛОК». Местно лазеротерапию проводили на грудную клетку на стороне поражения. Количество сеансов контролировалось по регрессии симптомов болезни и динамики показателей клинко-инструментального обследования. Курс лечения составлял от 5 до 12 процедур.

Для математической обработки полученных данных использовали статистические пакеты MS Excel и Statistica v. 6.0. Результаты исследований проверены на достоверность по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало ряд преимуществ применения комплексного лечения с использованием лазеротерапии по схеме по сравнению со стандартной методикой лечения эмпиемы плевры. При этом отмечено более раннее купирование явлений эндогенной интоксикации, а также ускорение исчезновения клинических проявлений. Так, после начала лечения достоверно раньше других симптомов происходило снижение температуры тела ниже 38° и далее вплоть до ее нормализации, причем в основной группе это происходило в 2,2 раза быстрее, чем в контрольной.

В 2,8 раза быстрее купировалась боль в грудной клетке, что свидетельствовало об уменьшении раздражения париетальной плевры и в целом указывало на более благоприятное течение воспалительного процесса у больных этой группы.

Механизм более раннего купирования плевральных болей связан с противовоспалительным, антиэкссудативным действием, уменьшением интерстициального отека и, соответственно, воспалительных изменений в париетальной плевре под воздействием лазерной терапии. В 2 раза быстрее в основной группе исчезали слабость, одышка, что свидетельствовало не только о более благоприятном течении воспалительного процесса, но и о более быстром снижении уровня интоксикации организма больного.

С высоким уровнем статистической достоверности у больных, которым применялась лазеротерапия, происходило исчезновение кашля. Более раннее исчезновение кашля является интегральным показателем благоприятного течения воспаления, так как связано, с одной стороны, со снижением раздражения рецепторов крупных бронхов прогрессивно уменьшающей количеством присутствующей в их просвете мокроты, а с другой — с уменьшением интерстициального отека бронхиальной стенки на фоне проводимой лазеротерапии. В 2 раза быстрее, чем у больных контрольной группы, исчезновение аускультативной картины эмпиемы плевры происходило в основной группе, что свидетельствовало о значительно более раннем разрешении воспалительных процессов в плевре и купировании воспалительного процесса в целом на фоне стимуляции интерстициального дренажа и повышения иммунного статуса организма.

В результате воздействия внутривенной лазеротерапии у больных с ЭП активность воспалительной реакции снизилась более значительно, чем в контрольной группе. Отсутствие значимых различий показателей содержания лейкоцитов, альбуминов после лечения, по-видимому, связано с исходно низкими значениями этих показателей. У больных группы сравнения значимого снижения лабораторных показателей воспаления не выявлено. Однако столь значимое повышение α_2 -глобулинов (ДИ — 8,0–8,4; $p_F = 0,0015$) уже говорит о непосредственном воздействии лазерного

Таблица 1

Динамика лабораторных и отдельных иммунных показателей у больных с острой эмпиемой плевры при дренировании плевральной полости ($M \pm m$)

	Показатели	Лейкоциты	Лимфоциты	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	Иммуноглобулины		
						А	Г	М
1	Норма	6386 ± 52	19,5 ± 0,1	63,4 ± 0,14	9,8 ± 0,15	2,4 ± 0,1	12,5 ± 0,3	1,21 ± 0,1
2	Исходные показатели	12138 ± 123	20,5 ± 0,2	54,7 ± 0,13	8,5 ± 0,15	2,05 ± 0,1	9,72 ± 0,1	1,24 ± 0,1
	p_{1-2}	0,001	0,021	0,36	0,35	0,0023	0,0020	0,02
3	Группа сравнения	8869 ± 91	29,5 ± 0,4	56,4 ± 0,14	8,5 ± 0,11	2,11 ± 0,1	10,12 ± 0,3	1,31 ± 0,1
	p_{1-3}	0,052	0,0015	0,035	0,0031	0,052	0,0013	0,051
	p_{2-3}	0,024	0,0023	0,052	0,042	0,067	0,36	0,68
4	Группа наблюдения	5109 ± 120	32,8 ± 0,15	61,6 ± 0,18	8,4 ± 0,12	2,08 ± 0,9	12,66 ± 0,6	1,34 ± 0,1
	p_{1-4}	0,052	0,0018	0,0052	0,0026	0,0021	0,83	0,021
	p_{2-4}	0,0015	0,0021	0,0026	0,0032	0,56	0,0035	0,0032
	p_{3-4}	0,0012	0,08	0,032	0,06	0,05	0,0013	0,05

Таблица 2

Эффективность лечения больных с ОНЭП ($M \pm m$), %

Группы больных		Исходы заболевания							
		Полное выздоровление		Клиническое выздоровление		Хронизация процесса		Летальный исход	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	Группа наблюдения ($n = 86$)	44	51,1	34	39,5	4	4,6	3	3,4
2	Группа сравнения ($n = 37$)	12	32,4	10	27	9	24,3	6	16,2
	p_{1-2}	$p_F = 0,012$		$p_F = 0,035$		$p_F = 0,001$		$p_F = 0,002$	

излучения. Таким образом, противовоспалительное действие комплексного лечения пациентов группы наблюдения с использованием лазеротерапии более выражено, чем в группе сравнения. Клеточный иммунитет у больных с ЭП характеризовался снижением количества лейкоцитов и тенденцией к повышению количества лимфоцитов, что свидетельствует о повышении интенсивности развития специфической реакции иммунной системы. Среди показателей гуморального иммунитета наиболее значимо было содержание иммуноглобулина G, что может косвенно свидетельствовать об иммуномодулирующем действии внутривенного лазерного излучения (табл. 1).

Клиническая эффективность лазеротерапии проявилась уменьшением средней длительности ЭП с 31 до 39 суток в основной группе против 50,6 и 62,1 суток соответственно в контрольной группе. Полная облитерация полости отмечена у всех пациентов основной и у 95 % контрольной группы.

Нами установлено, что уже через 2 часа после торакоцентеза и установки дренажей гнойный очаг в плевральной полости сокращается почти в 2 раза

Было отмечено, что непосредственно после проведения сеанса токсичность плазмы больных, по данным парамедийного теста, снизилась на 65 %, уровень молекул средней массы — на 17–22 %.

Эффективность комплексного лечения острой неспецифической эмпиемы плевры приведена в таблице 2.

Из приведенных данных видно, что в основной группе полное выздоровление больных наступило в 51,1 % случаев, тогда как в контрольной группе — в 32,5 %. Необходимо отметить достоверную разницу в хронизации процесса, который чаще наблюдался в контрольной группе больных. В этой же группе наблюдалась и наиболее высокая летальность пациентов.

Рентгенологические изменения в легких при выписке больных (плевральные наслоения, ограничение подвижности диафрагмы, запаянные синусы) были минимальными, у больных, которым комплексное лечение не применяли, такие изменения были более выраженными.

ВЫВОДЫ

Разработанный комплекс лечебных мероприятий с применением лазеротерапии позволяет повысить эффективность лечения острой эмпиемы плевры у 90,6 % больных, снизить процент летальности больных до 3,4 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамзон О.М., Бухарин О.В., Курлаев П.П. Лечение острых гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры под контролем факторов

персистенции микроорганизмов // Вестник хирургии. — 2004. — Т. 163, № 4. — С. 13—17.

2. Алексеева М.Е., Павлюченков М.Г., Даберха М. Плазмаферез в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры // Грудная хир. — 1989. — № 1. — С. 59—62.

3. Григорьев Е.Г. Хирургия острого абсцесса и гангрены легкого // 50 лекций по хирургии. — 2003. — С. 351—363.

4. Гостищев В.К., Харитонов Ю.К. Лечение острых абсцессов легкого // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 3—4. — С. 103—105.

5. Хирургия легких и плевры: Руководство для врачей / под ред. И.С. Колесникова, М.И. Лыткина. — Л.: Медицина, 1984. — 384 с.

6. Неймарк И.И. Эфферентная терапия в комплексном лечении гнойно-деструктивных про-

цессов в легких // Грудная хир. — 1990. — № 12. — С. 71—74.

7. Konishi M., Yoshimoto E. Use of pedicled omental flap in treatment of empiema // Ann. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 50. — P. 435—439.

8. Mathis G., Blank W., Reissig A. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: a prospective multicenter study of 352 patients // Chest. — 2005. — Vol. 128, N 3. — P. 1531—1538.

9. Rahman N.M., Chapman S.J., Davies R.J. The approach to the patient with a parapneumonic effusion // Clin. Chest. Med. — 2006. — Vol. 27, N 2. — P. 253—266.

10. Schiza S.E., Antoniou K.M., Economidou F.N. Pharmacotherapy in complicated parapneumonic pleural effusions and thoracic empyema // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 18, N 6. — P. 381—389.

Сведения об авторах

Николайчук Игорь Владимирович — аспирант кафедры факультетской хирургии медицинского факультета Бурятского государственного университета (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а; тел.: 8 (3012) 28-22-26)

Плеханов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД», заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета Бурятского государственного университета (тел.: 8 (3012) 28-35-03, 8 (3012) 44-08-17; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

Ю.Н. Обголец, Т.И. Поспелова, Л.М. Куделя, Л.Д. Сидорова

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА****ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ
(Новосибирск)**

Одной из важных проблем у больных лимфомой Ходжкина является поражение бронхолегочной системы, обусловленное как опухолевым воздействием, так и действием пульмотоксической химиолучевой терапии. До начала лечения в 38 % случаев выявляются нарушения вентилиционной функции по обструктивному типу, связанные с наличием опухолевого субстрата. После химиолучевой терапии появляются рестриктивные (у 14 % пациентов) и смешанные (в 12 % случаев) нарушения, которые обусловлены развитием пневмосклероза и эмфиземы.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, спирография, бодиплетизмография

**COMPLEX ESTIMATION OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM
IN PATIENTS WITH HODGKINS LYMPHOMA**

Yu.N. Obgolts, T.I. Pospelova, L.M. Kudelya, L.D. Sidorova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

One of the important problems with patients with Hodgkin's lymphoma is lung injury, caused both by a tumor effect and the influence of chemoradiotherapy. Before the treatment an obstructive lung function pattern connected with tumor substrate has been revealed in 38 % of cases. After chemoradiotherapy the restrictive lung pattern was shown in 14 % of the patients and mixed lung pattern was seen in 12 % of the cases, which were caused by the development of pneumosclerosis and emphysema.

Key words: Hodgkin's lymphoma, spirometry, bodipletizimography

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественная опухоль, первично возникающая в лимфатических узлах и распространяющаяся преимущественно по лимфатической системе путем лимфогенного метастазирования [1]. Диагностическим критерием лимфомы Ходжкина являются клетки Березовского — Рид — Штернберга. В России заболеваемость составляет 2,3 на 100 000 населения. Наиболее часто болеют молодые люди (до 30 — 35 лет). Этиология ЛХ неизвестна, однако вирус Эпштейна — Барра является главным претендентом на роль этиологического фактора. ЛХ характеризуется чрезвычайным многообразием клинических симптомов, обусловленных чаще всего поражением лимфатических узлов [1]. В большинстве случаев (60 — 75 %) поражаются шейно-надключичные узлы, в 55 — 60 % случаев — медиастинальные [1]. Это лимфатические узлы переднего средостения, а также паратрахеальной, бифуркационной, бронхопульмональных групп, т.е. лимфатические узлы среднего средостения [1]. При нарастании увеличения внутригрудных лимфатических узлов появляется сухой кашель, а при значительном массивном поражении медиастинальных лимфатических узлов, когда опухолевые массы более 10 см или медиастинально-торакальный индекс выше 0,33 (bulky disease), установлено неблагоприятное влияние опухолевого процесса на прогноз лимфомы Ходжкина. Компрессия бронха может привести к развитию гиповентиляции соответствующего участка легочной ткани, а в далеко зашедших стадиях — к развитию ателектаза [1]. Данные конгломераты вызывают боли в грудной клетке, сопро-

вождаются прорастанием в плевру, легочную ткань [8]. Частота выявляемых специфических изменений в ткани легкого достигает 20 — 30 %. Варианты поражения легких многообразны — от очаговых образований до долевых инфильтратов, полостных образований и тотального замещения паренхимы легкого клетками ЛХ [8]. Для установления диагноза ЛХ необходимо проведение единого плана обследования, который включает сбор анамнеза, осмотр больного, пальпацию лимфатических узлов, печени, селезенки, проведение лабораторных тестов, инструментального исследования. Однако для окончательной верификации диагноза обязательно гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани с иммунофенотипированием на наличие специфических отличительных маркеров клеток Березовского — Штернберга и Ходжкина CD15 и CD30. При этом кроме лучевых методов исследования органов грудной клетки, позволяющих не только оценить состояние всех групп лимфатических узлов средостения, но и выявить распространение процесса на различные органы и анатомические структуры грудной клетки, необходимо диагностировать функциональные нарушения. С этой целью используют метод бодиплетизмографии, первым этапом проведения которого является спирометрия, вторым — определение легочных объемов, таких, как общая емкость легких и остаточный объем [4, 7]. Эти исследования целесообразно использовать перед началом лечения для оценки исходного функционального состояния легких, а также в динамике лечения, так как комбинированная терапия содержит химиопрепараты, обладающие пульмо-

токсическим действием [3], а лучевая терапия, используемая в качестве консолидации ремиссии, может вызвать развитие пульмонита, фиброза [5, 8], что значительно снижает дыхательную способность легких, ухудшая качество жизни пациентов.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-функционального состояния бронхолегочной системы у больных лимфомой Ходжкина до лечения и в период полной клинико-гематологической ремиссии с использованием методов спирографии и бодиплетизмографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу обследуемых составили 95 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ): 57 женщин (60 %) и 38 мужчин (40 %). Средний возраст обследуемых — $34,2 \pm 13,06$ года. Больные были обследованы на диагностическом этапе (до начала лечения) и в период клинико-гематологической ремиссии через 1–2 года после лечения. В анализируемой группе наибольшее число пациентов — 54 человека (51,5 %) — имели II стадию заболевания, тогда как у 51 больного была III–IV стадия (48,5 %). По гистологическим вариантам ЛХ пациенты распределились следующим образом: смешанно-клеточный вариант регистрировался у большинства больных — 54 (57 %) пациента, вариант нодулярного склероза — у 33 (35,3 %), лимфоидное преобладание — у 3 (3 %), лимфоидное истощение — у 4 (4,6 %). Диагноз заболевания ставился на основании данных гистологического исследования биоптата лимфатических узлов с иммуногистохимической и иммуноцитохимической верификацией опухоли. Всем больным ЛХ проводилась программная полихимиотерапия (6–8 курсов): для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом использовалась полихимиотерапия по протоколу ABVD, состоящему из адриамицина, винбластина, дакарбазина, блеомицина, а для больных неблагоприятной прогностической группы — BEACOPP-standart, включающий циклофосфан, адриамицин, этопозид, прокарбазин, винкристин, блеомицин, преднизолон, с последующей лучевой терапией (36–40 Гр) на зоны остаточных опухолевых масс и/или исходно больших массивов [9].

Для оценки респираторной функции легких использовались спирография и бодиплетизмография. При этом только методом спирографии до лечения было обследовано 28 пациентов, тогда как 27 пациентам была проведена бодиплетизмография, включающая и спирометрическое исследование. У 50 больных, имеющих ремиссию в течение 1–2 лет после химиолучевого лечения, также была проведена бодиплетизмография. Обследование проводилось в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха. Исследование проводили на фоне отмены всех медикаментов: препараты с адрено- и холинолитическим, бронхолитическим действием отменяли за 8 часов, антигистаминные препараты, производные теофиллина пролонгированного действия, кортикостероиды — за 48 часов до исследования. Курение и прием кофе были исключены, пациенты не подвергались нервным и физическим

нагрузкам накануне. Исследование проводилось в положении больного сидя, без наклона туловища вперед. В ходе исследования использовался носовой зажим (для предотвращения утечек воздуха). Первым этапом было проведение спирометрии с определением стандартных показателей. За нижнюю границу нормальных значений жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха (ОФВ¹) принимали значения, составляющие 80 % должной величины. Были выделены типы нарушений вентиляционной функции легких: обструктивный, рестриктивный и смешанный [7]. При проведении бодиплетизмографического метода пациент помещался внутрь измерительного устройства, которым является камера бодиплетизмографии. Проводились три технически удовлетворительные и воспроизводимые попытки. Измерение проводилось при закрытой камере и после некоторого времени пребывания пациента в ней, поскольку необходимо уравнивание давления внутри камеры и атмосферного давления. Вначале регистрировался дыхательный объем, полученный путем интеграции воздушного потока. В конце нормального выдоха дыхательные пути закрывались заслонкой на 2–3 секунды. В это время пациент осуществлял спокойные дыхательные движения с частотой менее одного дыхания в секунду. Одновременно с ротовым давлением осуществлялась регистрация давления внутри боди-камеры. Заключение об имеющихся нарушениях делали на основании изменения основных показателей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных программ Windows Office и Statistica 6.0. Проводился расчет среднеарифметических величин (M) и ошибки средней арифметической (m). Различие количественных показателей рассчитывалось по критерию Манна — Уитни, количественных — по критерию χ^2 , результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Самой частой жалобой у больных ЛХ до начала лечения была слабость, которая регистрировалась у 72,7 % обследуемых до начала лечения и являлась следствием опухолевой интоксикации. Жалобы на симптомы интоксикационного характера предъявляли 65,1 % пациентов. Наличие кашля отмечали 18 больных (32 %), у большинства пациентов это был приступообразный (24,2 %), сухой (22,7 %), умеренной силы (19,6 %) кашель. Одышка встречалась у 11 обследуемых (20 %). Указаний на кровохарканье не было зарегистрировано. Оценка вентиляционной функции легких методом спирографии выявила ее нарушение в группе пациентов до лечения у 56,3 % (31 пациент). Структура нарушений была следующая: обструктивные составили 38 % (21 больной), при этом уровень объема форсированного выдоха (ОФВ¹) соответствовал нарушениям легкой степени, составляя $71,2 \pm 7,05$ % (табл. 1). Следует отметить, что признаки дистальной обструкции дыхательных путей (изолированное снижение МОС₅₀ и МОС₇₅)

выявлялись у всех пациентов с увеличенными бронхопульмональными лимфатическими узлами, тогда как очевидная генерализованная обструкция была зарегистрирована лишь у 5 пациентов (9 %), имеющих в средостении bulky disease. Смешанные нарушения (обструктивно-рестриктивные) определялись у 18 % обследуемых (10 больных), при этом у большинства они соответствовали легкой степени, составляя: ЖЕЛ — $72 \pm 4,4$ %, ОФВ¹ — $75 \pm 4,5$ %. Эти нарушения зарегистрированы у всех пациентов, имеющих поражение ткани легкого и увеличенные медиастинальные лимфатические узлы больше 6 см в диаметре, в том числе bulky disease, которая диагностирована также у 5 больных (9 %) в этой группе. Рестриктивных нарушений на данном этапе обследования больных не было зарегистрировано.

При исследовании вентиляционной функции легких методом бодиплетизмографии повышение общей емкости легких отмечено у 63 % (17 больных), до начала курсов ПХТ, составляя $112,5 \pm 2,1$ %; уровень остаточного объема легких у них также был повышен до $127,8 \pm 13,2$ % (табл. 1). Данные изменения связаны с возникновением компрессии дыхательных путей конгломератами лимфатических узлов, нарушением проходимости мелких дыхательных путей с ограничением воздушного потока, что привело к неполному легочному опорожнению, так как все эти пациенты имели значительный опухолевый субстрат в средостении. Снижение общей емкости легких, наблюдаемое у 18 % обследуемых (5 больных) с уровнем $93,07 \pm 3,6$ %, так же, как и снижение остаточного объема легких ($86,9 \pm 3,7$ %), встречающееся у 14,8 % (4 человека), было вызвано опухолевым поражением легочной ткани, при этом очаговое поражение легких встречалось в 7,4 %

(2 человека), а инфильтративные изменения — в 11,1 % случаев (3 человека).

В период ремиссии заболевания, через один — два года после химиолучевой терапии, на слабость жаловались только 28 % обследуемых (14 человек), что было в 2,2 раза реже, чем в группе больных до лечения, и, вероятнее всего, связано с развитием побочных эффектов, вызванных проведенным химиолучевым лечением. Жалобы на симптомы интоксикации отсутствовали, что полностью соответствует критериям ремиссии. У 14,5 % обследуемых выявлялся кашель, который также встречался в 2 раза реже, чем в группе больных до лечения (31,8 %). В большинстве случаев это был незначительной силы сухой, приступообразный кашель. Следует отметить, что 16 % пациентов (8 человек) беспокоила одышка при незначительной физической нагрузке, несмотря на полную клинико-гематологическую ремиссию.

При исследовании спирометрических показателей нарушения вентиляционной функции легких встречались достоверно реже, чем до начала лечения, составляя 26 % (13 пациентов), тогда как до лечения этот показатель составлял 56,3 % (31 пациент) ($p < 0,05$). Обструктивных нарушений на данном этапе обследования больных не было зарегистрировано, тогда как до лечения на этапе диагностики заболевания они встречались у 38 % обследуемых (21 человек.) Смешанные нарушения легкой степени отмечены у 12 % обследуемых (6 человек), при этом уровни ЖЕЛ и ОФВ¹ были ниже, чем у больных до лечения: соответственно, $66,2 \pm 7,2$ % и $67,8 \pm 9,5$ % в период ремиссии, и $72 \pm 4,4$ % и $75 \pm 4,5$ % до лечения, однако данные были недостоверны (табл. 1). Выявленные изменения, по-видимому, связаны

Таблица 1
Структура вентиляционных нарушений легких у больных лимфомой Ходжкина до лечения и через 1 год после химиолучевой терапии, в период клинико-гематологической ремиссии

Показатель	Значения, %			Значения, %			p ₁₋₂
		абс.	%		абс.	%	
Спирография нарушения:	До лечения (n = 55)			Через год КГР (n = 50)			
Обструктивные: ОФВ ¹ снижен	$71,2 \pm 7,05$	21	38	—	0	0	
Рестриктивные: ЖЕЛ снижена	—	0	0	$68,4 \pm 5,3$	7	14	p < 0,05
Смешанные:							
ЖЕЛ снижена	$72 \pm 4,4$	10	18	$66,2 \pm 7,2$	6	12	Н.д
ОФВ ¹ снижен	$75 \pm 4,5$	10	18	$67,8 \pm 9,5$	6	12	Н.д
Всего:		31	56,3		13	26	p < 0,05
Бодиплетизмография:	До лечения (n = 27)			Через год КГР (n = 50)			
Остаточный объем:							
снижен	$86,9 \pm 3,7$	4	14,8	$85,3 \pm 3,7$	20	40	p < 0,05
повышен	$127,8 \pm 13,2$	17	63	$140,8 \pm 7,5$	9	18	p < 0,05
Общая емкость легких:							
снижена	$93,07 \pm 3,6$	5	18,5	$89,2 \pm 7,6$	33	64	p < 0,05
повышена	$112,5 \pm 2,1$	17	63	$122 \pm 9,3$	8	16	p < 0,05
Всего:		23	85,2		40	80	

с развитием эмфиземы и парамедиастинального пневмофиброза, которые зарегистрированы по данным компьютерной томографии у всех 6 пациентов. Рестриктивные нарушения, которые до лечения не отмечались ни у одного из пациентов, встречались у 14 % обследуемых (7 больных). Они были зарегистрированы у всех больных с пневмосклерозом легких и склерозом клетчатки средостения, что, по-видимому, является следствием пульмотоксического действия химиотерапии и лучевой терапии.

При дополнительном исследовании легочных объемов методом бодиплетизмографии повышение общей емкости легких отмечалось у 16 % обследуемых (8 пациентов), ее значения составили $122 \pm 9,3$ у 18 % (9 больных). Выявлено также повышение остаточного объема легких до $140,8 \pm 7,5$ %, что, однако, было достоверно реже, чем в группе больных до лечения, где у 63 % обследуемых отмечалось повышение общей емкости легких и остаточного объема (табл. 1). Эти изменения обусловлены развитием гипервоздушности легочной ткани из-за появления признаков эмфиземы у 16 % обследуемых. Вместе с тем пневмосклероз, выявленный нами у 64 % обследуемых при компьютерной томографии легких и вызывающий уменьшение растяжимости легочной ткани, а также наличие у 22 % пациентов пульмо-пульмональных спаек, ограничивающих максимальные экскурсии лёгких, приводили к изменению структуры легочных объемов в сторону снижения общей емкости легких за счет уменьшения жизненной емкости легких и остаточного объема. Так, снижение общей емкости легких наблюдалось у 64 % (33 обследуемых), она составила $89,2 \pm 7,6$ %. Снижение остаточного объема отмечено у 40 % (20 больных; $85,3 \pm 3,7$ %), что было достоверно чаще, чем в группе пациентов до лечения (18,5% и 14,8% соответственно). Данные изменения до начала химиолучевой терапии не встречены ни у одного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного исследования свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с лимфомой Ходжкина имеются нарушения со стороны бронхолегочной системы. В момент постановки диагноза они связаны с увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами и характеризуются нарушением вентиляционной функции легких. Основные жалобы на данном этапе — интоксикационного характера (у 65 % пациентов), что связано с опухолевой прогрессией, и лишь 32 % обследуемых имеют пульмонологические жалобы.

В период клинко-гематологической ремиссии (после проведения химиолучевого лечения) у пациен-

тов также выявляются нарушения со стороны бронхолегочной системы в виде пневмосклероза (64 %), склероза клетчатки средостения (30 %) и эмфиземы (16 %), что приводит к развитию смешанных и рестриктивных нарушений. У данной группы больных отсутствуют жалобы, связанные с онкогематологическим процессом, однако у 14,5 % обследуемых сохраняются пульмонологические жалобы, связанные с развитием склеротических изменений в легких.

Таким образом, комплексное изучение бронхолегочной системы при лимфоме Ходжкина показывает высокую частоту различных ее поражений на всех этапах терапии, что диктует необходимость включения функционального исследования бронхолегочной системы методами спирографии и/или бодиплетизмографии, позволяющими более точно выявить нарушения вентиляционной функции легких и своевременно провести коррекцию выявленных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.
2. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20—30 Грей // Клиническая онкогематология. — 2010. — № 4.
3. Поздние осложнения терапии больных ЛХ / Е.А. Демина, И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков, Е.Е. Перилова // Современная онкология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 36—42.
4. Полянская М.А. Бодиплетизмография и исследование DLCO — методика проведения и интерпретация результатов // Здоровье Украины. — 2008. — № 9 (1). — С. 52—53.
5. Столбовой А.В. Радиотерапевтические компоненты при лимфомах (клинико-патогенетические и методические особенности) // Гематология и трансфузиология. — 2011. — № 3. — С. 27—35.
6. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 4 (29).
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 320 с.
8. Hodgson D.C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin's lymphoma // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2011. — P. 323—329.
9. Yeoh K.W., Mikhaeel N.G. Role of radiotherapy in modern treatment of Hodgkin's lymphoma // Adv. Hematol. — 2011. — Vol. 258797.

Сведения об авторах

Обгольц Юлия Николаевна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (913) 936-48-67; e-mail: voshod-28@yandex.ru)

Поспелова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: post_gem@mail.ru)

Куделя Любовь Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: post_gem@mail.ru)

Сидорова Лидия Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: post_gem@mail.ru)

Ж.А. Ревель-Муроз, С.А. Совцов, В.В. Сазанов

ЛАЗЕРНАЯ ТУННЕЛИЗАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ

ОГУЗ Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» (Челябинск)

23 больным фиброзирующим хроническим панкреатитом выполнена лазерная туннелизация поджелудочной железы с целью стимуляции процесса неоангиогенеза и регенерации органа, из них 12 мужчин и 11 женщин. Возраст больных составил от 23 до 71 года. У всех пациентов имелись стойкий болевой и диспептический синдромы с незначительным эффектом от консервативной терапии. Анамнез болезни составлял от 6 месяцев до 15 лет. Частота тяжелых приступов, потребовавших госпитализации, — от 2 до 6 случаев в год. Результаты клинического исследования свидетельствуют о возможности безопасного и эффективного применения лазерной туннелизации поджелудочной железы у пациентов хроническим панкреатитом. Одним из важных моментов оперативного лечения является купирование болевого синдрома у этих больных и улучшение качества жизни.

Ключевые слова: хронический панкреатит, лазерное излучение

LASER TUNNELING OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH CHRONIC FIBROSING PANCREATITIS

Zh.A. Revel-Muroz, S.A. Sovtsov, V.V. Sazanov

Center of Specialized Medical Assistance "Chelyabinsk State Institute of Laser Surgery", Chelyabinsk

Laser tunneling of pancreas for stimulation of neoangiogenesis, regeneration and reverse of sclerotic changes was performed in 23 patients with fibrosclerotic pancreatitis. Twelve of them were men and eleven were women. The age of patients ranged from 23 to 71 years. All the patients had persistent pain and dyspeptic syndromes, with negligible effect on antispasmodics. Medical history of the disease was from 6 months to 15 years, the frequency of severe attacks requiring hospitalization was from 2 to 6 per year. The results of clinical trial testify for possibility of safe and effective application of laser tunneling of pancreas in patients with chronic pancreatitis. One of the significant features of the operation was the pain relief and life quality improvement in those patients.

Key words: chronic pancreatitis, laser

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хронический панкреатит по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности, инвалидизации является важной социальной и экономической проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта указанная патология составляет от 5,1 до 9 % [3].

Основными этиологическими факторами хронического панкреатита являются алкоголизм и холелитиаз, причем до 60 — 70 % всех случаев хронического панкреатита обусловлены систематическим длительным приемом алкоголя [4].

По мере прогрессирования воспалительно-дегенеративных изменений, склероза паренхимы поджелудочной железы, облитерации протоковой системы вначале нарушается ее экзокринная, затем эндокринная функция. Этот процесс, как правило, протекает фазово, с чередованием периодов обострения, сопровождающихся деструкцией ткани поджелудочной железы, и периодов относительного благополучия, когда поврежденная паренхима органа замещается соединительной тканью [12].

В Челябинском государственном институте лазерной хирургии проведены фундаментальные

исследования, изучающие вопросы неоангиогенеза после воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения на ткани с целью реваскуляризации. Доказано, что образовавшиеся сосуды в ходе формирования соединительной ткани в области лазерного канала способны компенсировать дефицит кровоснабжения тканей [1].

На основании полученных данных была воспроизведена гипертензионно-каналикулярная модель хронического панкреатита на животных (собаках), характеризующаяся развитием склеротических и атрофических процессов в органе [14]. После получения в поджелудочной железе изменений, характерных для хронического панкреатита, производили лазерную туннелизацию поджелудочной железы в выбранных параметрах. Было установлено, что в склеротически измененной поджелудочной железе после лазерного воздействия в динамике наблюдения регистрировались гиперплазия и гипертрофия ацинарных клеток, увеличение числа кровеносных сосудов и выводных протоков на условной площади, снижение объемной доли фиброзной ткани, что свидетельствовало о возможности стимуляции регенераторных процессов в поджелудочной железе и обратимости склеротических изменений в органе (рис. 1, 2).

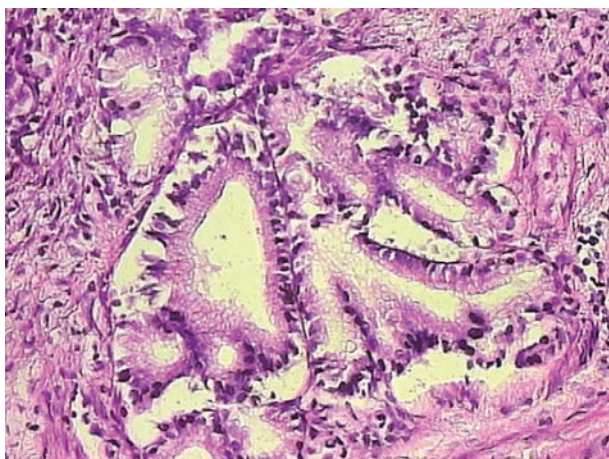


Рис. 1. Проплиферация мелких выводных протоков, эндотелиоцитов с формированием капилляров в фиброзной ткани, сформированной в зоне лазерного воздействия на 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

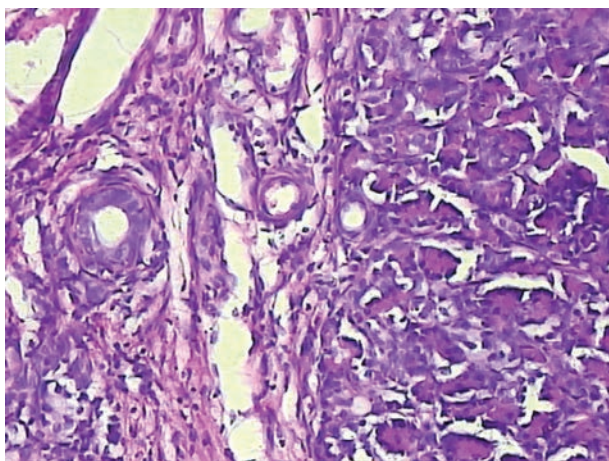


Рис. 2. Новообразованные островки ацинозной паренхимы, выводные протоки и кровеносные сосуды в зоне лазерного воздействия на 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Цель: повысить эффективность лечения пациентов хроническим фиброзирующим панкреатитом путем лазерной туннелизации поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике института оперировано 23 больных хроническим фиброзирующим панкреатитом, из них 12 мужчин и 11 женщин. Алкогольный панкреатит диагностирован у 10 (43,5 %) больных, билиарный — у 4 (17,4 %), идиопатический — у 9 (39,1 %). Возраст пациентов варьировал от 23 лет до 71 года. Проведение данного клинического исследования было одобрено этическим комитетом Челябинского государственного института лазерной хирургии, также имеется официальное разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение лазерной туннелизации у пациентов хроническим фиброзирующим панкреатитом ФС № 2011/223.

При операциях использовали малоинвазивные методики. Одному больному операцию выполнили лапароскопически, троим больным выполнена трансректальная минилапаротомия в левом подреберье, остальные больные оперированы из верхне-срединного мини-доступа.

У всех пациентов имелись стойкий болевой и диспептический синдромы с незначительным эффектом от спазмолитиков. Анамнез болезни — от 6 месяцев до 15 лет, частота тяжелых приступов потребовавших госпитализации — от 2 до 6 в год.

Показаниями к операции являлись:

1. Болевая форма рецидивирующего хронического панкреатита с диффузным фиброзом и разрушением экзокринной паренхимы. Паренхиматозный хронический панкреатит.

2. Болевая форма хронического фиброзирующего панкреатита с диффузным периобулярным фиброзом. Фиброзно-склеротический (индуративный) хронический панкреатит.

Обе формы без внутрипротоковой гипертензии. Легкой или средней степени тяжести течения заболевания. С внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, рецидивирующим течением.

Противопоказаниями к операции являлись:

1. Хронический кальцифицирующий панкреатит.

2. Хронический обструктивный панкреатит.

3. Инфильтративно-фиброзный (воспалительный).

4. Хронический кистозный панкреатит.

5. Хронический панкреатит осложненный механической желтухой, портальной гипертензией, холангитом, абсцессом, сахарным диабетом. Тяжелой степени течения, согласно форм и стадий заболевания общепринятых классификаций [6, 13, 16].

Всем пациентам в предоперационном периоде кроме общеклинического исследования было выполнено УЗИ органов брюшной полости, ФГДС для исключения язвенной болезни и патологии большого дуоденального соска, обзорная рентгенография брюшной полости для исключения кальциноза поджелудочной железы. При УЗИ оценивались размеры, контур, однородность ткани железы, размер вирсунгова протока, наличие или отсутствие внутрипротоковой гипертензии. При этом расширение вирсунгова протока и внутрипротоковая гипертензия отсутствовали, размеры головки, тела и хвоста поджелудочной железы были в пределах возрастных норм. Для оценки экзокринного и эндокринного статусов исследовали амилазу крови, α -амилазу мочи, С-пептид и глюкозу крови соответственно. Исследование проводили на 1-е и 7-е сутки после операции, а также через 6 месяцев на плановом осмотре.

Пяти больным проведена КТ брюшной полости на 64-спиральном компьютерном томографе фирмы «General Electric» (США). При проведении КТ изучали размеры, плотность поджелудочной

железы, наличие или отсутствие объемных образований в железе и сальниковой сумке, размер вирсунгова протока, его форму, наличие в нем конкрементов, состояние желчных путей, желчного пузыря (при его наличии) и печени. Исследование брюшной полости проводилось с внутривенным контрастным усилением с изучением артериальной, венозной и паренхиматозной фаз. В паренхиматозную фазу измеряли капиллярную денситометрическую плотность поджелудочной железы до и после контрастного усиления. Данное исследование проводили до операции и через три месяца после операции.

Для оценки качества жизни, связанного с основным заболеванием, использовали специализированный опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Применялась русскоязычная версия опросника, созданная исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) [2, 18].

Статистический анализ анкет был произведен в соответствии с рекомендациями разработчика.

Исследование качества жизни (общего здоровья) проводилось с помощью адаптированной методики SF-36 [4, 17].

Использовали русскоязычную версию опросника, также созданную российскими исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) [2, 5].

Анкетирование проводилось дважды: первый раз — при поступлении в стационар перед операцией и второй раз — через 6 месяцев после выполненной операции.

При операциях выполняли минилапаротомию длиной до 5 см. В рану устанавливали кольцевидный ранорасширитель для мини-доступа с набором сменных зеркал.

Через малый сальник вскрывали сальниковую сумку. Осматривали и ревизовали поджелудочную железу, для морфологического подтверждения наличия хронического панкреатита брали биопсию (рис. 3, 4).

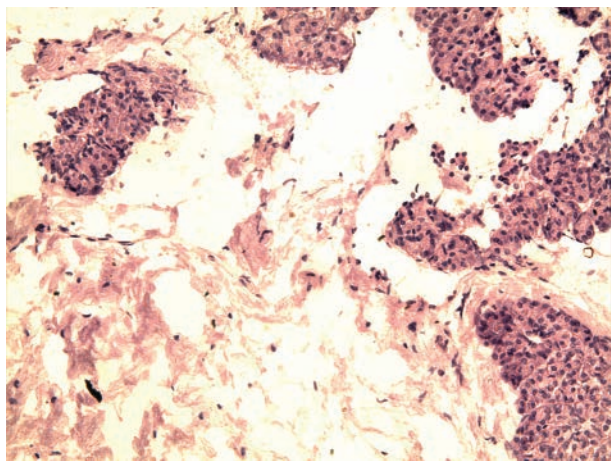


Рис. 3. Интраоперационная биопсия поджелудочной железы. Очаг фиброза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

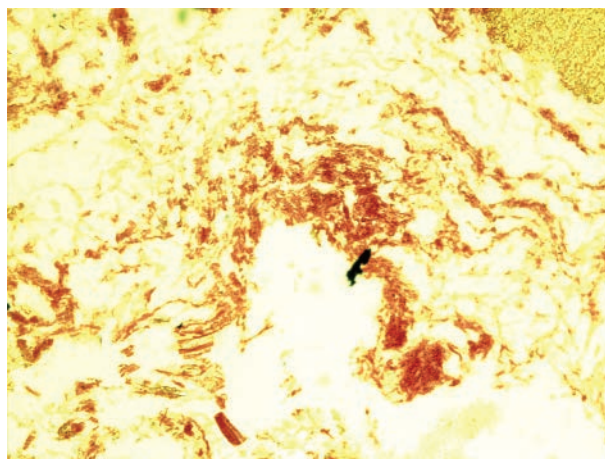


Рис. 4. Интраоперационная биопсия поджелудочной железы. Очаг фиброза. Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 100$.

С помощью изготовленного нами держателя со световодом (патент на полезную модель № 66184) [11] выполняли лазерную туннелизацию поджелудочной железы в 20–35 точках, с интервалом 5–10 мм в шахматном порядке, на глубину 10 мм (рис. 5, 6), (патент на изобретение № 2279259) [10]. В сальниковую сумку через контрапертуру в левом либо правом подреберье устанавливали 5 мм страховочный дренаж на 2 суток. Рану передней брюшной стенки послойно ушивали.

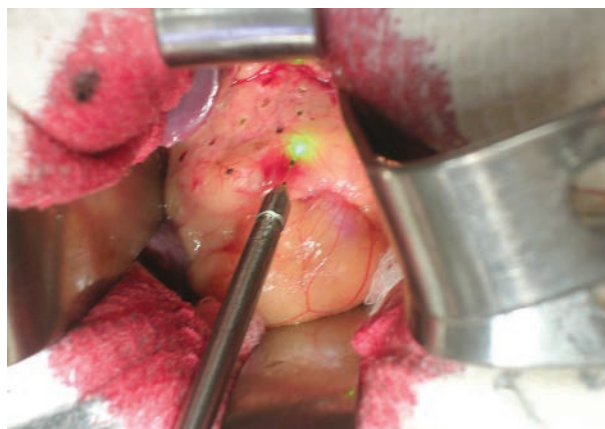


Рис. 5. Выполнена лазерная туннелизация поджелудочной железы в области тела.

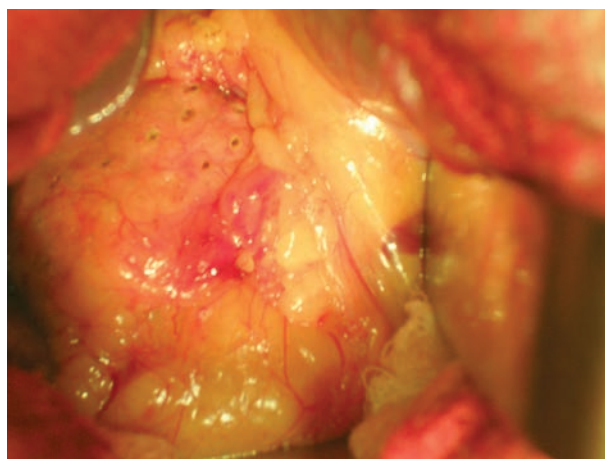


Рис. 6. Вид поджелудочной железы после туннелизации.

Плотность мощности лазерного излучения составляла 13,5 Вт/мм². В качестве источника лазерного излучения использовали диодный лазер модели ЛС-0,97 «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 970 нм (производитель НТО ИРЭ-Полюс, г. Фрязино).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных клинических исследований амилазы крови, α -амилазы мочи, С-пептида, глюкозы крови было выявлено, что характер их распределения отличался от нормального. Поэтому при описании полученных данных была выбрана медиана (Me) и верхний и нижний квартили (LQ; UQ). Для проверки нулевой гипотезы при сравнении групп использовались критерии Вилкоксона для парных сравнений и ранговый дисперсионный анализ по Фридману [8]. Анализ данных производился с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

При исследовании уровня амилазы крови, α -амилазы мочи, уровня С-пептида крови, уровня глюкозы крови получены данные, представленные в таблицах 1 – 4.

Таблица 1
Уровень амилазы крови у оперированных больных до и после операции. Оптимизированный энзиматический кинетический метод (норма – до 110 ед/л.)

	До операции	После операции		
		1-е сутки	7-е сутки	6 мес.
Me (LQ; UQ)	69 (60; 79)	86 (67; 97)	73 (65; 89)	76 (70; 86)
ДИ (95 %)	(55; 82)	(64; 100)	(65; 90)	(64; 98)

Таблица 2
Уровень α -амилазы мочи у оперированных больных до и после операции. Оптимизированный энзиматический кинетический метод (норма – до 1000 ед/л)

	До операции	После операции		
		1-е сутки	7-е сутки	6 мес.
Me (LQ; UQ)	556 (432; 648)	520 (400; 560)	460 (392; 630)	478 (364; 550)
ДИ (95 %)	(364; 665)	(380; 670)	(378; 668)	(357; 608)

Таблица 3
Уровень С-пептида крови у оперированных больных до и после операции на 7-е сутки. Иммуноферментный тест (норма до еды – 343–1803 пмоль/л, через час после еды – 1372–7212 пмоль/л)

	До операции		После операции	
	натощак	после нагрузки	натощак	после нагрузки
Me (LQ; UQ)	880 (609; 1242)	1131 (933; 1894)	1196 (789; 1304)	1584 (1420; 2423)
ДИ (95 %)	(518; 1346)	(855; 2249)	(712; 1427)	(1183; 2465)

Таблица 4

Уровень глюкозы крови у оперированных больных до и после операции. Глюкозооксидазный метод (норма – 3,5–6,1 ммоль/л)

	До операции	После операции		
		1-е сутки	7-е сутки	6 мес.
Me (LQ; UQ)	4,4 (4,3; 5,1)	4,7 (4,4; 5,3)	4,6 (4,2; 5,0)	4,2 (3,9; 4,7)
ДИ (95 %)	(4,3; 5,2)	(4,4; 5,6)	(3,9; 5,1)	(3,9; 4,8)

При компьютерной томографии брюшной полости показатели плотности ткани поджелудочной железы в паренхиматозную фазу до операции составляли от 64 до 82 ед. Н, после операции – от 70 до 92 ед. Н, непосредственно в месте лазерного воздействия. Это свидетельствовало об усилении капиллярной денситометрической плотности железы в месте лазерного воздействия, что подтверждает лечебный эффект выполненной туннелизации поджелудочной железы.

Таким образом, можно заключить, что после лазерной туннелизации поджелудочной железы мы не встретили достоверных изменений изучаемых лабораторных показателей крови и мочи, являющихся индикаторами заболевания, что свидетельствовало о том, что операция не вызывала обострения воспалительного процесса в поджелудочной железе, не выявила экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы, что говорит о безопасности данной методики.

Во время операций кровотечения и сокоистечения из паренхимы поджелудочной железы не наблюдалось, что связано с возможностью лазерного излучения коагулировать кровеносные сосуды и панкреатические протоки [7].

Пациенты в послеоперационном периоде в течение 2 суток получали инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в объеме 1600 мл в сутки, спазмолитики, ненаркотические анальгетики. При контрольном исследовании амилазы крови и мочи в 1-е и 7-е сутки после операции повышения ее не наблюдалось, поэтому препараты, подавляющие секрецию поджелудочной железы (сандостатин, ингибиторы протеаз), не назначали. Отсутствие амилаземии связываем с тем, что лазерный луч может не только коагулировать сосуды, но и надежно «заваривать» панкреатические протоки и ферментопродуцирующие клетки [9].

Общеклинические анализы также были в пределах нормы как до, так и после операции на 1-е и 7-е сутки. Дренаж из салниковой сумки удаляли на 2-е сутки после операции, количество сукровичного отделяемого колебалось от 5 до 15 мл. Швы снимали на 7-е сутки при выписке. У всех оперированных пациентов получены хорошие ближайшие и отдаленные результаты. Каких-либо осложнений в ближайший и отдаленный период после лазерной туннелизации не наблюдалось.

Первые три месяца после операции пациенты соблюдали щадящую диету. Все оперированные

отметили исчезновение боли, улучшение общего состояния и качества жизни.

Оценка качества жизни, связанного с основным заболеванием, согласно опроснику GSRS, до операции и через 6 месяцев после операции показало достоверное уменьшение желудочно-кишечных симптомов по всем шкалам ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении функции поджелудочной железы (табл. 5).

Таблица 5
Показатели качества жизни по шкалам теста GSRS до операции и через 6 месяцев после операции

	АБ	РС	ДиарС	ДиспС	СЗ	СУММ
До операции	3,2	3	2,3	2,75	1,67	2,5
Через 6 мес. после операции	2	1,6	1,6	2	1,33	1,8

Примечание: АБ – абдоминальная боль; РС – рефлюкс-синдром; ДиарС – диарейный синдром; ДиспС – диспепсический синдром; СЗ – синдром запоров; СУММ – шкала суммарного измерения.

Сравнение изучаемых значений при исследовании качества жизни с помощью адаптированной методики SF-36 показало улучшение качества жизни больных после операции ($p < 0,05$; табл. 6).

Таблица 6
Показатели качества жизни по шкалам теста SF-36 до операции и через 6 месяцев после операции

	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
До операции	90	25	41	60	65	50	33	68
Через 6 мес. после операции	95	100	84	77	80	87	100	76

Примечание: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность, жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье.

Высокое значение качества жизни по шкале ролевого физического функционирования (РФФ) и ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) больные связали с тем, что после операции улучшилось их физическое и эмоциональное состояние, исчезли боли, и они смогли вернуться к нормальной трудовой и повседневной деятельности.

По мнению некоторых авторов, причинами боли у пациентов хроническим панкреатитом является повышение давления в ткани поджелудочной железы с растяжением капсулы и ишемия железы при повышенном давлении в интерстиции органа. Выраженный болевой синдром, сопровождающий хронический панкреатит, заставляет исследователей постоянно совершенствовать различные методы лечения пациентов с этим заболеванием. Возникновение боли при хроническом панкреатите также связывают с повышением давления в панкреатических протоках (и, соответственно, повышения тканевого давления) в связи с нарушением оттока секрета в двенадцатиперстную кишку [15].

Считаем, что исчезновение болевого синдрома у оперированных пациентов связано со снижением внутритканевого давления и уменьшением растяжения капсулы поджелудочной железы вследствие ее туннелизации, а также со снижением ишемии. Причем уменьшение ишемии связываем со снижением давления в интерстиции и с активацией процессов неоангиогенеза, которые способны компенсировать дефицит кровоснабжения тканей, а также со стимуляцией регенераторных процессов и развитием обратимости склеротических изменений органа.

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинического исследования свидетельствуют о возможности безопасного и эффективного применения лазерной туннелизации поджелудочной железы у пациентов с хроническим фиброзирующим панкреатитом.
2. Одним из важных моментов оперативного лечения является купирование болевого синдрома и улучшение качества жизни. Использование малоинвазивных методик при данной операции ведет к быстрой реабилитации пациентов.
3. Применение лазера в хирургии хронического панкреатита открывает новые перспективы в клинической панкреатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головнева Е.С. Механизм универсальной активации неоангиогенеза после воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения на ишемизированные ткани // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – Т. X, № 1–2. – С. 15–17.
2. Кудряшова И.В. Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни. – Смоленск, 2003. – 20 с.
3. Маев И.В., Козюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
4. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении // Русский медицинский журнал. – 1996. – Т. 4, Вып. 3. – С. 156–160.
5. Новик А.А., Ионов Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский Дом «Нева» – М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. – 320 с.
6. О классификации хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов, Г.Г. Пискунов [и др.] // Клиническая медицина. – 1990. – № 10. – С. 96–99.
7. Применение CO₂-лазера в хирургии паренхиматозных органов / О.К. Скобелкин, Г.Д. Литвин, Е.И. Брехов [и др.] // Хирургия. – 1979. – № 10. – С. 98–101.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

9. Самохвалов В.И., Брехов Е.И., Кудрявцев Б.П. Применение СО₂-лазера при обработке огнестрельных ран поджелудочной железы // Военно-медицинский журнал. — 1983. — № 2. — С. 64—65.
10. Способ хирургического лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний поджелудочной железы: пат. РФ № 2279259 / Ревель-Муроз Ж.А., Совцов С.А., Козель А.И. — 2006. — № 19. — С. 464—465.
11. Устройство для подведения лазерного излучения к тканям: пат. РФ № 66184 / Ревель-Муроз Ж.А., Совцов С.А., Козель А.И. — 2007. — Бюл. № 25. — С. 540.
12. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Д. Горовиц, А.И. Зайчук [и др.]. — Киев: Здоров'я, 2000. — 142 с.
13. Циммерман Я.С. Принципы построения рабочей классификации хронического панкреатита // Клиническая медицина. — 1995. — № 1. — С. 61—64.
14. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. — М.: Медицина, 1989. — 270 с.
15. Fine reconstruction of the pancreatic ductular system at the onset of pancreatitis / H. Endo, N. Ashizawa, M. Niigaki, N. Hamamoto [et al.] // Histol. Histopathol. — 2002. — Vol. 17, N 1. — P. 107—112.
16. Sarles H. Definition and classification of pancreatitis // Pancreas. — 1991. — Vol. 6. — P. 470—474.
17. Ware J.E. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. — Boston: Nimrod Press, 1993.
18. Wiklund I., Bardhan K.D., Muller-Lissner S. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // Ital. J. Gastroenterol Hepatol. — 1998. — Vol. 30, N 1. — P. 19—27.

Сведения об авторах

Ревель-Муроз Жан Александрович — кандидат медицинских наук, хирург высшей категории, научный сотрудник Челябинского государственного института лазерной хирургии (454021, г. Челябинск, пр. Победы, 287; тел.: 8 (351) 749-98-12, 8 (351) 741-23-68; e-mail: jearem@mail.ru)

Совцов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отдела Челябинского государственного института лазерной хирургии (454021, г. Челябинск, пр. Победы, 287; тел.: 8 (351) 749-97-28)

Сазанов Владимир Васильевич — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 1 МУЗ ГKB № 3 (454021, г. Челябинск, пр. Победы, 287; тел.: 8 (351) 749-96-41)

Д.В. Русанова, Н.Г. Судакова, Н.В. Картапольцева

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БОС-ТРЕНИНГА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ВИБРАЦИИ

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Представлена оценка эффективности использования температурно-миографического тренинга у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации? по данным термометрии, дозированной холодовой пробы, реографии верхних конечностей, альгезиметрии, паллестезиометрии, психологического обследования для контроля за изменением нейропатической боли, электронейромиографии. Показано, что тренинг эффективно воздействует на проявления ангиодистонического синдрома, восстанавливает нервно-мышечную проводимость на верхних и нижних конечностях.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации, температурно-миографический тренинг, реография, альгезиметрия, паллестезиометрия, электронейромиография

EVALUATION OF EFFICIENCY OF BIOLOGICAL FEEDBACK TRAINING IN PATIENTS WITH LOCAL VIBRATION-INDUCED DISEASE

D.V. Rusanova, N.G. Sudakova, N.V. Kartapolitseva

Angarsk Branch of FSBI ESSC HE SB RAMS – Institute of Occupational Health and Human Ecology, Angarsk

The article describes the evaluation of efficiency of the temperature-myographic training in the patients with vibration-induced disease after the local vibration exposure based on the data of the thermometry, the dosed cold sample, the rheography of the upper extremities, the algometry, the pallesthesimetry, the psychological examination to control the changes in the neuropathic pain, the electroneuromyography. It was shown that the training effectively influenced the manifestations of the angiodystonic syndrome as well as to restore the nervous-muscular conductivity at the upper and the lower extremities.

Key words: biological feedback, vibration-induced disease after exposure to local vibration, temperature-myographic training, rheography, algometry, pallesthesimetry, electroneuromyography

В структуре профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов производственной среды вибрационная болезнь (ВБ) до настоящего времени занимает одно из лидирующих мест. В патологический процесс при вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации вовлекаются опорно-двигательный аппарат, периферические нервы, сосуды и мышцы. Происходят функциональные изменения со стороны верхних и нижних конечностей: снижается поверхностная, вибрационная чувствительность, температура кожи, возникают сосудистые расстройства [7, 13]. Как правило, больные с диагнозом вибрационная болезнь являются инвалидами 3-й группы и часто обращаются за медицинской помощью к врачам различного профиля. Лечение данных больных основывается на комплексном применении патогенетических и симптоматических методов. Выбор патогенетических лечебных методов в большинстве случаев определяется знанием общих патомеханизмов поражения нервной системы при действии на организм неблагоприятных производственных факторов. Следует отметить, что вибрационная болезнь относится к группе заболеваний, при которых обратное развитие патологического процесса возможно только в ранних стадиях, причем восстановление нарушенных функций протекает очень медленно

[7, 11]. Несмотря на длительное изучение данной патологии, очевидна проблема поиска новых эффективных патогенетически обусловленных видов лечения.

В последние десятилетия широко изучается применение методов, базирующихся на принципах биологической обратной связи (БОС) и направленных на развитие и совершенствование механизмов саморегуляции физиологических функций при различных патологических состояниях, связанных с болезнями регуляции [13]. В ходе процедур биопрограммирования пациенту через внешнюю обратную связь, организованную с помощью технических средств на основе персонального компьютера, подается информация о состоянии определенных физиологических процессов. Это позволяет испытуемым научиться контролировать физиологические параметры и закреплять навыки с тем, чтобы в дальнейшем использовать их в повседневной жизни. Метод биопрограммирования вегетативными реакциями считается эффективным инструментом, помогающим достичь выраженного и стойкого терапевтического эффекта, при лечении таких расстройств, как гипертоническая болезнь, крапивница, болезнь Рейно [1, 13]. Температурно-миографический тренинг как один из видов БОС широко применяется при борьбе со спастическими болями [15].

МЕТОДИКА

Объект исследований: больные ВБ от воздействия локальной вибрации 1-й и 2-й степени, работники агрегатно-сборочного производства Иркутского авиационного производственного объединения. На базе клиники Института в 2009–2010 гг. было пролечено 16 человек, из них с диагнозом вибрационная болезнь 1-й степени — 4 (25 %), вибрационная болезнь 1–2-й степени — 8 (50 %), вибрационная болезнь 2-й степени — 4 (25 %) пациента. Основными синдромами вибрационной болезни являлись миодистонический, ангиодистонический синдром с частыми и редкими ангиоспазмами. Средний возраст в группе составил $49,7 \pm 1,2$ лет.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц мужского пола, сопоставимых по возрасту, без сопутствующей патологии, не контактировавших в своей профессиональной деятельности с профвредностями.

Для лечения использовался аппаратно-программный комплекс БОСЛАБ Би-011, разработанный в НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск) под руководством академика М.Б. Штарка. С пациентами проводился курс температурно-миографического тренинга продолжительностью от 8 до 10 сеансов. Сигнал температуры регистрировался с помощью температурного датчика с 3-го пальца ведущей руки, интегральная миограмма с использованием одноразовых биполярных хлорсеребряных электродов — с обеих верхних конечностей. Тренинг проводился по температурной и миографической кривым. Во время сеанса пациенты получали задание максимально расслабить мышцы рук и повысить температуру пальцев. Обратная связь, свидетельствующая об уровне миограммы и температуры, подавалась в виде звуковых сигналов в том случае, если кривые на мониторе, отражающие тренды изменения мощности тренируемых параметров, пересекали заданные пороги. Пороговыми уровнями считались значения сигналов, зарегистрированные перед сеансом биоуправления. До и после курса БОС-терапии пациентам выполнялась термометрия, дозированная холодовая проба, реография верхних конечностей, альгезиметрия, паллестезиометрия, психологическое обследование для контроля за изменением нейропатической боли и электро-нейромиография.

Реография проводилась по общепринятой методике с помощью комплекса «Реан-Поли» (г. Иваново). Изучалась амплитуда кровенаполнения, зарегистрированная на верхних конечностях.

Альгезиметрия осуществлялась с помощью альгезиметра АВ-65. Показателем болевой порога служила глубина прокола кожи иглой альгезиметра (в мм), достаточная для появления ощущения легкой боли [8]. Участки исследования: скуловая кость, грудина, локтевой отросток, концевая фаланга 2-го пальца правой кисти, бугорок большеберцовой кости, внутренняя лодыжка, 1-й палец стопы.

Паллестезиометрия проводилась с помощью вибротестера ВТ-2-1-«Вибротестер-МБН» (ТУ 9441-006-26458937-01), регистрационное удостоверение № 29/03020501/2368-01 (г. Москва) [2, 6, 9]. Участки исследования: скуловая кость, грудина, локтевой отросток, концевая фаланга 2-го пальца правой кисти, бугорок большеберцовой кости, внутренняя лодыжка, 1-й палец стопы.

Для подтверждения диагноза нейропатической боли применялась шкала DN4, интенсивность боли определялась по 10-балльной ранговой шкале, оценка индекса и ранга выраженности боли проводилась по Мак-Гилловскому болевому опроснику, где применялись сенсорная, аффективная и эвалютивные шкалы. Оценка эффективности лечения с учетом жалоб проводилась по четырехбалльной шкале: отсутствие эффекта — 0 баллов; незначительное улучшение — 1 балл; умеренное улучшение — 2 балла; выраженное улучшение — 3 балла [11].

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) проводилась по общепринятой методике на электронейромиографе «Нейро-ЭМГ-микро» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново).

Изучались показатели моторного и сенсорного компонента, полученные при тестировании срединного и локтевого нервов на верхних конечностях и большеберцового — на нижних при стандартном наложении поверхностных пластинчатых электродов [10, 12].

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». После проверки гипотезы о нормальности распределения (тест Шапиро — Уилка) был выполнен дисперсионный анализ при помощи теста Краскела — Уоллиса. Для последующего попарного сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента [14]. Различия считали статистически значимыми для дисперсионного анализа при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в тексте и таблицах в виде среднего и ошибки среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате обследования было выявлено, что у большинства лиц отмечалось снижение температуры конечностей до $24,0^{\circ}\text{C}$. Время восстановления температуры тенара ведущей руки после дозированной холодовой пробы у 12 пациентов (75 %) составляло более 20 минут. Полученные результаты альгезиметрии и паллестезиометрии до проведенного лечения показали достоверные изменения данных показателей: отмечалось увеличение показателей болевой и вибрационной чувствительности по всем обследуемым участкам тела.

В ходе тренинга большинство пациентов достигали превышения порога заданных значений хотя бы по одному из показателей уже к третьему сеансу. Пациентам лучше удавалось температурный тренинг, хотя в литературе описано, что тренинг по миограмме более успешен, чем по температуре [5, 16].

У всех обследованных пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации, прошедших полный двухнедельный курс прохождения БОС, субъективно была отмечена положительная динамика, наблюдалось значительное улучшение всех определяемых показателей. Произошло достоверное повышение температуры тенара по сравнению с исходной до $29,2^{\circ}\text{C}$. К окончанию курса больные смогли поднимать температуру кончиков пальцев на $4,8 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$. Показатели интегральной миограммы снизились в среднем на $19,8 \pm 0,7$ ед.

Время восстановления температуры после дозированной холодной пробы — $16,4 \pm 1,4$ мин. Средняя скорость кровенаполнения увеличилась с $0,083$ до $0,117$ Ом.

После проведенного тренинга наблюдалось уменьшение ранее завышенных показателей альгезиметрии и паллестезиометрии. Увеличился порог болевой и вибрационной чувствительности в дистальных отделах на руках и ногах по показателям альгезиметрии и вибротестостерографии (рис. 1, 2).

Психологическое тестирование пролеченных больных

Результаты психологического тестирования при проведении терапии у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации показали, что до лечения интенсивность боли по шкале DN 4 соответствовала 7 баллам. Больные жаловались на постоянные ноющие боли в руках, онемение рук, снижение силы в руках, плохой сон из-за болей и онемения. После применения метода БОС интенсивность боли уменьшилась до 4 баллов. Пациенты стали лучше спать по ночам, изменился характер и продолжительность боли в течение суток, значительно меньше стало беспокоить онемение рук. При оценке выраженности боли по Мак-Гилловскому болевому опроснику отмечается достоверное уменьшение показателей по сенсорной, аффективной и эвалютивной шкалам у больных, прошедших тренинг (рис. 3).

Изменения показателей ЭНМГ и регистрации ССВП

Полученные в ходе стимуляционной электро-нейромиографии результаты до проведенного

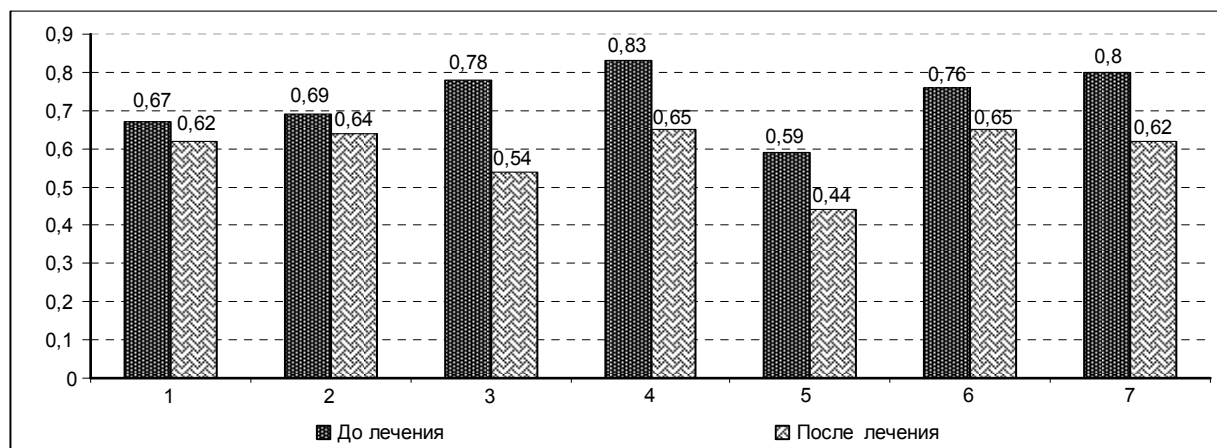


Рис. 1. Изменения показателей альгезиметрии в обследованных группах: 1 – скуловая кость; 2 – грудина; 3 – локоть; 4 – фаланга 2-го пальца кисти; 4 – бугорок большеберцовой кости; 5 – внутренняя лодыжка; 6 – первый палец стопы.

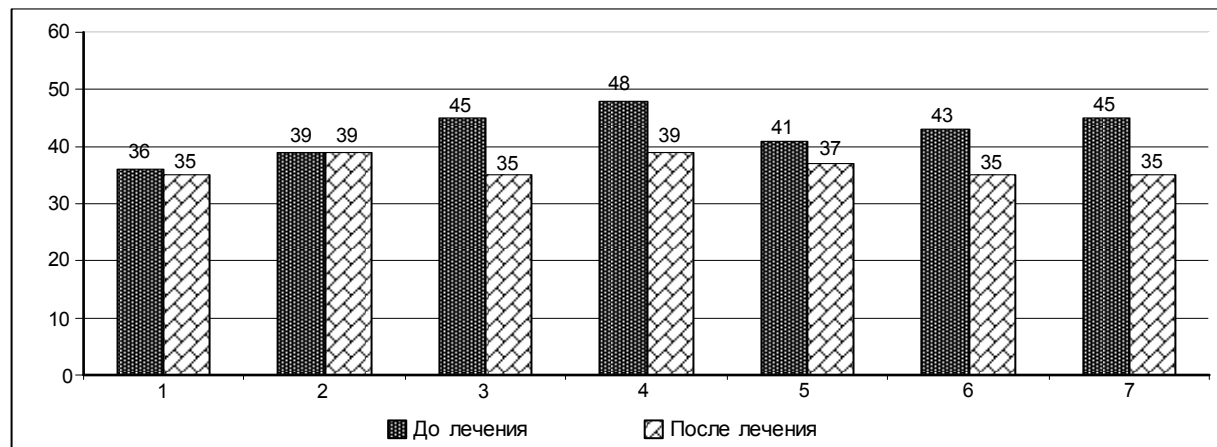


Рис. 2. Изменения показателей паллестезиометрии в обследованных группах (125 Гц): 1 – скуловая кость; 2 – грудина; 3 – локоть; 4 – фаланга 2-го пальца кисти; 4 – бугорок большеберцовой кости; 5 – внутренняя лодыжка; 6 – первый палец стопы.

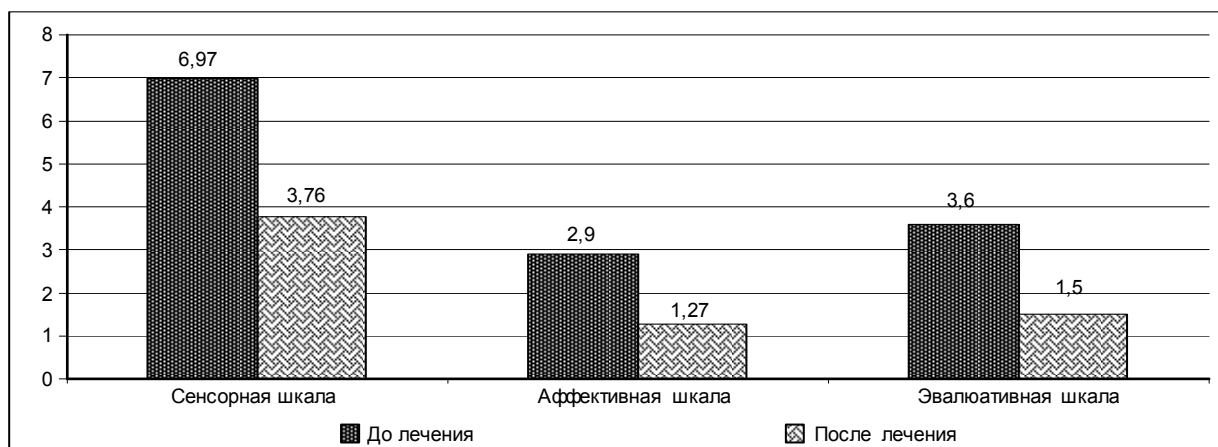


Рис. 3. Характеристика изменений по Мак-Гилловскому болевому опроснику в группе до и после лечения.

лечения показали достоверные изменения ЭНМГ показателей при тестировании срединного нерва: снижение амплитуды максимального М-ответа (рис. 4), снижение скорости проведения импульса (СПИ) в дистальном отделе нервного ствола и на уровне локтя и возрастание резидуальной

латентности (РЛ). По локтевому нерву отмечалось снижение СПИ в дистальном отделе и возрастание РЛ. Снижение СПИ также регистрировалось при исследовании большеберцового нерва.

Анализ СПИ по афферентным аксонам показал, что у больных с вибрационной болезнью от воз-

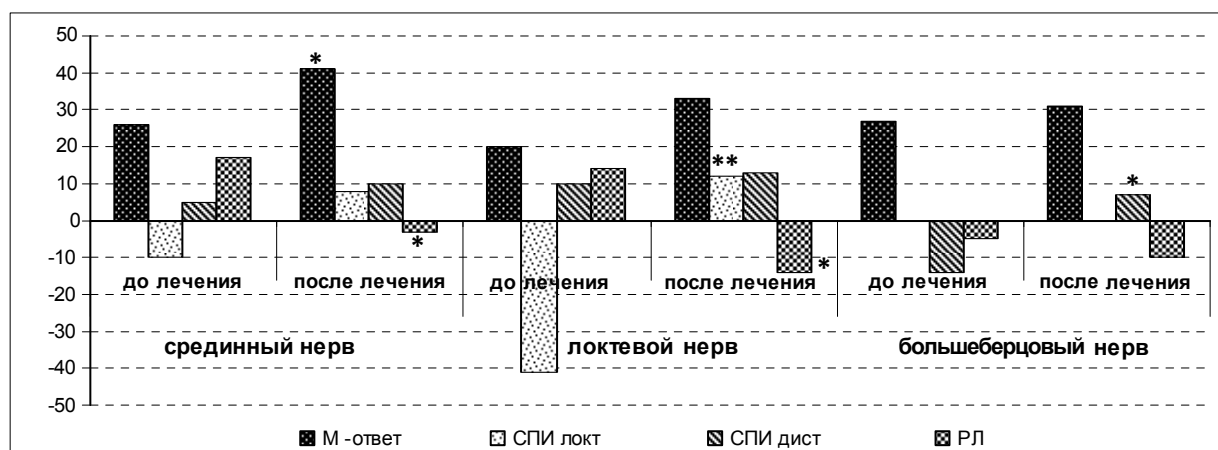


Рис. 4. Показатели моторной скорости проведения в % к значению контроля: статистически достоверные различия между показателями в группах обследованных обозначены звездочками: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

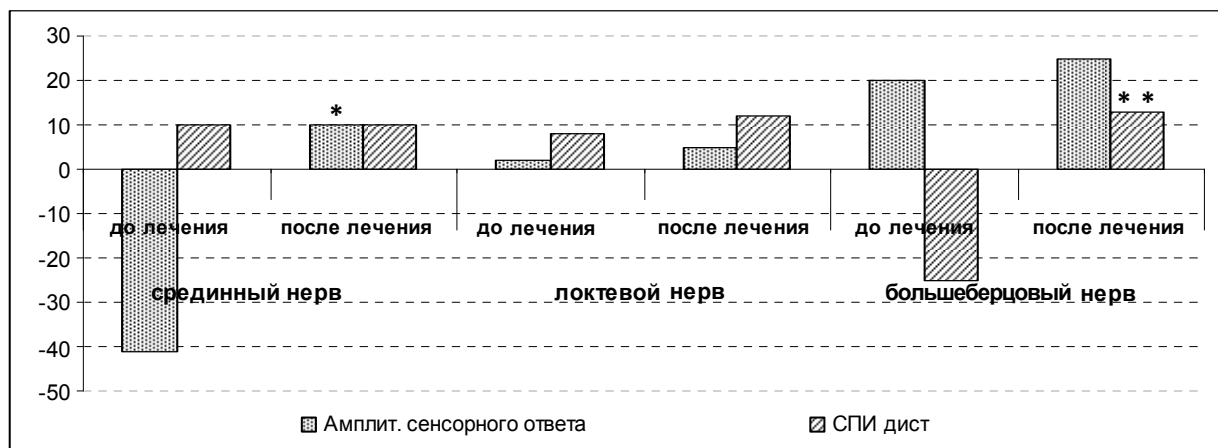


Рис. 5. Данные регистрации сенсорной скорости проведения у обследованных лиц: статистически достоверные различия между показателями в группах обследованных обозначены звездочками: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

действия локальной вибрации, регистрировалось снижение амплитуды потенциала действия (ПД) срединного нерва, отмечалось достоверное снижение СПИ до субпороговых значений по локтевому нерву, снижалась ниже значения нормы амплитуда ПД при стимуляции большеберцового нерва при сравнении с нормой (рис. 5).

После проведенного тренинга наблюдалось изменение основных ЭНМГ параметров: у обследованных больных возрастала до значений нормы ранее сниженная СПИ по сенсорным и моторным аксонам обследованных нервов на верхних и нижних конечностях, увеличивалась амплитуда ПД нервного ствола (рис. 4, 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных результатов, мы можем судить о положительном эффекте применения метода БОС. Приобретение навыка произвольного контроля за температурой кончиков пальцев конечностей — эффективный способ расширить сосуды конечностей, повысить периферическое сопротивление и тем самым предотвратить развитие спазма либо снизить его уровень. Пройдя курс температурно-миографического тренинга, основанный на принципе биообратной связи, пациент может использовать навыки саморегуляции в повседневной жизни, например, при возникновении сосудистых спазмов самостоятельно купировать их. Положительная терапевтическая эффективность БОС тренинга доказана при исследовании болевой и вибрационной чувствительности на руках и ногах у обследованных больных при помощи альгезиметра и вибротестера. Выявлено наличие положительного эффекта после применения БОС-тренинга в состоянии периферических нервов, по данным психологического тестирования и стимуляционной ЭНМГ. Эффект от проведенного лечения может объясняться несколькими причинами. Возможно, что при температурно-миографической БОС снижается симпатический тонус и проявления сопутствующих ему вегетативных нарушений. Кроме того, считается установленным фактом роль мышц и сухожилий в продуцировании нейропептидов (эндогенных опиатов), осуществляющих в организме процесс обезболивания. Ряд авторов указывают на изменения продуцирования нейропептидов в процессе температурно-миографического БОС-тренинга [1]. В литературе существуют многочисленные указания универсальности регулирующего действия эндогенных опиатов на состояние гипоталамо-гипофизарной системы [3]. Поскольку гипоталамус является одним из центров, регулирующее влияние которого при вибрационной болезни нарушено, проведенный тренинг может восстанавливать баланс измененных связей.

Выполненные клинические исследования показали целесообразность использования в комплексной патогенетической терапии метода БОС у больных с ВБ от воздействия локальной вибрации. Применение тренинга в процессе лечения

позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре до двух недель при использовании минимального количества медикаментозных препаратов.

Вместе с тем требует дальнейшего изучения влияние на процесс тренинга центральных механизмов регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян Т.А. Биообратная связь в лечении гипертонической болезни: механизм действия предикторы эффективности // Биоуправление-2: теория и практика. — Новосибирск, 1993. — С. 105 — 107.
2. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни; 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — С. 125 — 144.
3. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды. Нейрохимия. — М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996. — С. 296 — 332.
4. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1986. — 368 с.
5. Веревкин Е.Г., Недорезов Л.В. Феноменологическая модель динамики температурно-миографического биоуправления // Биоуправление-4: теория и практика. — Новосибирск, 2002. — С. 14 — 20.
6. Денисов Э.И., Метлина Н.Б. Методические указания по исследованию состояния вибрационной чувствительности с помощью прибора ИВЧ-02. — М., 1974. — С. 3 — 7.
7. Дрогичина Э.А. Профессиональные болезни нервной системы. — Л.: Медицина, 1967. — 280 с.
8. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям. — М., 1996. — Т. 2. — С. 141 — 161.
9. Картапольцева Н.В. Исследование вибрационной чувствительности на различных участках тела у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и больных профессиональной нейросенсорной тугоухостью // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 1. — С. 25 — 28.
10. Колесов В.Г., Лахман О.А. Вибрационная болезнь у рабочих Крайнего Севера // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 2. — С. 7 — 11.
11. Косарев В.В., Бабанов В.В. Вибрационная болезнь. Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 11. — С. 4.
12. Николаев С.Г. Практикум по клинической электронейромиографии. — Иваново: ИГМА, 2003. — 264 с.
13. Павленко С.С., Шубина О.С., Штарк М.Б. Боль и биоуправление. — Режим доступа: <http://www.painstudy.ru/matls/treat/bio.htm>.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа-Сфера, 2002. — 312 с.
15. Arena J.G., Bruno G.M. Preliminary results in tension headache sufferers of pre- to post-treat-

ment ambulatory neck EMG monitoring: generalization of EMG biofeedback training and EMG changes as a function of treatment outcome // Proceedings of 25th BFB meeting. — Atlanta, USA, 1994. — P. 4—6.

16. Effect of biofeedback assisted realization on migraine headaches and changes in cerebral blood flow / L. Aloe, H. McGradya, B. Collins, A. Wauquier [et al.] // Proceedings of 25th annual BFB meeting. — Atlanta, USA, 1994. — P. 1—3.

Сведения об авторах

Русанова Дина Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1154; тел.: 8 (3951) 55-75-54, факс: 8 (3955) 55-75-55)

Судакова Наталья Гавриловна – заведующая отделением функциональной диагностики Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1154; тел.: 8 (3951) 55-75-54, факс: 8 (3955) 55-75-55)

Картапольцева Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1154; тел.: 8 (3951) 55-75-54, факс: 8 (3955) 55-75-55)

М.В. Стогов, Т.И. Долганова, И.И. Мартель

ГЕНЕЗ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОТКРЫТЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО МЕТОДУ ИЛИЗАРОВА**ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ (Курган)**

У 32 пациентов с открытыми переломами костей голени (типа I–IIБ, В по классификации Каплана — Марковой) в динамике лечения методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову проведено исследование показателей энергетического обмена в сыворотке крови и парциального давления кислорода и углекислого газа в тканях травмированной конечности. Обнаружено, что в посттравматический период в тканях поврежденного сегмента последовательно развивалась циркуляторная гипоксия, тяготящаяся гемической формой гипоксии с последующим формированием тканевой гипоксии.

Ключевые слова: открытая травма, газовый обмен, аппарат Илизарова

GENESIS OF HYPOXIC CONDITIONS IN PATIENTS WITH OPEN FRACTURES OF SHIN BONES IN DYNAMICS OF TREATMENT BY ILIZAROV'S METHOD

M.V. Stogov, T.I. Dolganova, I.I. Martel

Russian Scientific Center “Restorative traumatology and orthopedics” named after acad. G.A. Ilizarov, Kurgan

Indices of energy metabolism in blood serum and partial oxygen and carbon dioxide pressure in the injured limb tissues were studied in dynamics in 32 patients with open leg fractures (Kaplan-Markova type I-II B, C) during their treatment with the Ilizarov method. It was revealed that circulatory hypoxia, complicated by hemic hypoxia and followed by tissue hypoxia developed sequentially in the tissues of the injured limb segment in the posttraumatic period.

Key words: open injury, gaseous exchange, Ilizarov apparatus

Газовый режим тканей организма является одним из главных факторов, определяющих их функциональное состояние. По данным литературы, при травматических повреждениях конечностей в мягких тканях имеет место та или иная степень гипоксии, ведущую роль в развитии которой играют нарушения тканевой микро- и макроциркуляции (циркуляторная гипоксия) [2, 4, 6]. Восстановление парциального давления кислорода в тканях травмированной конечности зачастую принимается как отсутствие гипоксии, однако этот показатель не отражает интенсивность его использования клетками [7]. Данное обстоятельство позволяет предположить, что гипоксические состояния в разные моменты травматической болезни имеют различный генез. Цель исследования — изучить генез гипоксических состояний тканей травмированного сегмента конечностей у пациентов с открытыми переломами костей голени в динамике лечения по методу Илизарова.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 32 пациентов с открытыми переломами костей голени в динамике лечения методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Все пациенты по классификации Каплана — Марковой (1967) были отнесены к первой группе тяжести с сохраненным магистральным кровотоком (переломы типа I — IIБ, В). Средний возраст больных составил $38,5 \pm 4,7$ года.

На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике при ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ.

Для исследования газового режима тканей использовали чрескожный мониторинг напряжения кислорода и углекислого газа Model 840 (VFD, США), согревающий датчик ($t = 44^\circ\text{C}$) с модифицированным электродом типа «Clark» для длительного определения $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$. Накожный согревающий датчик с помощью адгезивных колец крепился на обезжиренную кожу тыла стопы поврежденной и интактной конечностей. Напряжение кислорода и углекислого газа регистрировали в покое, во время трехминутной ишемической пробы (через каждую минуту) и в течение 10 минут постишемической реактивной гиперемии с интервалом в 15 — 30 с.

Ишемическая проба осуществлялась посредством окклюзии проксимального отдела конечности в пределах здоровых тканей (бедро, голень). Регистрировали следующие временные интервалы: полувыведения кислорода ($T_{1/2 \text{ вывед. } p\text{O}_2}$, с), полувосстановления напряжения кислорода ($T_{1/2 \text{ восст. } p\text{O}_2}$, с), процент максимального прироста кислорода ($\Delta p\text{O}_2$, %) через 10 минут после окончания ишемической пробы, время регистрации максимального прироста углекислого газа ($t p\text{CO}_2$, с) после окончания ишемической пробы, прирост напряжения углекислого газа ($\Delta p\text{CO}_2$, %), процент недовосстановления ($p\text{CO}_2$, %) через 10 минут после окончания

ишемической пробы. На полученных графиках динамики pO_2 рассчитывался балансовый дефицит кислорода (усл. ед.) как площадь фигуры, ограниченной кривой pO_2 ниже значений полувыведения и полувосстановления pO_2 .

Исследования транскутанного напряжения газов проводили у пациентов с интервалом 1–5 дней первые две недели лечения и с интервалом 15–20 дней до снятия аппарата Илизарова.

Параллельно проводили общий и биохимический анализ крови. В сыворотке крови определяли концентрацию продуктов гликолиза — молочной и пировиноградной кислот, а также уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Содержание лактата в сыворотке крови определяли на биохимическом фотометре Stat Fax® 1904+ (США) с использованием наборов реагентов фирмы Vital Diagnostic (Россия). Концентрацию пирувата определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, уровень МДА — по реакции с тиобарбитуровой кислотой, ДК определяли после экстракции гептанизпропаноловой смесью (1 : 1) в гептановой фракции при длине волны 232 нм, концентрацию продуктов ПОЛ рассчитывали по уровню общих липидов, которые определяли с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия).

Изучаемые в динамике лечения показатели сравнивали с референтными величинами, в качестве которых использовали данные 35 практически здоровых людей в возрасте 20–45 лет. Для выявления значимости различий использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первые сутки после травмы мы наблюдали самые высокие значения парциального давления углекислого газа (pCO_2) в тканях поврежденного сегмента конечности, которые на 85 % превышали средние значения нормы. Напряжение другого

компонента тканевого дыхания pO_2 было резко снижено (на 52 % относительно значений нормы). К 14-м суткам после операции на травмированной конечности регистрировалась умеренная гипоксия тканей, pO_2 относительно значений нормы было снижено на 18 % ($p = 0,05$), в сочетании с гиперкапнией — pCO_2 относительно нормы было увеличено на 40 % ($p = 0,05$) (табл. 1).

Для более точной оценки газового режима в тканях травмированного сегмента конечности проводили постишемическую функциональную пробу, результаты которой позволяют диагностировать критическую и субкритическую ишемию нижних конечностей [3], определять функциональный резерв микроциркуляции [1]. В частности, нами было обнаружено, что на 14-е сутки фиксации у пациентов преобладал анаэробный тип окисления. Регистрировалась гипоксия и гиперкапния. К 3-й минуте ишемической пробы полного истощения кислорода не наступало, значения pO_2 регистрировались в пределах 15–25 мм рт. ст. Расчетный индекс балансового дефицита кислорода был снижен на 40–45 %. После проведения пробы в процентном отношении преобладало уменьшение периода полувосстановления pO_2 (на 40 %) к увеличению периода полувыведения pO_2 (на 15 %). Уровень прироста pO_2 через 10 минут после окончания ишемической пробы превышал исходный в среднем на 8 %, что указывало на сохранение резервных возможностей сосудистого русла оперированного сегмента. По сравнению с нормой уменьшалось время максимального прироста pCO_2 (на 37 %), через 10 мин после окончания ишемии имело место недовосстановление pCO_2 , его уровень превышал значения до начала пробы на 7 % ($p = 0,05$). На этом фоне в течение первых 14 суток после операции в крови пациентов наблюдалось достоверное снижение уровня гемоглобина (табл. 2).

Полученные данные свидетельствовали о том, что гипоксическое состояние тканей трав-

Таблица 1
Парциальное давление кислорода и углекислого газа в тканях травмированного сегмента конечности и результаты ишемической пробы у пациентов с открытым переломом костей нижней конечности ($M \pm m$)

	Норма, [5]	14-е сутки фиксации	30-е сутки фиксации
pO_2 , мм рт. ст.	$54,0 \pm 1,0$	$44,1 \pm 2,6^*$	$69,0 \pm 2,5^*$
pCO_2 , мм рт. ст.	$43,0 \pm 1,0$	$60,1 \pm 2,1^*$	$76,6 \pm 5,9^*$
Результаты ишемической пробы:			
время полувыведения pO_2 , с	$82,6 \pm 4,6$	$100,0 \pm 4,1^*$	$125,0 \pm 6,2^*$
время полувосстановления pO_2 , с	$81,9 \pm 4,1$	$49,0 \pm 4,5^*$	$45,0 \pm 4,2^*$
% прироста pO_2	$5,0 \pm 2,5$	$8,0 \pm 2,5$	$7,5 \pm 1,9$
% недовосстановления pCO_2	$0,5 \pm 0,5$	$7,0 \pm 1,5^*$	$7,0 \pm 2,3^*$
время максимального прироста pCO_2 , с	$63,0 \pm 2,6$	$40,0 \pm 2,1^*$	$40,0 \pm 2,6^*$
% прироста pCO_2	$16,3 \pm 3,9$	$26,3 \pm 4,1^*$	$10,0 \pm 1,2$
балансовый дефицит pO_2 , у.е.	2500 ± 200	$1400 \pm 120^*$	$1400 \pm 100^*$

Примечание: * – достоверные отличия с нормой при $p < 0,05$.

Таблица 2

Уровень гемоглобина (Hb, г/л) и концентрация продуктов гликолиза в сыворотке крови пациентов с открытым переломом костей нижней конечности в динамике лечения ($M \pm SD$)

	Hb	Лактат, ммоль/л	Пируват, мкмоль/л
Норма	145 ± 16	1,80 ± 0,53	166 ± 31
При поступлении	113 ± 19*	2,30 ± 0,62*	175 ± 38
3-е сутки фиксации	104 ± 14*	4,14 ± 0,71*	153 ± 49
14-е сутки фиксации	112 ± 6*	6,04 ± 0,92*	170 ± 38
30-е сутки фиксации	124 ± 10	3,13 ± 0,60*	213 ± 35*
Конец фиксации	138 ± 5	3,68 ± 0,88*	158 ± 20

Примечание: * – достоверные отличия с нормой при $p < 0,05$.

Таблица 3

Концентрация продуктов ПОЛ в плазме крови пациентов с открытым переломом костей нижней конечности в динамике лечения ($M \pm SD$)

	ДК, нмоль/мг липидов	МДА, нмоль/мг липидов
Норма	2,31 ± 0,56	1,11 ± 0,18
3-е сутки фиксации	2,71 ± 0,32	1,45 ± 0,36
14-е сутки фиксации	5,87 ± 1,48*	1,52 ± 0,40*
30-е сутки фиксации	2,58 ± 0,64	1,42 ± 0,22*

Примечание: * – достоверные отличия с нормой при $p < 0,05$.

мированного сегмента у пациентов с открытой травмой в ранний посттравматический период было обусловлено как циркуляторными нарушениями, так и нарушением кислород-переноса функции крови (гемическая форма гипоксии). В данных условиях к 14-м суткам фиксации у пациентов развивался выраженный метаболический ацидоз: в эти сроки максимальных значений достигала концентрация лактата в сыворотке крови (табл. 2).

Через месяц фиксации значения парциального напряжения кислорода в тканях пациентов увеличивались, превышая норму в среднем на 28 % ($p = 0,05$), при сохраняющейся гиперкапнии. По данным функциональной ишемической пробы, медленнее происходило исчерпание запаса кислорода в тканях, время полувыведения pO_2 увеличивалось на 51 % ($p = 0,05$) при сниженном в 1,5 раза времени полувосстановления pO_2 . Уровень восстановления pO_2 через 10 минут после окончания ишемической пробы превышал исходный на 7,5 % ($p = 0,05$). Время прироста и процент прироста pCO_2 оставались сниженными.

Данные результаты показывают, что ткани поврежденной конечности через месяц фиксации были «насыщены» кислородом, что создает предпосылки к повышению устойчивости к ишемической нагрузке (рост времени полувыведения, низкое накопление CO_2), способствует этому и то, что к данному сроку в крови восстанавливается уровень гемоглобина. Однако на этом фоне оставался сниженным балансовый дефицит кислорода, в сыворотке крови сохранялась гиперлактатемия, к которой присоединялось и увеличение уровня пирувата в крови (табл. 2), что, на наш взгляд,

свидетельствует не только о сохранении, но и об интенсификации анаэробных реакций в организме пациентов (накопление пирувата свидетельствовало о снижении его потребления в аэробных окислительных реакциях).

Полученные результаты показывают, что в период с 14 – 30-х суток после операции, несмотря на рост pO_2 , в тканях травмированного сегмента сохранялась тенденция к анаэробному обмену, что свидетельствовало о снижении эффективности усвоения кислорода в этом периоде. Одной из причин такого снижения может являться процесс интенсификации реакций перекисного окисления липидов, которое наблюдается в ишемизированных тканях при восстановлении в них кровотока и роста pO_2 . Действительно, у обследованных пациентов в посттравматическом периоде мы наблюдали повышенные концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов у обследованных пациентов на 14-е и 30-е сутки фиксации (табл. 3). Важно также отметить, что при активации ПОЛ его продукты, наряду с сохраняющимся ацидозом приводят к ингибированию процессов аэробного окисления (прежде всего в митохондриях), что способствует развитию тканевой гипоксии, несмотря на доступность кислорода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование обнаружило, что у пациентов с открытыми переломами костей голени в посттравматическом периоде в тканях травмированной конечности развивались гипоксические состояния, причины которых на разных сроках посттравматического

периода были различны. В ранний период развивалась циркуляторная гипоксия, осложненная гемической формой гипоксии. В поздние сроки доминировала тканевая гипоксия, которая развивалась на фоне относительного восстановления газового режима тканей поврежденной конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изменения регионарной гемодинамики и микроциркуляции в тканях нижних конечностях у больных с облитерирующим атеросклерозом в I–II стадиях / А.А. Гуч, И.Т. Клименко, Г.Г. Влайков, И.Н. Шувалова // Клін. хірургія. — 2003. — № 6. — С. 25–27.

2. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.

3. Фишкин В.И., Львов С.Е., Удадьцов В.Е. Регионарная гемодинамика при переломах костей. — М.: Медицина, 1981. — 184 с.

4. Шевцов В.И., Щурова Е.Н., Щуров В.А. Чрескожное определение напряжения кислорода и углекислого газа у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Вестник хирургии. — 1999. — № 3. — С. 30–33.

5. Щурова Е.Н., Долганова Т.И., Лунева С.Н. Оценка газового режима поврежденных тканей // Пат. физиол. и экспериментальная медицина. — 2004. — № 1. — С. 22–24.

6. Wipke-Tevis D.D., Stotts N.A. Nutrition, tissue oxygenation, and healing of venous leg ulcers // J. Vasc. Nurs. — 1998. — Vol. 16, N 3. — P. 48–56.

7. Wütschert R., Bongard O., Bounameaux H. Utilité clinique de la mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène // STV: Sang. thrombose, vaisseaux. — 1998. — Vol. 10, N 9. — P. 581–585.

Сведения об авторах

Стогов Максим Валерьевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник клинико-экспериментального лабораторного отдела ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-05-38; e-mail: stogo_off@list.ru)

Долганова Тамара Игоревна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного клинико-экспериментального отдела физиологии ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ

Мартель Иван Иванович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ

Е.В. Фалько, Б.С. Хышиктуйев

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
НА ПЕРЕКИСНЫЙ СТАТУС КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

Целью настоящего исследования являлось изучение параметров липопероксидации и антиоксидантного статуса в компонентах крови в разные периоды заболевания у пациентов с псориазом в зависимости от длительности заболевания. Псориазическая болезнь протекает в условиях дефицита факторов антиоксидантной защиты, который наиболее выражен при обострении патологического процесса и особенно у пациентов, страдающих более 5 лет. Степень дисбаланса в системе «ПОЛ — антиоксиданты» определяется длительностью патологического процесса. Наибольшие сдвиги в изучаемой системе происходят при продолжительности болезни до 5 лет.

Ключевые слова: псориаз, перекисное окисление

**THE INFLUENCE OF PATHOLOGICAL PROCESS DURATION
ON PEROXIDE BLOOD STATUS OF PSORIASIS PATIENTS**

E.V. Falko, B.S. Khyshiktuyev

Chita State Medical Academy, Chita

The aim of the present research was studying of parameters of lipid peroxidation and antioxidant blood status components during different periods of psoriasis, depending on duration of disease. Summarizing the obtained data, it is possible to ascertain that psoriatic disease proceeds in the conditions of antioxidant protection factors deficiency, which is mostly expressed in an aggravation of pathological process, and especially in the disease of the patients, suffering more than 5 years. The "lipid peroxidation — antioxidant" misbalance is defined by the duration of pathological process. The great progress in the studied system occurs, if the duration of disease is less, than 5 years.

Key words: psoriasis, lipid peroxidation

В последние годы отмечается прогрессирующее увеличение частоты хронических форм патологии, обуславливающих развитие тяжелых последствий болезней, которые в свою очередь приводят к социальной дезадаптации, к их числу относится и псориаз. Несмотря на многочисленные изучения проблемы псориаза в нашей стране и за рубежом и неоднократные обсуждения данного вопроса на международных и национальных научных съездах, многие аспекты его патогенеза продолжают оставаться нерешенными. Работы, посвященные изучению состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при псориазе, во многом противоречивы, и, как следствие незавершенности разработки данного вопроса, в настоящее время существует противоречие в использовании модуляторов ПОЛ при лечении этой категории больных [3, 4, 8, 9, 10, 11].

Целью настоящего исследования являлось изучение параметров липопероксидации и антиоксидантного статуса в компонентах крови в разные периоды заболевания у пациентов с псориазом в зависимости от длительности заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы следующие группы пациентов: контрольная — 24 практически здоровых лица, не страдающих кожными заболеваниями; 1 — клиническая группа — 64 пациента в возрасте от 20 до 40 лет с ограниченными формами псориаза в период обострения, в прогрессирующую

стадию; 2 — клиническая группа — 60 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет, страдающих псориазом, в период ремиссии, имеющих «дежурные бляшки», ранее входивших в первую группу. Всего было обследовано 64 человека, 60 из них — дважды (в период обострения и в период ремиссии). В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.).

Средний индекс PASI составил $14,5 \pm 3,1$. Возраст пациентов колебался в диапазоне 20 — 40 лет, впервые выявленный псориаз наблюдался у 8 пациентов (13,1 %). В группе больных преобладала «зимняя» форма заболевания, которая выявлена у 35 пациентов, что составило 57,4 %, «смешанная» форма — у 21 (34,4 %), «летняя» форма — 5 (8,2 %). Ежегодно рецидивы заболевания отмечали 32 пациента (52,4 %), обострение псориазического процесса 1 раз в 2 — 3 года — 24 человека (39,4 %), ремиссии длительностью более 5 лет отмечали 5 (8,2 %) больных.

В жидкой части крови (сыворотке или плазме) изучали значения липидов с кратными связями, величины диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, коэффициенты $E_{232/220}$, $E_{278/220}$, концентрации ТБК-позитивного материала, показатели активности каталазы и общей антиоксидантной активности. Эритроциты служили средой, где исследовались скорость каталазной реакции и их устойчивость к перекисному гемолизу.

В основе определения значений диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, а также веществ с изолированными двойными связями в плазме лежал метод И.А. Волчегорского с соавт. [6].

Для изучения уровня промежуточных интермедиатов свободнорадикального окисления липидов использовали тест с тиобарбитуровой кислотой [1].

Принцип метода измерения активности каталазы заключался в способности пероксида водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [2]. Величины общей антиокислительной активности определяли по методу М.Ш. Промыслова с соавт. в незначительной модификации [5]. Величины перекисной резистентности эритроцитов изучали, согласно описанию Г.А. Яровой, и выражали в процентах гемолизированных клеток [7].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ «Biostat» и Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). При сравнении изученных показателей использовались методы непараметрической статистики в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах по критерию Колмогорова — Смирнова. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го перцентилей). Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна — Уитни, а для сравнения двух зависимых выборочных совокупностей — критерий Вилкоксона. Критический уровень

значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из таблицы 1 видно, что содержание диеновых конъюгатов при обострении кожного процесса составило 146,8 % ($p < 0,001$) и 254 % ($p < 0,001$) от таковых у здоровых лиц в гептановой и изопропанольной фазах соответственно. При разрешении основного кожного процесса вышеуказанные показатели не снижались до уровня контроля. В гептановой фазе они практически не претерпевали изменений по сравнению с обострением, а в изопропанольной — данный параметр составлял 208,8 % ($p < 0,001$) от контроля и имел достоверные различия с этим же показателем в прогрессивную стадию заболевания.

При регистрации значений кетодиенов и сопряженных триенов в период манифестации кожного процесса выявлены изменения аналогичные сдвигам величин ДК. В ремиссию лишь в изопропанольной фазе содержание карбонильных соединений на 460,0 % ($p < 0,001$) превосходили контрольные (табл. 1).

Относительное содержание ДК и карбонильных соединений в гептановой фазе статистически значимых изменений не претерпевала, в изопропанольной — соотношение $E_{278/220}$ — во всех изучаемых группах было достоверно выше контроля ($p < 0,001$).

Со стороны ТБК-активных продуктов наблюдали следующие изменения: в обе стадии заболе-

Таблица 1
Показатели параметров липопероксидации крови у больных псориазом в различные периоды заболевания (Me (25-й; 75-й перцентили))

Параметры	Контроль (n = 24)	Больные псориазом (n = 64)	
		Обострение	Ремиссия
Гептановая фаза			
ДК (ΔE ₂₃₂ /мг липидов)	0,096 (0,082; 0,106)	0,141 (0,129; 0,151) p < 0,001	0,132 (0,119; 0,138) p < 0,001 p ₁ = 0,044
КД и СТ (ΔE ₂₇₈ /мг липидов)	0,05 (0,03; 0,06)	0,08 (0,07; 0,09) p < 0,001	0,07 (0,05; 0,08) p = 0,042
E _{232/220}	1,25 (1,18; 1,38)	1,25 (1,11; 1,34)	1,22 (1,08; 1,38)
E _{278/220}	0,64 (0,53; 0,77)	0,71 (0,61; 0,84)	0,64 (0,56; 0,73)
Изопропанольная фаза			
ДК (ΔE ₂₃₂ /мг липидов)	0,45 (0,37; 0,55)	1,27 (1,17; 1,38) p < 0,001	0,97 (0,82; 1,08) p < 0,001 p ₁ < 0,001
КД и СТ (ΔE ₂₇₈ /мг липидов)	0,15 (0,11; 0,22)	0,88 (0,72; 0,96) p < 0,001	0,69 (0,54; 0,75) p < 0,001 p ₁ = 0,011
E _{232/220}	1,18 (1,04; 1,29)	1,23 (1,11; 1,34)	1,03 (0,95; 1,26)
E _{278/220}	0,39 (0,22; 0,47)	0,86 (0,65; 0,93) p < 0,001	0,73 (0,59; 0,84) p < 0,001
ТБК-активные продукты (мкмоль/мг липидов)	1,19 (1,02; 1,29)	2,11 (1,89; 2,27) p < 0,001	1,68 (1,47; 1,98) p < 0,001 p ₁ = 0,017

Примечание: n — число обследованных; p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); p_1 — уровень статистической значимости различий между показателями в различные периоды заболевания (критерий Вилкоксона).

вания зарегистрировано повышение цифр данного параметра — в 1,7 ($p < 0,001$) и 1,4 ($p < 0,001$) раза соответственно, причем между ними также имелись статистически значимые различия.

Анализ факторов антиоксидантной защиты (табл. 2) показал, что уровень каталазной активности сыворотки крови в период обострения снижался в 1,8 ($p < 0,001$) и в 1,5 раза ($p < 0,001$) в ремиссию по сравнению с контролем. В эритроцитах при обострении наблюдалось уменьшение скорости обезвреживания пероксида водорода в 1,3 раза ($p < 0,05$), вне обострения этот показатель почти достигал уровня контрольных цифр. Общая антиокислительная активность снижалась у всех обследуемых пациентов и составляла 62,7 % ($p < 0,001$) и 79,5 % ($p < 0,01$) от контроля в 1-й и 2-й группах соответственно. На этом фоне вполне логичным выглядят изменения перекисной резистентности эритроцитов.

В стадию обострения процент гемолизированных клеток увеличивался в 2,4 раза ($p < 0,001$), в ремиссию этот показатель был в 1,5 ($p < 0,05$) раза выше такового у здоровых лиц.

На следующем этапе исследования были изучены показатели свободнорадикального окисления и антиокислительной системы у больных псориазом с учетом длительности заболевания (табл. 3, 4).

Необходимо подчеркнуть, что наибольшее число достоверных отличий при изучении начальных интермедиатов ПОЛ наблюдалось в изопропанольной фазе липидного экстракта. Так, уровень ДК в разгар заболевания у пациентов менее чем с 5-летним анамнезом достоверно увеличивался в 1,4 ($p < 0,001$) и в 2,2 ($p < 0,001$) раза в гептановой и изопропанольной фазах соответственно и оставался значимо высоким в период ремиссии. В подгруппе Б регистрировались аналогичные изменения. В прогрессивную стадию псориаза в подгруппе А содержание кетодиенов и сопряженных триенов было выше уровня здоровых лиц в 1,6 ($p < 0,01$) и 6,1 ($p < 0,001$) раза, в подгруппе Б — в 1,6 ($p < 0,01$) и 5,3 ($p < 0,001$) раза в гептановой и изопропанольной фазах соответственно. В период разрешения

основного кожного процесса полученные данные характеризовались меньшей интенсивностью сдвигов, однако достоверные различия с изучаемыми величинами здоровых лиц сохранялись, за исключением гептанрастворимых КД и СТ и их относительного содержания, а также $E_{232/220}$.

Уровень ТБК-активных продуктов сыворотки у больных независимо от стадии псориазического процесса статистически значимо возрастал. Наибольшие изменения зарегистрированы у пациентов в прогрессивный период с длительностью заболевания менее 5 лет, именно в этой подгруппе имеются достоверные различия в разные стадии заболевания — в обострение данный показатель в 1,8 ($p < 0,001$) раза выше, чем в ремиссию, но и в этот период он не уменьшается до контрольных цифр.

Со стороны факторов антиоксидантной защиты (табл. 4) выявлено, что у пациентов, болеющих более 5 лет, в период обострения показатели активности каталазы эритроцитов достоверно ниже контроля и показателей подгруппы с меньшей продолжительностью болезни и составляют 62,8 % ($p < 0,001$) и 91,4 % ($p < 0,02$) соответственно.

Активность каталазы сыворотки снижалась во всех изучаемых группах, наиболее выражено это изменение наблюдалось при обострении у пациентов подгруппы Б, причем достоверно ниже, чем у лиц подгруппы А, а в ремиссию наименьшие показатели выявлены у больных, страдающих псориазом менее 5 лет.

Величины антиокислительной активности во все рассматриваемые периоды достоверно уменьшались. Наибольший дефицит радикальных ингибиторов отмечался при обострении в первые 5 лет с момента появления заболевания и составлял 47,2 % ($p < 0,001$) от контрольных. При более длительном процессе в этом же периоде он составлял 58,5 % ($p < 0,001$) от контроля.

В ремиссию близко к уровню контроля поднимался показатель, полученный у больных, страдающих менее 5 лет, но и он оставался достоверно низким и составлял 84,9 % ($p < 0,05$) от такового у здоровых лиц. Вполне логичными выглядели сдвиги

Таблица 2
Показатели антирадикальной защиты крови у больных псориазом в различные периоды заболевания (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Параметры	Контроль (n = 24)	Больные псориазом	
		Обострение (n = 64)	Ремиссия (n = 60)
Активность каталазы эритроциты (нмоль/с×мг белка)	72,67 (68,24; 85,04)	54,67 (50,27; 66,06) $p < 0,001$	63,25 (57,21; 70,61) $p = 0,027$ $p_1 = 0,045$
Активность каталазы сыворотки (нмоль/с×мг белка)	3,82 (3,17; 4,05)	2,11 (1,98; 2,47) $p < 0,001$	2,49 (2,03; 2,91) $p < 0,001$
Антиокислительная активность (%)	66,56 (63,54; 71,62)	41,78 (39,47; 47,89) $p < 0,001$	52,96 (50,11; 58,96) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Перекисная резистентность эритроцитов (% гемолизированных клеток)	4,84 (4,14; 5,39)	11,91 (10,27; 14,51) $p < 0,001$	7,45 (6,74; 9,12) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание: n — число обследованных; p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p_1 — уровень статистической значимости различий между показателями в различные периоды заболевания (критерий Вилкоксона).

Таблица 3

Показатели липопероксидации у больных псориазом в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Параметры	Обследуемые группы				
	Контроль (n = 24)	Обострение		Ремиссия	
		Подгруппа		Подгруппа	
		Менее 5 лет А (n = 32)	Более 5 лет Б (n = 32)	Менее 5 лет А (n = 30)	Более 5 лет Б (n = 30)
Гептановая фаза					
ДК (ΔE ₂₃₂ /мг липидов)	0,096 (0,082; 0,106)	0,132 (0,118; 0,141) p < 0,001	0,151 (0,141; 0,162) p < 0,001 p ₁ = 0,001	0,121 (0,116; 0,132) p < 0,001	0,123 (0,116; 0,129) p < 0,001 p ₂ < 0,001
КД и СТ (ΔT ₂₇₈ /мг липидов)	0,05 (0,03; 0,06)	0,08 (0,07; 0,09) p < 0,001	0,08 (0,07; 0,085) p < 0,001	0,08 (0,06; 0,08) p = 0,009	0,06 (0,05; 0,07) p = 0,037 p ₂ = 0,023
E _{232/220}	1,25 (1,18; 1,38)	1,18 (1,08; 1,34)	1,36 (1,27; 1,47) p = 0,034 p ₁ = 0,041	1,09 (0,97; 1,16) p < 0,001 p ₂ = 0,030	1,25 (1,14; 1,34) p ₁ = 0,017 p ₂ = 0,029
E _{278/220}	0,64 (0,53; 0,77)	0,73 (0,64; 0,91) p < 0,001	0,72 (0,67; 0,87)	0,75 (0,64; 0,89)	0,66 (0,57; 0,78)
Изопропанольная фаза					
ДК (ΔE ₂₃₂ /мг липидов)	0,45 (0,37; 0,55)	1,29 (1,17; 1,41) p < 0,001	1,15 (1,04; 1,24) p < 0,001 p ₁ = 0,038	0,92 (0,79; 1,07) p < 0,001 p ₂ < 0,001	0,89 (0,68; 0,95) p < 0,001 p ₂ < 0,001
КД и СТ (ΔE ₂₇₈ /мг липидов)	0,15 (0,11; 0,22)	0,91 (0,81; 1,08) p < 0,001	0,79 (0,58; 1,09) p < 0,001	0,69 (0,51; 0,81) p < 0,001 p ₂ = 0,011	0,63 (0,53; 0,85) p < 0,001 p ₂ = 0,039
E _{232/220}	1,18 (1,04; 1,29)	1,31 (1,23; 1,45) p = 0,041	1,22 (1,14; 1,30)	0,91 (0,84; 1,09) p = 0,034 p ₂ < 0,001	1,09 (0,97; 1,18) p = 0,043 p ₂ = 0,021
E _{278/220}	0,39 (0,22; 0,47)	0,92 (0,84; 1,06) p < 0,001	0,84 (0,73; 0,97) p < 0,001	0,68 (0,53; 0,77) p < 0,001 p ₂ < 0,001	0,77 (0,62; 0,91) p < 0,001
ТБК-активные продукты (мкмоль/мг липидов)	1,19 (1,02; 1,29)	2,18 (2,01; 2,36) p < 0,001	2,03 (1,94; 2,15) p < 0,001	1,58 (1,43; 1,71) p < 0,001 p ₂ < 0,001	1,73 (1,62; 1,84) p < 0,001 p ₂ < 0,001

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий между показателями групп А и Б (критерий Манна – Уитни); p₂ – уровень статистической значимости различий между показателями в различные периоды заболевания (критерий Вилкоксона).

Таблица 4

Показатели антирадикальной защиты крови у больных псориазом в различные периоды заболевания в зависимости от длительности заболевания (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Параметры	Обследуемые группы				
	Контроль (n=24)	Обострение		Ремиссия	
		Менее 5 лет А (n = 32)	Более 5 лет Б (n = 32)	Менее 5 лет А (n = 30)	Более 5 лет Б (n = 30)
Активность каталазы эритроциты (нмоль/с×мг белка)	72,67 (68,24; 85,04)	66,43 (60,21; 72,65) p = 0,041	45,67 (41,21; 54,25) p < 0,001 p ₁ < 0,001	65,22 (60,17; 70,11) p = 0,040	69,35 (63,47; 75,41) p ₂ < 0,001
Активность каталазы сыворотки (нмоль/с×мг белка)	3,82 (3,17; 4,05)	2,79 (2,61; 2,95) p < 0,001	2,03 (1,92; 2,17) p < 0,001 p ₁ < 0,001	1,86 (1,69; 1,99) p < 0,001 p ₂ < 0,001	2,71 (2,58; 3,04) p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
Антиокислительная активность (%)	66,56 (63,54; 71,62)	31,39 (29,34; 35,03) p < 0,001	38,92 (30; 43,63) p < 0,001	56,54 (50,11; 64,21) p = 0,015 p ₂ < 0,001	47,82 (41,38; 53,81) p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,012
Переокисная резистентность эритроцитов (% гемолизированных клеток)	4,84 (4,14; 5,39)	11,16 (10,21; 12,31) p < 0,001	9,88 (8,28; ±10,29) p < 0,001 p ₁ = 0,032	8,14 (7,11; 10,02) p < 0,001 p ₂ = 0,002	6,21 (5,21; 7,81) p = 0,018 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий между показателями групп А и Б (критерий Манна – Уитни); p₂ – уровень статистической значимости различий между показателями в различные периоды заболевания (критерий Вилкоксона).

и ПРЭ. Во всех изучаемых группах процент гемолизированных клеток значительно увеличивался. Так, в прогрессивную стадию заболевания он возрастает на 230,5 % ($p < 0,001$) и 204,1 % ($p < 0,01$) в подгруппах А и Б соответственно по сравнению с контрольными данными. В период разрешения патологического процесса изменения ПРЭ сохраняют направленность, присущую обострению, и лишь у пациентов с длительностью болезни более 5 лет приходят к норме.

ВЫВОДЫ

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно констатировать, что псориазическая болезнь протекает в условиях дефицита факторов антиоксидантной защиты, который наиболее выражен при обострении патологического процесса и особенно у пациентов, болеющих более 5 лет. Следствием этого является интенсификация свободнорадикальных реакций, приводящая к накоплению как начальных, так и промежуточных продуктов липопероксидации, что свидетельствует о нарушениях структурно-функциональных свойств биологических мембран. Степень дисбаланса в системе «ПОЛ — антиоксиданты» определяется длительностью патологического процесса.

Наибольшие сдвиги в изучаемой системе происходят при продолжительности болезни до 5 лет, в последующем организм, вероятно, переходит на другой уровень функционирования, формируя компенсаторно-приспособительные механизмы, которые приводят к некоторой мобилизации антиоксидантных ресурсов на фоне достаточно высокого уровня свободнорадикальных реакций. При данном дерматозе дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных параметров приводит к увеличению скорости пролиферации эпидермиса, его дисфункции из-за нарушенной кератинизации и барьерных функций, что, в свою очередь вызывает воспаление, стимулирующее клеточное деление кератиноцитов. Воспалительный процесс приводит к накоплению пероксидов и их вторичных продуктов — состоянию, называемому оксидативным стрессом, и к необратимым повреждениям клеточных структур, усугубляющих течение псориазического процесса.

Сведения об авторах

Фалько Елена Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (914) 460-81-18; факс: 8 (3022) 32-30-58; e-mail: falko_elena@inbox.ru)

Хышикуев Баир Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а)

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33—36.
2. Королюк М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
3. Нагоев Б.С., Гулиев М.О., Тлупова М.В. Антиоксидантные параметры крови у больных псориазом // Клиническая дерматология и венерология. — 2007. — № 3. — С. 70—72.
4. Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами / Т.В. Копытова, Л.Н. Химкина, И.В. Суздальцева [и др.] // Совр. пробл. дерматовен. иммун. и врач. косм. — 2009. — № 2. — С. 10—13.
5. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной активности антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопросы медицинской химии. — 1990. — № 4. — С. 90—92.
6. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы мед. химии. — 1989. — № 1. — С. 127—131.
7. Яровой Г.А. Исследование показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов: метод, рекомендации ЦОЛИУВ. — М., 1987. — 24 с.
8. Activity of superoxide dismutase and catalase and the level of lipid peroxidation products reactive with TBA in patients with psoriasis / G. Drewa, E. Krzyzyska-Malinowska, A. Wozniak [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol. 8, N 8. — P. 338—343.
9. Antioxidant potential of propylthiouracil in patients with psoriasis / S. Utaş, K. Köse, C. Yazici [et al.] // Clin. Biochem. — 2002. — Vol. 35, N 3. — P. 241—246.
10. Kokcam L., Naziroglu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis // Clin. Chim. Acta. — 1999. — Vol. 289. — P. 23—31.
11. Oxidant/antioxidant status in patients with psoriasis / K. Baz, M.Y. Cimen, A. Kokturk [et al.] // Yonsei Med. J. — 2003. — Vol. 44, N 6. — P. 987—990.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.-002.5-036.22

Л.П. Аксюткина

ФАКТОРЫ «РИСКА» И ПРОГНОЗ ОЧАГОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
(ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА)

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Омск)

Автор провел математический анализ, который позволил выявить наиболее значимые факторы риска заболевания контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции, определить степень их влияния на показатели очаговой заболеваемости, прогнозировать развитие эпидемического процесса в эпидемических очагах. Была разработана и внедрена прогностическая таблица заболеваемости в очагах туберкулеза, использование которой фтизиатрами и эпидемиологами позволит более качественно проводить противоэпидемические мероприятия на территории.

Ключевые слова: заболеваемость туберкулезом, математический анализ

RISK FACTORS AND PROGNOSIS OF NIDAL MORBIDITY OF TUBERCULOSITY
(BY THE RESULTS OF DISPERSE ANALYSIS)

L.P. Aksyutina

Omsk State Medical Academy, Omsk

The author has carried out mathematical analysis which revealed the most significant risk factors of disease development in contact persons from nidi of tuberculosis infection, helped to define the degree of their influence on indices of nidal morbidity and to forecast development of epidemic process in epidemic nidi. The forecast table of morbidity in TB nidi was worked out and introduced. The use of this table will provide phthisiatricians and epidemiologists with the opportunity to carry out more qualitative antiepidemic measurements on the territory.

Key words: TB morbidity, mathematic analysis

В условиях современной эпидемической ситуации закономерен рост количества очагов туберкулеза. Многие исследователи указывают на высокий риск заражения и заболевания лиц, находящихся в тесном семейном контакте с больным туберкулезом [4, 5]. Основной целью противоэпидемических мероприятий, проводимых в очагах туберкулеза, является ликвидация эпидемического очага и предупреждение возникновения вторичных случаев заболевания туберкулезной инфекцией. Достижение этой цели возможно воздействием адекватными мероприятиями на источник инфекции, пути передачи и восприимчивый контингент. Мы считаем, что критерием достижения указанной цели и критерием эффективности осуществленных мер по ликвидации очага туберкулеза являются стойкое абациллирование источника инфекции, предотвращение дальнейшего распространения инфекции в очаге в виде последующих случаев заболевания или инфицирования, связанных с первичным случаем в данном очаге [2, 3].

Нами поставлена цель выявить факторы риска, определить степень их влияния на формирование заболеваемости контактных и семейных очагов туберкулезной инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ОБСУЖДЕНИЕ

Объектом изучения явились контактные лица, проживающие в семейных очагах туберкулезной инфекции и заболевшие туберкулезом в период наблюдения. Результативным признаком в исследовании было наличие или отсутствие вторичной заболеваемости туберкулезом в очагах. Для изучения уровня и динамики заболеваемости лиц из семейных очагов туберкулеза, находящихся в контакте с больными-бактериовыделителями, и определения значимых факторов, влияющих на формирование очаговой заболеваемости, нами была изучена выборочная совокупность из 2174 контактных, проживающих в эпидемических очагах туберкулеза, из 620 очагов инфекции.

Распределение изучаемого контингента по возрасту было следующим: возрастная группа от 0 – 14 лет – 24,3 ± 1,13 % (521 человек), лица 15 – 17 лет – 7,4 ± 0,72 % (161 человек), лица старше 18 лет – 68,6 ± 1,23 % (1492 человека) (табл. 1)

Нами установлено, что за исследуемый период 140 контактных лиц из 2172 проживающих в эпидемических очагах, заболели туберкулезом, они составили опытную группу.

Показатель вторичной заболеваемости в очагах за время существования очага в целом составил

Распределение контактных лиц из очагов туберкулеза по возрастным группам

Возрастные группы	Всего	0–14 лет	15–17 лет	18 и старше
Количество контактных лиц	2174	521	161	1492
Доля данной возрастной группы, $P \pm m$ %	100	$24,3 \pm 1,13$	$7,4 \pm 0,72$	$68,6 \pm 1,23$

Примечание: $p < 0,01$.

$64,4 \pm 7,53$ на 1000 контактных. Показатель заболеваемости детей (0–14 лет) составил $48,0 \pm 14,6$ на 1000 контактных данной возрастной группы, заболеваемость подростков составила $55,9 \pm 21,3$ на 1000 контактных подростков, взрослых — $65,0 \pm 9,52$ на 1000 контактных взрослых (табл. 2).

Таблица 2
Возрастная структура заболевших туберкулезом контактных лиц из эпидемических очагов

Возрастные группы	Абс. показатель	$P \pm m$ (%)
0–2	2	$1,5 \pm 1,00$
3–6	9	$6,4 \pm 2,07$
7–14	14	$10,0 \pm 3,19$
15–17	9	$6,4 \pm 1,82$
18–24	32	$22,9 \pm 3,4$
25–34	20	$14,3 \pm 2,6$
35–44	19	$13,6 \pm 2,89$
45–54	17	$12,1 \pm 2,54$
55–64	9	$6,4 \pm 1,96$
65 и старше	9	$6,4 \pm 1,96$
ВСЕГО	140	100

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о высоком риске заболевания у контактных лиц молодого возраста (возрастные группы 3–6, 7–14 и 18–24 лет) в семейных очагах туберкулеза.

Контрольная группа представлена здоровыми контактными, которые не заболели в течение данного периода наблюдения. Контрольная группа сформирована по принципу «копия — пара». Пары подобраны на основании следующих признаков — пол, возраст, проживание на одной административной территории [1].

Исучаемые факториальные признаки мы условно разделили на группы:

- 1) медицинские факторы;
- 2) социальные факторы.

К медицинским факторам мы отнесли клиническую форму туберкулеза у источника инфекции, наличие лекарственной устойчивости к препаратам ГИНК у источника, несвоевременное выявление источников инфекции (длительность контакта со «скрытым» источником), массивность бактериовыделения у источника, отсутствие качественной изоляции источника, отсутствие изоляции детей из очагов (в специализированные санаторные учреждения, школы, детские дошкольные учреждения).

В группе социальных факторов нами были изучены: образовательный ценз бактериовыделителя, пребывание источника инфекции в ИТУ, злоупотребление алкоголем, выполнение бактериовыделителем рекомендаций по соблюдению противоэпидемического режима, средний доход на одного члена семьи в месяц, условия проживания (количество квадратных метров на одного контактного в очаге, наличие свободной комнаты для организации изоляции больного на дому в пределах очага).

Каждый из указанных факторов имел несколько градаций. На основании изученного материала нами были построены однофакторные дисперсионные комплексы, проведен расчет общей, частной и случайной дисперсии, определен показатель силы влияния фактора и оценена достоверность показателя силы влияния.

Наиболее информативные факторы «риска» формирования очаговой заболеваемости представлены нами в таблице 3.

Для измерения силы влияния различных факторов на формирование вторичной заболеваемости в очагах туберкулеза нами был проведен однофакторный дисперсионный анализ (Плохинский Н.А., 1961).

Результаты дисперсионного анализа показали, что наиболее выраженное влияние на формирование очаговой заболеваемости оказывают медицинские (эпидемиологические) факторы, они занимают первые ранговые места. Соответственно этим результатам необходимо планировать проведение комплекса профилактических мероприятий, важнейшим мероприятием остается раннее выявление больных туберкулезом, до стадии бактериовыделения и образования деструктивных изменений в легких.

Более подробно нами проанализированы некоторые факторы. Фактор «длительность контакта со скрытым источником» (с момента заболевания до установления диагноза активного туберкулеза). Нами установлено, что 69 % заболевших в очагах туберкулеза находились в контакте с «невыявленным» источником более 3 месяцев (время от начала клинических проявлений или от момента выявления рентгено-флюорографическим методом). Сила влияния фактора велика и равна $76,1\%$ ($F = 131,1$; $p < 0,05$), что подтверждает важность раннего выявления больных туберкулезом. Несвоевременное выявление больных с деструкцией в легких, с обильным бактериовыделением (методом простой бактериоскопии) способствовало формированию вторичной заболеваемости в 70 % случаев.

Своевременная госпитализация бактериовыделителя способствует изоляции больного, опасного в эпидемиологическом отношении, разобщению

Таблица 3

**Факторы «риска», способствующие формированию очаговой заболеваемости
(по результатам дисперсионного анализа)**

Факторы	Доля вклада фактора в общую дисперсию	Ранговое место фактора
Длительность контакта со «скрытым» источником	76,1 %	1
Отсутствие качественной изоляции источника в стационаре	57,3 %	2
Массивность бактериовыделения у источника	46,5 %	3
Наличие отдельной комнаты для изоляции больного в пределах очага	38,4 %	4
Организация текущей дезинфекции (обеззараживание мокроты)	32,6 %	5
Выполнение рекомендаций по соблюдению противоэпидемического режима	26,2 %	6
Отсутствие изоляции детей из очагов в санатории или стационар	25,4 %	7
Доход на одного члена семьи в месяц	20,1 %	8
Наличие лекарственной устойчивости к ГИНК	18,7 %	9
Образовательный ценз источника инфекции	18 %	10
Число квадратных метров на одного человека в очаге	17,6 %	11
Клиническая форма туберкулеза	14,8 %	12
Злоупотребление алкоголем	13,0 %	13
Организация заключительной дезинфекции в очаге	9,6 %	14
Пребывание больного в ИТУ или в УИН	9,0 %	15

контакта в очаге с близкими родственниками, друзьями, знакомыми. Как мера, препятствующая дальнейшему распространению туберкулезной инфекции, госпитализация имела значение в случае изоляции больного на период до прекращения бактериовыделения, а следовательно, и до стабилизации или улучшения клинико-рентгенологической динамики, заживления полостей распада в легочной ткани. В нашем исследовании было установлено, что 44,2 % источников в очагах по различным причинам были выписаны из противотуберкулезного стационара преждевременно до регистрации прекращения бактериовыделения. Наиболее частыми причинами досрочной выписки из стационаров были нарушение внутреннего распорядка (отказ от лечения, злоупотребление алкоголем), самовольный уход из стационара или выписка по настоянию родственников. Отсутствие качественной изоляции оказывает влияние на возникновение вторичной заболеваемости в очагах ($\eta^2 = 58\%$; $F = 202$; $p < 0,01$). Корреляционное соотношение равно 0,77, т.е. между фактором досрочной выписки бактериовыделителя из стационара и заболеваемостью в очаге установлена сильная прямая корреляционная связь.

Нами было установлено, что 69,4 % вторичных случаев туберкулеза в эпидемических очагах возникло в результате контакта с источником, являющимся массивным бактериовыделителем (высеваемость в мокроте составляла 20 и более колоний МБТ). Сила влияния фактора «массивность бактериовыделения» составила 46 % ($F = 83,0$; $p < 0,01$). Таким образом, степень массивности бактериовыделения у источника в очаге оказывала значительное влияние на возникновение вторичной заболеваемости. Уровень ежемесячного дохода на одного члена семьи в очаге туберкулеза характеризовал не только расход

семьи на питание, но и возможность качественной организации дезинфекционных мероприятий. Нами установлено, что в изучаемых очагах 41,4 % заболевших контактных имели ежемесячный доход в 2,3 раза ниже прожиточного минимума. Сила влияния фактора «уровень дохода на 1 члена семьи» в условиях контакта с больным-бактериовыделителем составила 20 % ($F = 23,5$; $p < 0,01$).

Возможность изоляции больного в пределах очага при отсутствии госпитализации в стационар в определенной мере снижает эпидемиологическую опасность источника, ограничивая интенсивность контакта с окружающими членами семьи в очаге. По результатам нашего исследования в 56,8 % очагов не было возможности изоляции больного-бактериовыделителя в отдельной комнате. По этой причине больной проживал с одним из членов семьи — муж или жена, мать или отец, дети. Таким образом, отсутствие условий для изоляции бактериовыделителя в пределах отдельной комнаты оказывало влияние на формирование вторичной заболеваемости контактных ($\eta^2 = 38,4\%$; $F = 101,6$; $p < 0,05$).

В режиме текущей дезинфекции первостепенное значение имеет организация обеззараживания мокроты, которая является опасным биологическим материалом. Нами установлено, что 62,7 % источников не пользовались плевательницами для сбора мокроты, дезинфицирующие препараты для обеззараживания мокроты и плевательниц не использовались вообще либо использовались от случая к случаю. При таких условиях не предупреждалось рассеивание мокроты, содержащей микобактерии туберкулеза, что способствовало значительному микобактериальному загрязнению очага. Доля вклада указанного фактора в общую дисперсию составляла 32 % ($F = 132,3$; $p < 0,01$).

С целью прогнозирования риска заболевания туберкулезом контактных в эпидемических очагах проведен дискриминантный анализ нескольких факторов. Анализ проведен методом линейной дискриминантной функции (Шиган Е.Н., 1983). При проведении процедуры анализа использовано линейное дискриминантное уравнение типа:

$$Z = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n,$$

где: Z — результативный показатель; a — дискриминантные коэффициенты; x — факторы риска.

Для прогнозирования степени риска заболевания туберкулезом учитывался комплекс факторов. По результатам исследования ими явились: длительность контакта с источником, массивность бактериовыделения у источника, наличие устойчивости к препаратам ГИНК, среднемесячный доход на 1 члена семьи, организация текущей дезинфекции в очаге. При расчете дискриминантных коэффициентов были использованы материалы опытной (вторичные случаи заболевания в множественных очагах туберкулеза — 140 больных) и контрольной групп (здоровые лица из очагов с одним случаем заболевания — 140 человек).

На основе проведенного анализа построена прогностическая таблица, которая содержит градации факторов риска и им соответствующие произведения факторов на дискриминантные коэффициенты ($a_1x_1, a_2x_2, \dots, a_nx_n$) (табл. 4)

Таблица 4
Прогностическая таблица для оценки риска
заболевания контактных лиц из очагов туберкулезной
инфекции

№ п/п	Факторы и их градации	Дискриминантные коэффициенты
1.	Длительность контакта с источником до выявления у него бактериовыделения менее 1 месяца от 1 до 3 месяцев 3 и более месяцев	1,0 2,0 3,0
2.	Степень массивности бактериовыделения у источника до 10 колоний 10–20 колоний более 20 колоний	1,7 3,4 5,1
3.	Спектр устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам чувствительность к ГИНК устойчивость к ГИНК	2,0 4,0
4.	Срок изоляции источника из очага до абациллирования 3–6 месяцев менее 3 месяцев	1,2 2,4 3,6
5.	Число квадратных метров жилой площади на 1 человека в очаге более 8 кв. м менее 8 кв. м	0,5 1,0
6.	Среднемесячный доход на 1 члена семьи 1000–4000 рублей 500–1000 рублей 500 рублей	0,6 1,2 1,8
7.	Организация текущей дезинфекции в очаге регулярная с применением дезпрепаратов нерегулярная отсутствие текущей дезинфекции	1,8 3,6 5,4

При составлении оценочной таблицы (табл. 5) были рассчитаны суммы минимальных и максимальных значений дискриминантных коэффициентов по всем факторам ($P_{\min} + P_{\max}$). Все остальные значения были распределены в пределах интервала от $P_{\min}$ до $P_{\max}$. Интервал разделен на 3 части: низкий риск заболевания туберкулезом, средний и высокий.

Таблица 5
Оценочная таблица для определения значимости
показателя

Риск заболевания	P min	P max
Низкий	8,8	13,8
Средний	13,9	18,9
Высокий	19,0	23,9

Предложенная нами методика расчета степени риска заболевания лиц в окружении больно-го-бактериовыделителя применяется врачами-фтизиатрами и эпидемиологами при разработке комплекса оздоровительных мероприятий в эпидемических очагах туберкулезной инфекции. Применение прогностической таблицы дает возможность дифференцированно подходить к определению объема необходимых противоэпидемических мероприятий в эпидемических очагах туберкулеза в зависимости от полученного прогноза, более обоснованно направлять на оздоровление больных в стационар, контактных — в санаторий, особенно строго подходить к изоляции детей и подростков из очагов инфекции в санаторные учреждения и в туберкулезный стационар.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами математический анализ позволил выявить наиболее значимые факторы риска заболевания контактных из очагов туберкулезной инфекции, определить степень их влияния на показатели очаговой заболеваемости, прогнозировать развитие эпидемического процесса в эпидемических очагах. Таким образом, мы считаем, что использование фтизиатрами и эпидемиологами прогностической таблицы заболеваемости в очагах туберкулеза позволит более качественно проводить противоэпидемические мероприятия на территории.

ВЫВОДЫ

1. Необходимо осуществлять рациональное использование противоэпидемических сил и средств и сдерживанию распространения туберкулезной инфекции.
2. Туберкулезная инфекция как социальное заболевание имела определенные черты, отражающие общие социальные проблемы государства, о чем свидетельствует выраженная корреляция показателей по туберкулезу и некоторых социально-экономических параметров.

3. В современный период изменилась характеристика бактериовыделения у источника инфекции, значительно чаще стало обнаруживаться бактериовыделение с наличием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, что косвенно свидетельствует о повышении вирулентности микобактерий туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордовская Л.И., Аксенова В.А., Гаврильева С.С. Дифференцированный подход к профилактическому лечению детей, впервые инфицированных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 2. — С. 14 — 17.

2. Применение методов математической статистики при проведении эпидемиологического анализа; 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.В. Далматова. — Омск, 2002. — 80 с.

3. Томашевский А.Ф. Противотуберкулезные мероприятия в группах населения повышенной сложности обследования и эпидемиологической значимости // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 4. — С. 36 — 40.

4. Шилова М.В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни органов дыхания. — 2010. — № 5. — С. 4 — 21.

5. World health statistics. — World Health Organization Press, 2008. — 230 p.

Сведения об авторах

Аксютин Людмила Павловна — кандидат медицинских наук, врач-методист БУЗОО СДТКБ, ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омской государственной медицинской академии (644050, г. Омск, ул. Химиков, 8а, БУЗОКПТД № 4; e-mail: phtysiatria-omsk@mail.ru)

Л.П. Аксютин

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОГО МЕТОДИЧЕСКОГО И НАУЧНОГО ПОДХОДА К АНАЛИЗУ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Омск)

На территории Омской области в течение 20 последних лет проводится эпидемиологический мониторинг согласно внедренной системе эпидемиологического надзора и управления заболеваемостью туберкулезом. Автор приводит данные эпидемиологического наблюдения за туберкулезной инфекцией в Омской области.

Ключевые слова: туберкулез, очаги туберкулеза, мониторинг

SURVEILLANCE AS THE BASIS OF MODERN SCIENTIFIC AND METHODICAL APPROACH TO THE ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS

L.P. Aksyutina

Omsk State Medical Academy, Omsk

On the territory in Omsk region for 20 years has been an active epidemiological surveillance of tuberculosis infection. The author presents data of epidemiological surveillance of tuberculosis infection in the region.

Key words: tuberculosis, epidemiological surveillance, monitoring

По определению Всемирной организации здравоохранения эпидемиологический надзор — это эпидемиологическое изучение болезни как динамического процесса, включая экологию возбудителя, хозяина, резервуар инфекции, переносчиков, а также установления сложных механизмов распространения и возможных пределов такого распространения.

Основываясь на данном определении, мы рассматриваем эпидемиологический надзор за туберкулезом как комплексное динамическое наблюдение за эпидемическим и инфекционным процессами, включая многолетний анализ заболеваемости, болезненности, смертности в разных возрастных, половых и социальных группах населения, клинических проявлений и факторов, способствующих ее распространению (социальных, иммуно-биологических особенностей экосистемы), а также оценки эффективности противоэпидемических мероприятий [1].

В последние годы эпидемический и инфекционный процессы туберкулеза подверглись существенным изменениям, включая направление, тенденции, клинические и морфологические проявления [5, 7]. Однако анализ литературных данных показал, что используемые в настоящее время элементы анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу в ряде территорий [2, 3] характеризуются недостаточной информативностью, не включают ряд важных аспектов, в частности изучение свойств возбудителя, оценки эффективности противоэпидемических мероприятий и прочее. Проводимый мониторинг характеризовался низкой чувствительностью, что подтверждалось ростом заболеваемости населения туберкулезом, в

том числе и лиц, находящихся в семейном контакте с бактериовыделителем, смертности, неадекватности противоэпидемических мероприятий в эпидемических очагах [4, 6].

Нашей **целью** было предложить современную модель анализа эпидемиологической ситуации с целью надзора и контроля за распространением туберкулезной инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По нашему мнению, эпидемиологический надзор и контроль туберкулеза — наиболее современная и необходимая форма организации противотуберкулезных мероприятий, направленных на противоэпидемическую защиту населения, включающая в себя систематический мониторинг и анализ данных о популяции возбудителя туберкулеза, популяции людей с высоким риском заболевания туберкулезом, факторах внешней среды и условиях жизни, качестве противоэпидемических мероприятий, эпидемических и клинических проявлениях туберкулеза.

В начале 90-х годов прошлого столетия, в период резкого ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу, нами разработаны методические и научные основы системы надзора и управления за туберкулезом, которые представляются в виде схемы (рис. 1).

На наш взгляд, процесс управления заболеваемостью туберкулезом (эпидемиологический контроль) должен реализовываться рядом последовательных, связанных между собой подсистем: информационной, аналитической и организационно-исполнительской.

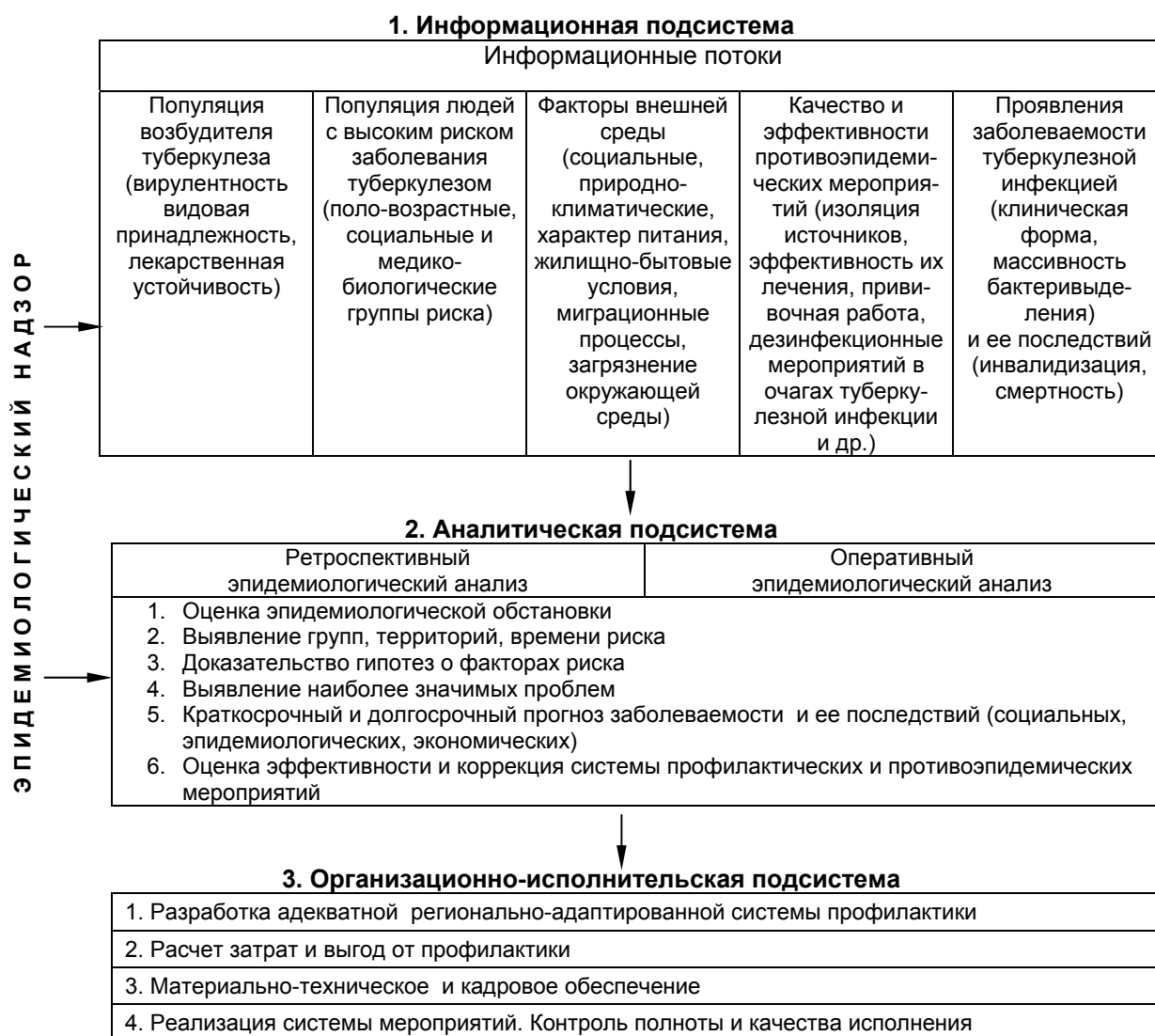


Рис. 1. Система управления заболеваемостью туберкулезной инфекцией (эпидемиологический контроль) (по В.В. Далматову с соавт., 2004).

Так, информационная подсистема включает ряд диагностически ценных информационных потоков, отражающих сущность процесса формирования эпидемического процесса туберкулеза.

Первые два потока характеризуют паразитарную систему в целом и оба взаимодействующих компонента — популяции возбудителя заболевания (вирулентность МБТ, патогенность, видовая принадлежность, лекарственная устойчивость) и хозяина (популяцию людей, возрастные, половые и социальные и группы риска, их структуру, численность, восприимчивость и состояние иммунитета). Третий поток содержит информацию о факторах среды, влияющих на процесс формирования заболеваемости туберкулезом (социальные, природно-климатические, характер питания, жилищно-бытовые условия, миграционные процессы). О качестве и эффективности противоэпидемических мероприятий позволяет судить отдельный (четвертый) информационный поток. Пятый поток информации — о проявлениях заболеваемости

населения и ее последствий (смертности, инвалидности и др.) — следует рассматривать как следствие взаимодействия популяции паразита и хозяина в конкретных условиях социальной и природной среды, в т.ч. под воздействием системы противо-туберкулезных мероприятий.

Вторая подсистема — аналитическая — реализуется в процессе оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа. Результатом ее функционирования становится эпидемиологический диагноз. В системе управления инфекционной патологией фтизиатры и эпидемиологи выполняют диагностические и организационные функции.

Основными компонентами эпидемиологического диагноза являются:

1. Оценка эпидемиологической обстановки.
2. Выявление ведущих проблем.
3. Выявление территорий, групп, времени риска по заболеванию туберкулезом.
4. Доказательство гипотез о факторах риска.

5. Оценка эффективности и коррекция системы противоэпидемических мероприятий.

6. Краткосрочный и долгосрочный прогноз заболеваемости туберкулезом и ее последствий.

Третья подсистема — организационно-исполнительская. Установленный эпидемиологический диагноз позволяет разработать адекватную эпидемиологической обстановке программу профилактических мероприятий, нацеленных на решение ведущих проблем туберкулеза, имеющих определенное место и время приложения, направленные на устранение (или снижение силы действия) конкретных факторов риска.

Наша работа проводилась в соответствии с задачами государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации на период до 2010 г. в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, которыми являлись:

- совершенствование программно-технического, лабораторно-диагностического обеспечения социально-гигиенического мониторинга на основе современных информационно-аналитических технологий и программно-аппаратных комплексов;
- введение единой технологии сбора, обработки, анализа и передачи информации, включая донозологическую диагностику;
- проведение эпидемиологического анализа и прогнозирования на современном уровне.

Для осуществления эпидемиологического надзора за туберкулезом в условиях напряженной эпидемиологической ситуации и реорганизации службы санэпиднадзора нами была разработана схема взаимодействия между заинтересованными службами (рис. 2).

Эпидемический процесс с точки зрения классической эпидемиологии включает в себя источник инфекции, восприимчивый организм и пути передачи. Во фтизиатрии этот процесс отражают показатели: заболеваемости, смертности, инфицированности, распространенности туберкулеза и прочие. Инфекционный процесс — это особенности течения заболевания, т.е. структура клинических форм, у впервые заболевших и контингента больных, структура и характер исходов, летальности и смертности и прочее.

Для формирования потока информации о характеристике эпидемического и инфекционного процессов информационной подсистемы нами использована база данных, обеспечивающая полноценный анализ заболеваемости и содержащая в своей основе персонифицированную информацию о каждом случае заболевания туберкулезом.

Мы считаем, что полноценный учет всех новых случаев заболевания является важнейшей задачей организации эпидемиологического надзора и расчета показателя заболеваемости туберкулезом.

Однако показатель заболеваемости, отражающий интенсивность эпидемического процесса, который принято считать одним из наиболее важных для оценки эпидемической ситуации по туберкулезу, оказался недостаточно информативным.

Так, например, в середине 80-х годов XX века он не подал своевременного сигнала о надвигающемся ухудшении эпидемиологической ситуации.

Иллюзию благополучия в период 1986 — 1991 гг. также создавало уменьшение уровня профилактических флюорографических осмотров с целью выявления больных туберкулезом, что обеспечивало снижение показателя заболеваемости.

Так, в Омской области заболеваемость туберкулезом стабилизировалась в 1980-х годах на уровне 40,0 на 100 тыс. населения при охвате профилактическими осмотрами на туберкулез не более 1/3 взрослого населения. В Омской области всегда придавалось большое значение профилактическим осмотрам декретированного населения, а также обследованию на туберкулез социально-значимых контингентов. На протяжении ряда лет совершенствовались методические подходы к планированию флюорографических осмотров, учету сведений и отчетных данных.

Официальные формы государственной статистической отчетности учреждений Госсанэпиднадзора и противотуберкулезной службы не позволяли вести учет количества лиц, обследованных в целях выявления туберкулеза органов дыхания. Отсутствие систематизированного учета затрудняло проведение наблюдения за полнотой охвата профилактическим флюорографическим обследованием различных категорий населения области.

На протяжении многих лет органы госсанэпидслужбы осуществляли контроль флюорографического обследования «обязательных контингентов». Указанная группа населения представлена работниками учреждений и предприятий, для работы на которых обязателен предварительный и периодический медицинский осмотр в соответствии со статьей 21 «Основ Законодательства РФ об охране здоровья граждан». Вместе с тем довольно высокий охват обследованием «обязательных контингентов» практически не влияет на улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, показатель выявляемости туберкулеза на 1000 осматриваемых данной категории не высок, составляет 0,3 — 0,4, и в случае выявления регистрируются малые формы заболевания — очаговый туберкулез, инфильтративный без распада легочной ткани и бактериовыделения.

Поэтому в настоящее время мы уделяем особое внимание выявлению туберкулеза в группах «риска», с этой целью нами внедрено программно-техническое обеспечение социально-гигиенического мониторинга за состоянием здоровья населения, в том числе и инфекционной заболеваемости.

Нами разработан программно-технический продукт «Флюороосмотры», который предназначен для совершенствования системы учета и контроля охвата отдельных контингентов населения области профилактическими флюорографическими осмотрами в целях выявления туберкулеза. Было предложено установить контроль органов государственной санитарно-эпидемиологической службы не только за флюороосмотрами «обяза-

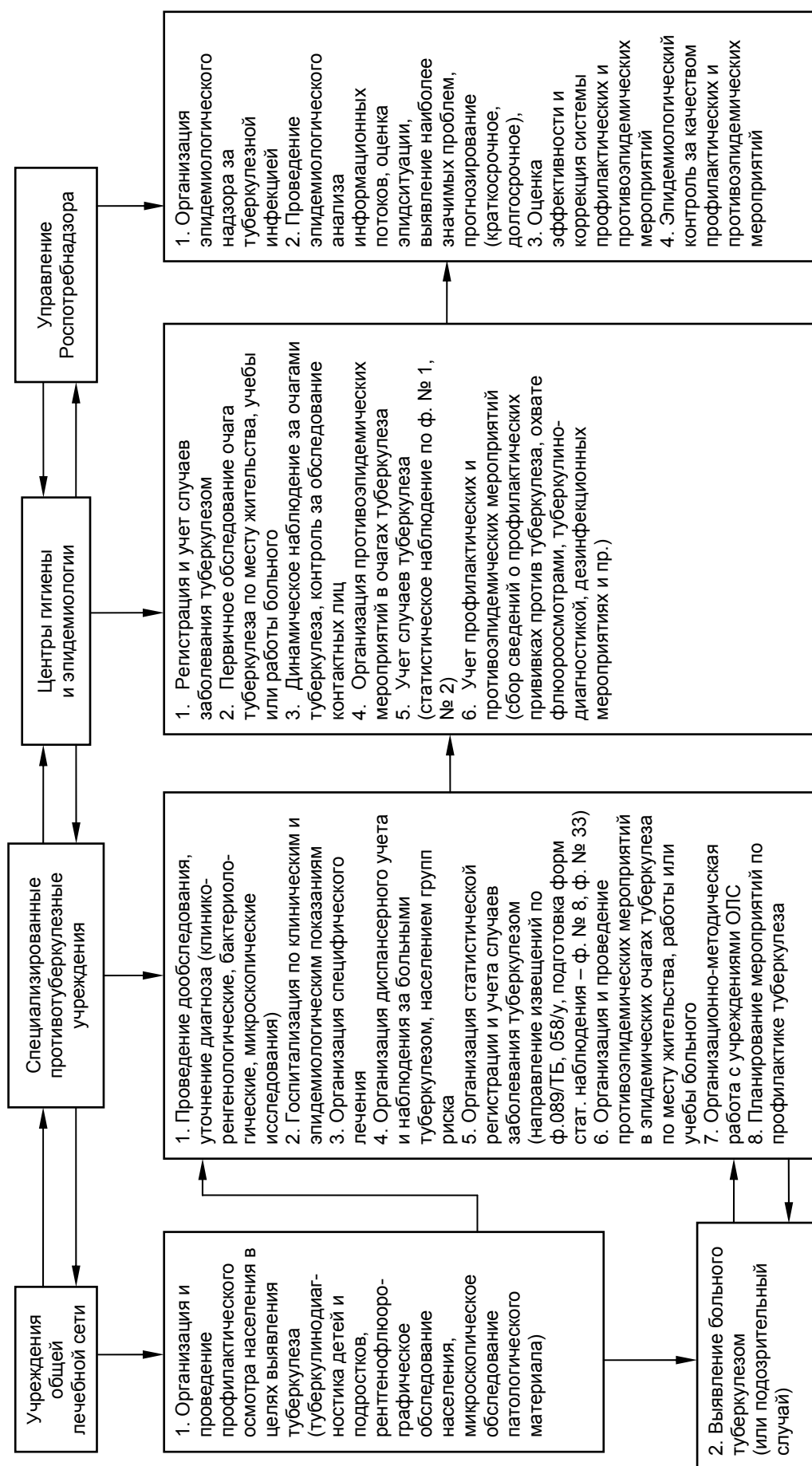


Рис. 2. Схема взаимодействия между службами в процессе эпидемиологического надзора за туберкулезом.

тельных» контингентов, но и за прочими категориями граждан, составляющих группы «высокого риска» заболевания и распространения туберкулеза.

Все население области по степени риска заболевания туберкулезом мы условно разделили на три группы. В первую вошли лица декретированных профессий — работники пищевых предприятий (и к ним приравненные), работники лечебно-профилактических, детских дошкольных, общеобразовательных, средне-специальных и высших учреждений, работники сферы обслуживания, водопроводных сооружений, животноводы. Кратность флюорографических осмотров перечисленных категорий населения — один раз в год.

Вторая группа — лица, составляющие медико-биологическую группу риска. К ней отнесены лица с повышенным риском заболевания туберкулезом:

- больные хроническими неспецифическими заболеваниями легких, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта, лица, получающие гормональную и цитостатическую терапию;

- родильницы по окончании лактационного периода;

- подростки, в том числе неорганизованные;
- пенсионеры, инвалиды;
- лица из окружения новорожденных и «виражных» детей;

- мигранты, переселенцы, беженцы.

Третья группа населения — «социальная группа риска», в нее вошли:

- лица, освободившиеся из мест лишения свободы,

- лица, состоящие на диспансерном учете в психиатрических и наркологических учреждениях области;

- опекаемые учреждений социального обслуживания населения;

- ВИЧ-инфицированные.

Эксплуатация программного средства «Флюороосмотры» осуществляется на уровне районных, окружных и областного центров госсанэпиднадзора. Учет рентгено-флюорографических осмотров осуществляют флюорокабинеты центральных районных больниц. Ежеквартально флюорокабинеты подают отчеты по утвержденным отчетным формам в территориальные центры госсанэпиднадзора. На базе территориальных центров госсанэпиднадзора данные отчетных форм анализируются как в разрезе территорий, представляющих отчеты (поликлиники, врачебные амбулатории), так и в разрезе контингентов населения. По итогам 3, 6, 9 и 12 месяцев проводится анализ выполнения плана флюорографического обследования населения в целях выявления туберкулеза.

Предоставление отчетов в областной центр Роспотребнадзора осуществляется ежеквартально с нарастающим итогом в соответствии с приложениями.

Программой предусмотрена возможность импорта и экспорта данных. Использование программы позволит формировать базу данных

флюорографического обследования на каждой территории на протяжении многих лет.

Использование данного программно-технического продукта позволило решить проблему унифицированного подхода к системе сбора, хранения, анализа, обработки форм отчетности, поступающих из рентгено-флюорографических отделений учреждений общей лечебной сети в территориальные центры госсанэпиднадзора. Программа обеспечивает высокую скорость и точность обработки информации; сводит до минимума рутинную работу по ведению ряда журналов; позволяет оперативно анализировать уровень охвата флюороосмотрами различных категорий населения; получать и обмениваться информацией в электронном и печатном варианте.

С целью осуществления надзора за распространением туберкулезной инфекции и качества раннего выявления туберкулеза у детей и подростков нами внедрена методика по возрастной оценке учета и качества туберкулинодиагностики.

Характеристика циркулирующих штаммов микобактерий туберкулеза на территории складывается из анализа следующих показателей:

- 1) типовой принадлежности;
- 2) лекарственной устойчивости;
- 3) вирулентности.

Нами постоянно осуществлялось слежение за циркуляцией возбудителя, включающее изучение его биологических свойств. Знание биологических свойств циркулирующих штаммов позволяет устанавливать закономерности формирования популяции микобактерий туберкулеза, определять факторы, способствующие циркуляции возбудителя туберкулеза. В современном эпидемическом процессе туберкулеза имеют значение 3 вида микобактерий: *humanus*, *bovis*, *afrikanum*. В централизованной бактериологической лаборатории Областного противотуберкулезного диспансера постоянно проводится типирование микобактерий. В последние 6 лет идентифицируется только один тип микобактерий — *humanus*, тип *bovis* у больных туберкулезом людей не выделяется. Однако мы считаем, что необходимо продолжать данные исследования, т.к. в прежние годы вид микобактерий *bovis* встречался у больных туберкулезом в Омской области от 1,5 % до 6 % случаев, а территория много лет была неблагополучной по туберкулезу крупного рогатого скота. По данным исследователей Новосибирского НИИ туберкулеза В.Н. Киншт и Г.М. Ваниной, в Омской области доминирующим является генотип МБТ Beijing, который составляет 51,3 % всех штаммов и наиболее предрасположен к развитию устойчивости к ПТП. Таким образом, в течение изучаемого периода основное бактериальное влияние на население области оказывали МБТ *tuberculosis* генотипа Beijing и смешанных с ним штаммов.

Под вирулентностью и патогенностью микобактерий туберкулеза принято понимать способность размножаться в организме и вызывать патологические изменения. Р.О. Драккиной [2]

в лабораторных испытаниях доказано, что один и тот же штамм микобактерий может проявлять разную степень вирулентности у разных животных при различных путях и дозах введения. Известны методы определения степени вирулентности по характеру роста микобактерий на питательных средах, а также цитохимические с краской нейтральрот, метиленовой синью и путем определения каталазной активности микобактерий и др.

К сожалению, в Омской области и во многих других территориях в последние годы не проводятся исследования, позволяющие следить за изменением вирулентных свойств и токсичностью микобактерий туберкулеза. В то же время многие авторы отмечают прямую зависимость между вирулентностью, лекарственной устойчивостью к препаратам и клиническим течением туберкулеза. Мы считаем, что при исследовании вирулентности МБТ у источника бактериовыделения было бы возможным прогнозировать течение заболевания и дифференцировать профилактические мероприятия среди контактных лиц.

Устойчивость (резистентность) МБТ определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микобактерий способен размножиться при воздействии на него препарата в критической или более высокой концентрации. Следует учитывать разные виды устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Проведенный нами в рамках системы эпидемиологического надзора многолетний ретроспективный лет анализ источников туберкулезной инфекции в Омской области показал, что «бациллярное ядро» туберкулезной инфекции в последние 20 лет возросло в 4 раза. При этом выявлена достоверная тенденция к росту количества очагов с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Так, если удельный вес эпидемических очагов, сформированных бактериовыделителями микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью (рифампицин + изониазид), в 1999 году составлял $4,8 \pm 0,53 \%$, то в 2011 — уже $38,6 \pm 0,43 \%$.

Бактериовыделение становилось все более массивным: удельный вес бактериовыделителей методом простой бактериоскопии в данный период возрос с $26,1 \pm 0,98 \%$ до $35,1 \pm 0,94 \%$ ($t > 2$). Значительно увеличился контингент больных фиброзно-кавернозным туберкулезом с $30,1 \pm 1,14$ до $51,1 \pm 1,49$ на 100 тысяч населения ($t > 2$), который является наиболее опасным для окружающих в эпидемиологическом плане.

Кроме того, на уровень заболеваемости туберкулезом оказывал влияние ряд не только объективных, но и субъективных факторов, в т.ч. также ряд социальных причин. Нами не получено достоверных сведений о корреляции заболеваемости туберкулезом с официально представленными показателями благоустройства, обеспечения жилой площадью на 1 человека, средней заработной платы, зарегистрированной безработицы и проч. Наиболее выраженную обратную связь путем проведения регрессионного анализа мы обнаружили

между показателем заболеваемости туберкулезом и показателями потребления основных продуктов питания, а именно мяса и жиров на душу населения, коэффициент корреляции (r) — высокий ($0,64 - 0,78$). Так, рост заболеваемости туберкулезом в 1993 году совпал со снижением потребления мяса на душу населения на $12,5 \%$, жиров — на $52,2 \%$.

Среди прочих показателей состояния здоровья населения области сильную прямую корреляционную связь удалось установить с увеличением числа анемий у беременных женщин, заболеваний соединительной ткани, врожденными аномалиями, онкологическими болезнями (r составил, соответственно, $0,46, 0,64$ и $0,76$). Обратная связь ($r = 0,56 - 0,64$) была обнаружена с показателем обеспеченности детскими местами в дошкольных учреждениях, числом неблагополучных семей и детей из семей социального риска, а также с числом обратившихся за помощью по поводу психических расстройств и заболеваниями, связанными с обменом веществ и иммунитетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами в рамках системы эпидемиологического надзора анализ позволил сделать вывод о том, что в настоящее время в Омской области сохраняется обширный резервуар туберкулезной инфекции, в т.ч. лекарственно-устойчивых штаммов, который поддерживает напряженность эпидемического процесса. Нами предложена система эпидемиологического надзора, соответствующая современной эпидемической ситуации, которая обеспечивала органы управления здравоохранением и властные структуры необходимой информацией обо всех параметрах эпидемического процесса в связи с его биологическими, природными и социальными детерминантами, что послужило информацией для принятия адекватных управленческих решений и рационального использования противоэпидемических сил и средств и сдерживанию распространения туберкулезной инфекции. К началу 2011 года в Омской области наметились признаки стабилизации и тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей, хотя они все еще остаются на высоких параметрах. Таким образом, мы считаем, что эпидемиологический надзор и контроль туберкулеза необходимо сочетать с мониторингом наиболее важных, с нашей точки зрения, социально-экономических показателей и показателей состояния здоровья населения.

ВЫВОДЫ

1. Система эпидемиологического надзора, соответствующая современной эпидемической ситуации, обеспечивает органы управления здравоохранением и властные структуры необходимой информацией обо всех параметрах эпидемического процесса в связи с его биологическими, природными и социальными детерминантами и служит информацией для принятия адекватных управленческих решений и рационального использования противоэпидемических сил и средств

и сдерживанию распространения туберкулезной инфекции.

2. Туберкулезная инфекция как социальное заболевание имела определенные черты, отражающие общие социальные проблемы государства, о чем свидетельствует выраженная корреляция показателей по туберкулезу и некоторых социально-экономических параметров.

3. В современный период изменилась характеристика бактериовыделения у источника инфекции, значительно чаще стало обнаруживаться бактериовыделение с наличием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, что косвенно свидетельствует о повышении вирулентности микобактерий туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Далматов В.В., Стасенко В.А., Обухова Т.М. Социально-гигиенический мониторинг и эпидемиологический надзор в системе управления здоровьем населения // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Матер. IV межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием: в 2-х т. — Омск, 2003. — Т. 1. — С. 102–112.

Сведения об авторах

Аксютин Людмила Павловна — кандидат медицинских наук, врач-методист БУЗОО СДТКБ, ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омской государственной медицинской академии (644050, г. Омск, ул. Химиков, 8а, БУЗОКПТД № 4; e-mail: phtysiatria-omsk@mail.ru)

2. Девятков М.Ю. Эпидемиологический надзор за туберкулезной инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 20 с.

3. Драбкина Р.О. Микробиология туберкулеза. — М.: Медгиз, 1963. — 256 с.

4. Методика анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу: метод. рекомендации (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11 июня 2007 № 0100/5973-07-34) [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: <http://www.garant.ru>.

5. Молофеев А.Н., Морозова Т.И. Современные тенденции эпидемиологии туберкулеза. — Саратов, 2006. — 178 с.

6. Третьяков Г.В. Совершенствование технологий управления фтизиатрической службой агропромышленной территории — Западной Сибири с помощью программно-целевого планирования: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург, 2008. — 42 с.

6. Шилова М.В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни органов дыхания. — 2010. — № 5. — С. 4–21.

В.В. Захаренков ¹, Н.И. Гафаров ¹, Н.И. Панев ¹, А.Н. Кучер ², М.Б. Фрейдин ², А.А. Рудко ²,
Т.К. Ядыкина ¹, А.С. Казицкая ¹

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ ГЕНОВ У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ КУЗБАССА, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЫЛЕВЫМ БРОНХИТОМ

¹ Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН (Новокузнецк)

² Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН (Томск)

Изучено распределение генотипов биохимических маркёров генов — HP, GC, EsD, AcP, генотипов по полиморфным вариантам генов, кодирующих ферменты биотрансформации GSTT1 (GST-θ1) и GSTM1 (GST-μ1) и NOS3 (полиморфизм VNTR4) у шахтёров, больных хроническим пылевым бронхитом, и лиц без этой профессиональной патологии. Показано, что обладатели генотипов EsD 1-2, AcP bb наиболее подвержены развитию хронического пылевого бронхита. Эндогенными факторами резистентности к этому заболеванию являются генотипы GC 1-1, EsD 1-1, AcP bc.

Ключевые слова: генетические маркёры, генотип, генетическая предрасположенность, резистентность

DISTRIBUTION OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF GENES IN WORKERS OF COAL MINING ENTERPRISES OF KUZBASS REGION SUFFERING FROM CHRONIC DUST BRONCHITIS

V.V. Zakharenkov ¹, N.I. Gafarov ¹, N.I. Panev ¹, A.N. Kucher ², M.B. Freydin ², A.A. Rudko ²,
T.K. Yadikina ¹, A.S. Kazitskaya ¹

¹ Scientific Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS, Novokuznetsk

¹ Scientific Research Institute of Medical Genetics of Tomsk Scientific Center SB RAMS, Tomsk

Distribution of genotypes of biochemical markers of HP, GC, EsD, AcP genes, genotypes on polymorphic variants of the genes coding enzymes of biotransformation GSTT1 (GST-θ1) and GSTM1 (GST-μ1) and NOS3 (VNTR4 polymorphism) in the miners with chronic mechanic bronchitis, and in persons without this occupational pathology is investigated. It is shown that the owners of EsD 1-2, AcP bb genotypes are most subject to development of chronic mechanic bronchitis. Endogen factors of resistance to this disease are GC 1-1, EsD 1-1, AcP bc genotypes.

Key words: genetic markers, a genotype, genetic predisposition, resistance

ВВЕДЕНИЕ

Оценка роли экзогенных и эндогенных (генетических) факторов, способствующих развитию профессиональной патологии работающего населения, является актуальной проблемой современной медицины труда [1]. Хронический пылевой бронхит (ХПБ) — это особая форма воспаления бронхов в ответ на воздействие высоких концентраций угольно-породной пыли с развитием диффузных атрофических и склеротических изменений, сопровождающихся нарушением моторики бронхов и формированием дыхательной недостаточности [2]. В патогенезе ХПБ важную роль играет нарушение эвакуаторной и секреторной функции бронхов. При этом на эффективность очищения бронхов существенное влияние оказывают концентрация пыли в воздухе рабочей зоны, ее состав, дисперсность и плотность, общая масса, растворимость в биологических субстратах. Одним из способов снижения частоты этой профессиональной патологии является поиск факторов повышенного риска её развития, что позволяет формировать группы риска и проводить

своевременные и целенаправленные профилактические мероприятия [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ

Обследовано 718 шахтёров в возрасте 40 — 59 лет, среди которых были выделены две группы: больные ХПБ — 649 человек, лица без этой профессиональной патологии — 69 человек (контроль). Все обследованные были русскими по национальной принадлежности и работали в одних и тех же санитарно-гигиенических условиях.

Материалом для исследования служили образцы венозной крови. Изучен полиморфизм четырех биохимических маркёров генов (гаптоглобина — HP, группоспецифического компонента — GC, флуоресцентной эстеразы D — EsD, кислой фосфатазы эритроцитов — AcP) и трех молекулярно-генетических маркёров (полиморфизм по делеционному варианту генов биотрансформации ксенобиотиков — трансфераз GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1)), и VNTR-полиморфизм, локализованный в 4 интроне гена NOS3.

Полиморфизм биохимических маркёров определяли методом электрофореза в полиакриламидном и крахмальном геле [3]. Экстракцию ДНК проводили фенол-хлороформным методом [4]. Генотипирование для генов *GSTT1*, *GSTM1* и *NOS3* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции [5, 6]. Для кодоминантных генетических систем оценивали соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга [7]. Статистическую значимость различий в распределении полиморфных вариантов между контрольной группой и больными лицами оценивали по критерию χ^2 с поправкой

Йетса на непрерывность. Об ассоциации разных генотипов с заболеванием судили по величине OR – отношению шансов [8] при уровне значимости $p \leq 0,05$. Вычисления проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0», а также по оригинальным программам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе шахтеров, больных ХПБ, и в контрольной группе по большинству изученных маркеров (*HP*, *GC*, *EsD*, *NOS3*) наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому исходя из равновесия Харди – Вайнберга (табл. 1, 2), за исключением локуса *AcP*, по которому показано

Таблица 1
Распределение генотипов и частот аллелей биохимических маркёров генов в группе больных хроническим пылевым бронхитом и у лиц контрольной группы

Локус	Генотипы	Сравниваемая группа		OR	CI	p_2
		Больные	Контроль			
<i>HP</i>	1-1	0,2327	0,1594	1,60	0,79–3,31	0,2178
	1-2	0,4622	0,4493	1,05	0,78–1,35	0,9374
	2-2	0,3051	0,3913	0,68	0,40–1,18	0,1830
	N	649	69			
	Частота аллеля Hr^2	0,5354	0,6159			
	χ^2 (d.f. = 1)	2,98; $p_1 > 0,05$	0,18; $p_1 > 0,05$			
<i>GC</i>	1-1	0,4946	0,6811	0,46	0,26–0,80	0,0048
	1-2	0,4037	0,2754	1,78	1,00–3,21	0,0515
	2-2	0,1017	0,0435	2,49	0,73–10,21	0,1786
	N	649	69			
	Частота аллеля Gc^2	0,3035	0,1812			
	χ^2 (d.f. = 1)	1,33; $p_1 > 0,05$	0,36; $p_1 > 0,05$			
<i>EsD</i>	1-1	0,5470	0,7523	0,39	0,21–0,72	0,0016
	1-2	0,3668	0,2029	2,28	1,20–4,39	0,0100
	2-2	0,0861	0,0435	2,07	0,60–8,55	0,3198
	N	627	69			
	Частота аллеля EsD^1	0,7305	0,8551			
	χ^2 (d.f. = 1)	2,94; $p_1 > 0,05$	2,27; $p_1 > 0,05$			
<i>AcP</i>	AA	0,0864	0,1449	0,56	0,26–1,23	0,1690
	AB	0,3744	0,3044	1,37	0,78–2,43	0,3106
	BB	0,3728	0,1739	2,82	1,43–5,67	0,0016
	AC	0,0528	0,0435	1,23	0,35–5,16	0,9638
	BC	0,0960	0,2754	0,28	0,15–0,53	$0,3 \cdot 10^{-5}$
	CC	0,0176	0,0579	0,29	0,08–1,12	0,0797
	N	625	69			
	Частота аллеля a	0,3000	0,3188			
	Частота аллеля b	0,6080	0,4638			
	χ^2 (d.f. = 3)	7,90; $p_1 < 0,05$	8,37; $p_1 < 0,05$			

Примечания: N – объём выборки; χ^2 -тест использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди – Вайнберга; p_1 – уровень значимости; d.f. – число степеней свободы; OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; p_2 – достигнутый уровень значимости значения χ^2 при сравнении различий в распределении генотипов между больными и здоровыми лицами.

Таблица 2

Распределение генотипов и частот аллелей молекулярно-генетических маркеров в группе больных хроническим пылевым бронхитом и у лиц контрольной группы

Локус	Генотипы	Сравниваемые группы		OR	CI	p_2
		Больные	Контроль			
GSTT1*	GSTT1+	0,8963	0,8929	1,04	0,22–4,28	0,7752
	GSTT1-	0,1037	0,1071	0,96	0,23–4,58	0,7752
	N	135	28			
	Частота аллеля q(-)	0,3220	0,3273			
GSTM1*	GSTM1+	0,4815	0,4286	2,17	0,86–5,49	0,1099
	GSTM1-	0,5185	0,5714	0,81	0,33–1,97	0,7623
	N	135	28			
	Частота аллеля q(-)	0,7201	0,7559			
NOS3	VNTR aa	0,0555	0,1071	0,49	0,10–2,68	0,5809
	VNTR ab	0,3426	0,2857	1,30	0,48–3,59	0,7303
	VNTR bb	0,6019	0,6072	0,98	0,38–2,47	0,8684
	N	108	28			
	Частота аллеля b	0,7731	0,75			
	χ^2 (d.f. = 1)	0,10; $p_1 > 0,05$	1,59; $p_1 > 0,05$			

Примечание: * – для локусов GSTT1 и GSTM1 генотипы, обозначенные «+», включают гомозиготы по нормальному аллелю и гетерозиготы по наличию делеции, «-» – гомозиготы по делеции; N – объём выборки; χ^2 -тест использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди – Вайнберга; p_1 – уровень значимости; d.f. – число степеней свободы; OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; p_2 – достигнутый уровень значимости значения χ^2 при сравнении различий в распределении генотипов между больными и здоровыми лицами.

статистически значимое отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в обеих изученных группах (табл. 1). В то же время по всем изученным маркерам в обследованных выборках частоты аллелей и генотипов находились в границах значений, показанных для европеоидного русского населения РФ и Сибири [9, 10].

Статистически значимые различия по частотам генотипов между группой больных ХПБ и контролем зарегистрированы только для трех локусов (табл. 1): GC ($\chi^2 = 9,06$; d.f. = 2; $p = 0,011$), EsD ($\chi^2 = 10,82$; d.f. = 2; $p = 0,004$) и AcP ($\chi^2 = 32,45$; d.f. = 5; $p < 0,001$). По локусу GC у больных ХПБ частота генотипа 1-1 регистрировалась на 18,66 % реже, а генотипа 1-2 – почти в 1,5 раза чаще, чем в контроле. По локусу EsD в контрольной группе частота генотипа 1-1 регистрировалась на 20,53 % чаще, а генотипы 1-2 и 2-2 встречались реже (в 1,8 и 2,0 соответственно), чем в группе больных ХПБ. Что касается локуса AcP, то наиболее выраженные различия между сравниваемыми группами регистрировались по частотам генотипов bb (в 2,1 раза чаще регистрировался у больных) и bc (в 2,9 раза чаще регистрировался у лиц контрольной группы).

Согласно величинам показателя OR (табл. 1), можно заключить, что протективным действием к заболеванию ХПБ обладают генотипы GC 1-1 (OR = 0,46; $p = 0,005$), EsD 1-1 (OR = 0,39; $p = 0,002$) и AcP bc (OR = 0,28; $p = 0,3 \times 10^{-5}$), а к генотипам предрасположенности относятся EsD 1-2

(OR = 2,28; $p = 0,01$), AcP bb (OR = 2,82; $p = 0,002$), а также с некоторой долей условности генотипа GC 1-2, для которого уровень статистической значимости приближается к критическому значению (OR = 1,78; $p = 0,0515$).

Интересным представляется тот факт, что в ряде случаев были зарегистрированы различия по распределению частот генотипов между двумя возрастными группами больных ХПБ – 40 – 49 лет и 50 – 59 лет. В частности, статистически достоверно различались распределения генотипов по локусам EsD ($\chi^2 = 45,45$; d.f. = 2; $p = 0,000$) и Gc ($\chi^2 = 99,02$; d.f. = 2; $p = 0,000$), для которых была показана ассоциация с ХПБ при сравнении групп больных лиц и контроля, а также по локусу HP ($\chi^2 = 24,42$; d.f. = 2; $p = 0,000$). Причем, для первых из указанных локусов в старшей возрастной группе протективный генотип регистрировался чаще, а генотип риска – реже, чем в младшей возрастной группе. Возможно, что генотипы EsD 1-2 и GC 1-2, предрасполагающие к развитию ХПБ, действуют в возраст-зависимой манере, т.е. наличие данного генотипа способствует риску развития патологии у индивидов в более молодом возрасте, либо более тяжелому течению заболевания. Это приводит к изменению генотипической структуры в старшей возрастной группе больных ХПБ вследствие выбывания работников с предприятия по состоянию здоровья. По локусу HP не было зарегистрировано статистически значимых различий в распределении частот генотипов между

лицами контрольной группы и больными ХПБ. В то же время наблюдалось перераспределение генотипов между возрастными группами больных ХПБ: в старшей возрастной группе, по сравнению с младшей, чаще регистрировались лица с генотипом *HP 2-2* и реже — с генотипом *HP 1-1*. Возможно, не влияя существенно на риск развития ХПБ, данный локус может определять характер течения данного заболевания. По локусу *ACP*, несмотря на различия в распределения частот генотипов между больными ХПБ и контролем между возрастными когортами статистически значимых различий зарегистрировано не было ($\chi^2 = 2,99$; d.f. = 2; $p = 0,225$). Это позволяет предположить, что данный локус определяет риск развития заболевания, но не характер его течения.

Биохимические маркеры, по которым установлены статистически значимые различия по распределению генотипов между группой больных ХПБ и контрольной группой, вовлечены в регуляцию различных биохимических процессов. В представленном исследовании неожиданным оказался тот факт, что ни один из проанализированных молекулярно-генетических маркёров не показал ассоциации с ХПБ у шахтеров. У лиц с наличием «нулевых» генотипов по генам *GSTM1* и *GSTT1* отсутствует ферментативная активность соответствующих трансфераз, задействованных во второй фазе детоксикации. Однако с учетом того, что в этой фазе биотрансформации участвует более 200 ферментных систем, которые в определенной степени взаимозаменяют друг друга, можно предположить, что отсутствие ферментов, кодируемых *GSTM1* и *GSTT1*, компенсируется другими системами.

Не было также обнаружено статистически достоверных различий по частотам генотипов *VNTR* между лицами с наличием гипертензии и отсутствием её ни среди больных антракосиликозом, ни по сравнению с контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе профессиональных заболеваний лёгких у шахтёров-угольщиков большую роль играют условия труда и стаж работы во вредных условиях. Кроме того, определённый вклад в развитие профессиональной патологии вносят и эндогенные факторы, в частности генетический статус организма. Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы:

1. Эндогенными факторами риска развития ХПБ у шахтёров-угольщиков юга Кузбасса является наличие маркёров *EsD 1-2*, *AcPbb*. Генотип *GC 1-2*

имеет положительную ассоциативную связь с этим заболеванием.

2. Эндогенными факторами резистентности к ХПБ является наличие генотипов *GC 1-1*, *EsD 1-1*, *AcP bc*.

3. В старшей возрастной группе больных лиц в большинстве случаев наблюдается пониженная частота генотипов риска и повышенная частота генотипов резистентности. Это может указывать на естественный профессиональный отбор по чувствительности к воздействию неблагоприятных факторов при подземной добыче угля. Обладатели генотипов риска быстрее выбывают с производства вследствие развития у них профессионального заболевания, а в старшей возрастной группе накапливаются генотипы резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейр Б. Анализ генетических данных. — М.: Мир, 1995. — 400 с.
2. Генофонд и геногеография народонаселения. Т.1. Генофонд населения России и сопредельных стран / под ред. Ю.Г. Рычкова. — СПб.: Наука, 2000. — 611 с.
3. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность. — М.: Медицина, 2002. — 392 с.
4. Манниатис Т., Фрич Э., Сэмбук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
5. Прокоп О., Гелер В. Группы крови человека: пер. с нем. — М.: Медицина, 1991. — 511 с.
6. Пузырёв В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. — Томск: Печатная мануфактура, 2007. — 320 с.
7. Хронический бронхит. — Режим доступа: <http://mshealthy.com.ua/disease-art-hron-bronhitis.htm>.
8. Endothelial nitric synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency / A. Novoradovsky [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1999. — Vol. 20. — P. 441 — 447.
9. Polymorphisms at the glutathione-S-transferase *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* loci: risk of ovarian cancer by histological subtype / A.B. Spurdle [et al.] // Carcinogenesis. — 2001. — Vol. 22. — P. 67 — 72.
10. Pearce N. What does the odds ratio estimate in case-control study? // Int. J. Epidemiol. — 1993. — Vol. 26, N 6. — P. 1189 — 1192.

Сведения об авторах

Захаренков Василий Васильевич — доктор медицинских наук, академик РАЕН, директор Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН

Гафаров Николай Исмаилович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории популяционной генетики Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел.: 8 (3843) 79-66-05; e-mail: genlab_nk@mail.ru)

Панев Николай Иванович – кандидат медицинских наук, руководитель отдела медицины труда Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН

Кучер Аксана Николаевна – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН

Фрейдин Максим Борисович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН

Рудко Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, главный врач генетической клиники Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН

Ядыкина Татьяна Константиновна – научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН

Казицкая Анастасия Сергеевна – биолог лаборатории популяционной генетики Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН

О.И. Кряжева, Е.П. Мацеха, Г.И. Бишарова

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ЗА ПЕРИОД 1996–2010 гг. И ПРОГНОЗ НА ПЕРИОД ДО 2014 ГОДА

Читинский филиал Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского
отделения РАМН (Чита)

Проведен анализ заболеваемости детей Забайкальского края в возрасте 0–14 лет злокачественными новообразованиями за период 1996–2010 гг. Основой для проведения исследования явился региональный регистр злокачественных новообразований. Изучена многолетняя динамика заболеваемости ЗН в различных возрастно-половых группах. С помощью полученных частотных характеристик смоделирован прогноз заболеваемости детей злокачественными новообразованиями на период до 2014 года.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, дети

TREND OF MORBIDITY OF MALIGNANT TUMORS IN CHILDREN LIVING IN TRANSBAIKALIA REGION FROM 1996 TO 2010 YEARS AND PROGNOSIS OF MORBIDITY ON PERIOD TILL 2014 YEAR

O.I. Kryazheva, E.P. Matsekha, G.I. Bisharova

Chita Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Chita

The publication presents to analysis of morbidity of malignant tumors in children at the age of 0–14 years living in Transbaikalia region from 1996 to 2010 years. The data about patients were congregated in regional cancer register. Cancer morbidity in children of region has been assessed among different subcohorts. Using medical statistic data received from cancer register the prognosis for morbidity of malignant tumors among children of region till 2014 year was modeled.

Key words: malignant tumors, morbidity, children

ВВЕДЕНИЕ

Повышенное внимание к онкологии, а в особенности к детской онкологии — это одна из характерных черт мирового здравоохранения на современном этапе, что связано с постоянной тенденцией роста онкологической заболеваемости во всем мире. Базой для разработки противораковых мероприятий являются статистические и эпидемиологические данные. Эпидемиологические исследования позволяют изучить заболеваемость и распространенность болезни на основании расчета соответствующих показателей, проследить за их динамикой в течение ряда лет. По объединенным данным крупнейших регистров Европы и Северной Америки показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей во всем мире медленно, но неуклонно растут. Наиболее это заметно для европейских стран, где ежегодный прирост заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями (ЗН) составляет 1,1 %, причем наиболее быстро растет заболеваемость саркомами мягких тканей (СМТ), а наиболее медленный рост отмечается для лейкозиев [10]. В различных странах мира заболеваемость детей 0–14 лет ЗН составляет чаще всего от 10 до 18 случаев на 100 тыс. детского населения [13]. В большинстве развитых стран это значение составляет 13–16 на 100 тыс. детского населения [8, 10, 11]. Повсеместно заболеваемость наиболее высока в

возрастной группе 0–4 года — 14–23 на 100 тыс. населения соответствующего возраста [8, 9, 12]. В России заболеваемость также наиболее высока в группе 0–4 года — 16,3 [7]. Стандартизованный (европейский стандарт) показатель детской (0–14 лет) заболеваемости ЗН в РФ составил в 2009 г. 12,9 на 100 000 детского населения. Прирост суммарной онкологической заболеваемости за 1999–2009 гг. составил 20,3 %, преимущественно из-за прироста опухолей центральной нервной системы (ОЦНС) и злокачественных лимфом, среднегодовой темп прироста — 1,31 % [3, 6, 7]. В последние 10–15 лет в России появились работы, подробно рассматривающие онкологическую заболеваемость детей [2, 4, 7]. Однако несмотря на попытки создания популяционного регистра, уровень заболеваемости ЗН в России достаточно низкий по сравнению с другими странами, что, по всей видимости, связано с недоучетом больных детей [1, 7]. По данным В.М. Мерабишвили с соавт., в ходе проведенного ими сбора информации удалось установить, что недоучет больных данной нозологией составил от 30 до 80 %, что свидетельствует о необходимости создания популяционного канцер-регистра [5].

Целью исследования явилось выявление динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей Забайкальского края и моделирование прогноза заболеваемости на период до 2014 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистическая информация предоставлена территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Забайкальскому краю (ЗК). В Забайкальском крае в 2010 г. численность детей в возрасте 0 — 14 лет составила 218641 человек. За период с 1996 по 2010 гг. она уменьшилась на 27 %. Доля детей в структуре населения ЗК сократилась с 24,51 % до 19,8 %.

В Регистр «Болезни крови, иммунной системы и онкологические заболевания у детей и подростков» ЗК, организованный в 2005 г., на 01.01.2011 г. было включено 409 больных детей от 0 до 15 лет со ЗН, проживающих и зарегистрированных на территории ЗК. Основные частотные показатели ЗН у детей и подростков рассчитывались, исходя из данных о численности детского населения региона и количества регистрируемых случаев заболевания/смерти детей и подростков со ЗН. С целью оценки качества накопления информации весь временной интервал наблюдения был разделен на три равных временных периода — 1996 — 2000 гг., 2001 — 2005 гг. и 2006 — 2010 гг. — все эти периоды использовались для оценки частотных характеристик злокачественных заболеваний у детей ЗК, а также для контроля качества сбора информации о детях со ЗН на разных этапах формирования детской онкологической службы в регионе.

Анализировались все случаи выявленных у детей ЗН, лечение которых проводилось в условиях детского отделения краевой детской клинической больницы, клиники онкогематологии Читинского филиала НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, и других ЛПУ края, а также все случаи, выявленные при анализе медицинской документации отдела медицинской статистики Министерства здравоохранения ЗК и краевого патологоанатомического бюро. Также учитывались все случаи ЗН у детей, которые не получали лечения в ЛПУ края, а сразу после установления диагноза были направлены или самостоятельно уехали лечиться в центральные клиники РФ.

Анализ первичных случаев заболеваний детей и подростков ЗК со ЗН был проведен ретроспективно за периоды 1996 — 2000 гг., 2001 — 2005 гг. и проспективно за период 2006 — 2010 гг. В процессе исследования изучались все доступные материалы о детях и подростках со ЗН: журнал учета больных и отказов в госпитализации (001/у), медицинская карта (003/у), статистическая карта выбывшего из стационара (066/у), медицинская карта амбулаторного больного (025/у), журнал регистрации амбулаторных больных (074/у), протокол патологоанатомического отделения (013/у), медицинская карта стационарного больного (027/у), контрольная карта диспансерного онконаблюдения (030/у), годовые отчеты заведующего отделением онкологии/гематологии КДКБ. Данные получались также из годовых и ежеквартальных отчетов руководителей районных больниц. Информация также собиралась в ЗАГСх (свидетельства о смерти). Для полного и достоверного сбора информации нами была разработана форма отчетности о больных со ЗН,

заболевшими в период с 1996 года и находящихся на момент подачи отчетной формы на учете в районах края. Такая же форма подавалась по умершим больным, имевшим в анамнезе диагноз ЗН, выставленный в исследуемый промежуток времени. Данная форма отчета подавалась ежегодно руководителями муниципальных управлений здравоохранения как обязательная часть годового отчета в министерство здравоохранения ЗК.

Из полученных данных видно, что наибольший процент от общего количества зарегистрированных детей со ЗН в нашем исследовании отмечается в группе 1996 — 2000 гг. — 146 детей, что составило 35,7 %. В других группах количество этих детей несколько меньше, что, вероятно, связано с уменьшением среднегодовой численности населения: 2001 — 2005 гг. — 125 детей (30,6 %); 2006 — 2010 гг. — 138 (33,7 %). Сравнительная оценка групп детского населения по изучаемым признакам и анализ динамики осуществлялись для возрастных интервалов 0 — 4 — 183 случая (44,7 %), 5 — 9 — 123 случая (30,1 %), 10 — 14 лет — 103 случая (25,2 %). Из общего количества заболевших — 232 мальчика и 177 девочек (соответственно, 56,7 % и 43,3 %). Соотношение мальчики : девочки = 1,3 : 1.

Классификация ЗН проводилась согласно Международной классификации болезней X пересмотра, Международной классификации онкологических заболеваний (МКБ-О) III пересмотра, Международной классификации злокачественных новообразований у детей III пересмотра (ICCC-3) [14]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Excel 2003 (Microsoft), программных пакетов SPSS-17, Statistica 8.0, Biostat. Показатели заболеваемости больных рассчитывались на 100 тыс. детей в год и стандартизировались по возрасту (европейский стандарт). Для сравнения заболеваемости в возрастно-половых группах применялся дисперсионный анализ (ANOVA). Линейный регрессивный анализ использовался для построения трендов и выявления тенденций изменения показателей. Анализ временных рядов — расчет среднего ежегодного темпа прироста. Методом корреляционного анализа проводилась статистическая оценка тенденций заболеваемости в многолетней динамике. Прогнозирование заболеваемости проводилось статистическим методом путем построения и анализа динамических рядов. Предварительно проводилась обработка динамических рядов методом ARIMA. По степени точности результатов прогноз проводился точечным методом. По периоду упреждения — среднесрочный прогноз — 3 года (2011 — 2013 гг.). Прогностическое моделирование проводилось в Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стандартизованная заболеваемость всеми ЗН у детей ЗК за 1996 — 2010 гг. составила $12,16 \pm 0,82$ (95% CI (confidence interval): 9,9 — 14,79). В ретроспективном периоде наблюдения 1996 — 2005 гг. средний показатель — $10,6 \pm 0,63$ (95% CI: 9,6 — 12,1), в проспективном — $15,28 \pm 1,27$

(95% CI: 13,68–18,33). Заболеваемость мальчиков была несколько выше, чем у девочек ($p > 0,05$) – $12,32 \pm 0,96$ (95% CI: 10,1–16,27), в ретроспективном периоде – $11,01 \pm 1,04$ (95% CI: 9,25–13,43), в проспективном – $14,96 \pm 1,46$ (95% CI: 12,89–18,19). У девочек средняя заболеваемость была за весь период – $10,29 \pm 0,99$ (95% CI: 7,89–13,12), в ретроспективной группе – $8,61 \pm 1,09$ (95% CI: 6,12–11,58), в проспективной – $13,66 \pm 0,95$ (95% CI: 12,44–16,39). Среднегодовой темп прироста заболеваемости ЗН у детей 0–14 лет составил за исследуемый промежуток времени 5,3 %, причем отмечался более выраженный рост среди девочек – 6,98 % по сравнению с 5,13 % у мальчиков.

Нами был проведен анализ заболеваемости детей 0–14 лет обоего пола основными группами ЗН за весь период регистрации 1996–2010 гг. и в зависимости от временного периода регистрации.

На рисунке 1 представлена динамика изменения стандартизованных (европейский стандарт) показателей заболеваемости гемобластозами (ГБ), экстракраниальными солидными опухолями (ЭКСО) и ОЦНС у детей ЗК. Наиболее высокий стандартизованный показатель заболеваемости за весь период регистрации отмечается для ГБ – 4,12 на 100 тыс. детского населения, на втором месте ЭКСО – 3,45, ОЦНС занимают третье место – 2,6. ГБ, занимавшие первое ранговое место среди всех групп в ретроспективных периодах, опустились на третье место в проспективном периоде, уступив как ОЦНС, так и ЭКСО. Такая динамика заболеваемости ГБ отличается от картины по РФ в среднем, где уровень заболеваемости колебался за период 1999–2009 гг. от 4,8 до 5,55 с постоянным положительным трендом в динамике [7]. В то же время показатель заболеваемости других групп заболеваний увеличивался с каждым временным периодом. Так, заболеваемость ЭКСО в 1996–2000

гг. составила 2,83, в 2001–2005 гг. – 3,93, а в проспективном периоде достигла 5,92 на 100 тыс. детского населения, опередив ГБ и ОЦНС.

Среднероссийский показатель заболеваемости злокачественными ОЦНС составила 2,32 и 2,39 соответственно в ретроспективных периодах и значительно увеличилась в последнем временном периоде (4,82), опередив ГБ и уступая ЭКСО. Заболеваемость ОЦНС значительно превышает среднероссийскую в 2009 г. – 2,2 на 100 тыс. детского населения [7].

На рисунке 2 представлены результаты изучения временной динамики заболеваемости детей 0–14 лет ЗН путем анализа динамического ряда методом линейной регрессии, построенного на стандартизованных по европейскому стандарту годовых показателях заболеваемости детей. Для наглядного представления полученных результатов использовался полиномиальный тренд 2-й степени.

На представленном рисунке прослеживается положительный тренд, характеризующий рост заболеваемости за изучаемый период времени. Видно, что полиномиальный тренд со степенью свободы 2 имеет склонность к выраженному повышению, что отражает рост заболеваемости за изучаемый период времени. Коэффициент детерминации R^2 показывает, насколько точно соответствует вычисленное уравнение регрессии истинной тенденции динамического ряда. В данном случае при использовании аппроксимации (сглаживания) с помощью полинома 2-й степени $R^2 = 0,67$ или 67 %. Таким образом, вероятность истинности вычисленной тенденции роста заболеваемости за изученный период времени очень высока. Корреляционный анализ также показал статистически значимую тенденцию роста заболеваемости: $r = 0,82$; $p < 0,01$.

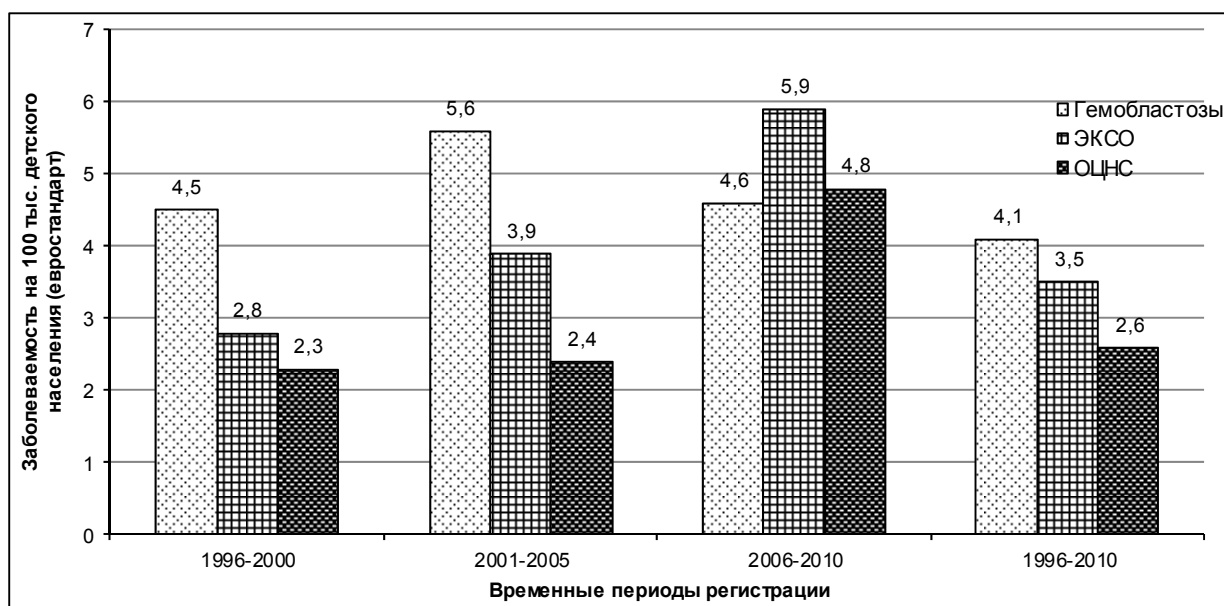


Рис. 1. Динамика изменений заболеваемости злокачественными новообразованиями детей 0–14 лет в различные периоды наблюдения.

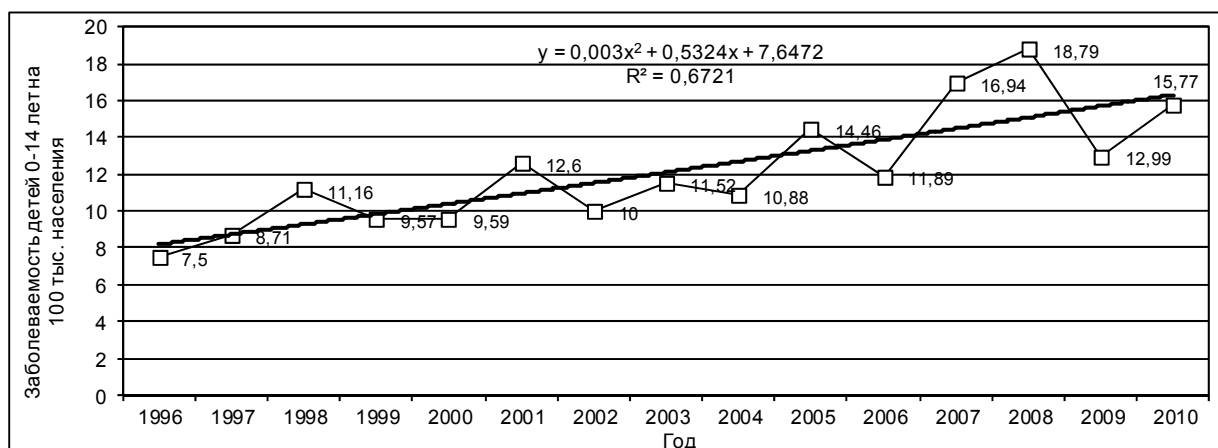


Рис. 2. Заболеваемость детей 0–14 лет за период 1996–2010 гг. (оба пола, стандартизованные показатели).

При анализе динамики заболеваемости ЗН детей различных возрастных групп мы получили схожую картину. Результаты анализа представлены на рисунках 3–5.

Во всех возрастных группах для обоих полов мы получили положительные тренды с коэффициентом детерминации $R^2 = 0,21 - 0,51$, причем во всех случаях положительность направленности

трендам придает рост заболеваемости в проспективном периоде, в то время как в ретроспективных периодах наблюдения отмечался умеренный рост показателей заболеваемости. Корреляционный анализ показал отсутствие достоверного роста заболеваемости во всех возрастных группах: 0–4 года – $r = 0,4, p > 0,05$; 5–9 лет – $r = 0,28, p > 0,05$; 10–14 лет – $r = 0,34, p > 0,05$.

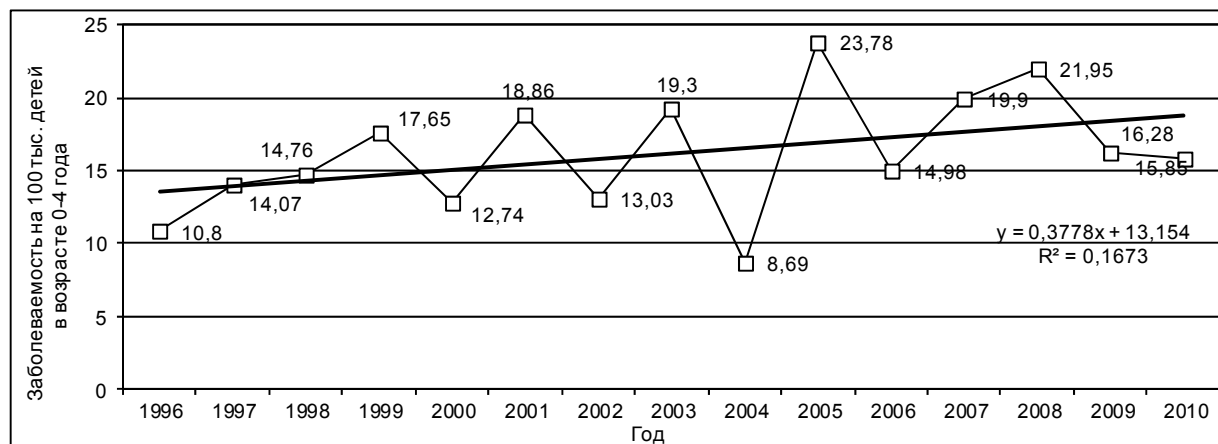


Рис. 3. Заболеваемость детей 0–4 года за период 1996–2010 гг. (оба пола).

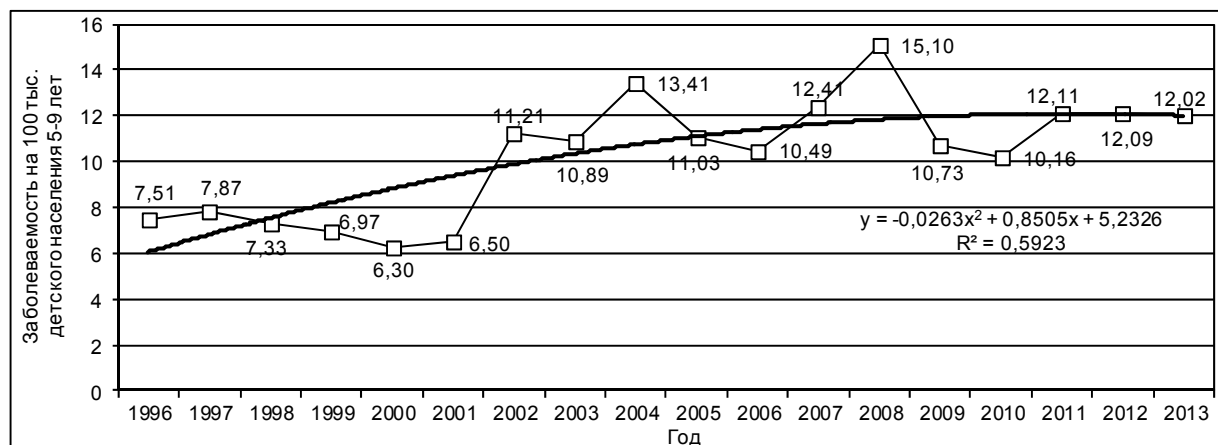


Рис. 4. Заболеваемость детей 5–9 лет за период 1996–2010 гг. (оба пола).

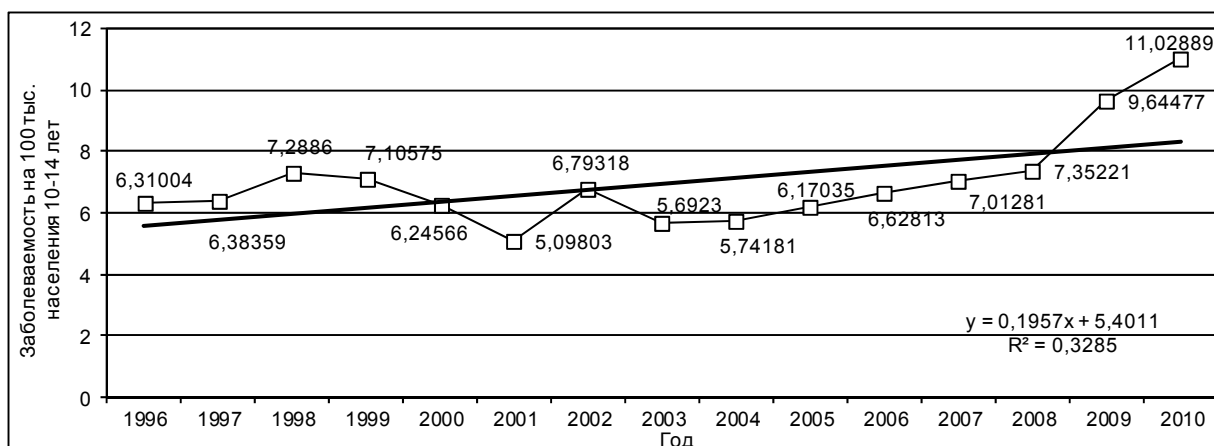


Рис. 5. Заболеваемость детей 10–14 лет за период 1996–2010 гг. (оба пола).

Одной из задач нашего исследования было изучение показателей заболеваемости детей 0–14 лет ЗН в динамике и прогнозирование заболеваемости на 2011–2013 гг.

Временные ряды строились на стандартизованных по европейскому стандарту годовых показателей заболеваемости детей и обработанных методом ARIMA — модель

авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего. Полиномиальный тренд 2-й степени использовался с целью повышения точности прогнозной модели.

На рисунке 6 представлен тренд заболеваемости с прогнозом на ближайшие три года у детей ЗК при всех ЗН. Статистический прогноз в динамике показал, что наблюдается тенденция к повышению

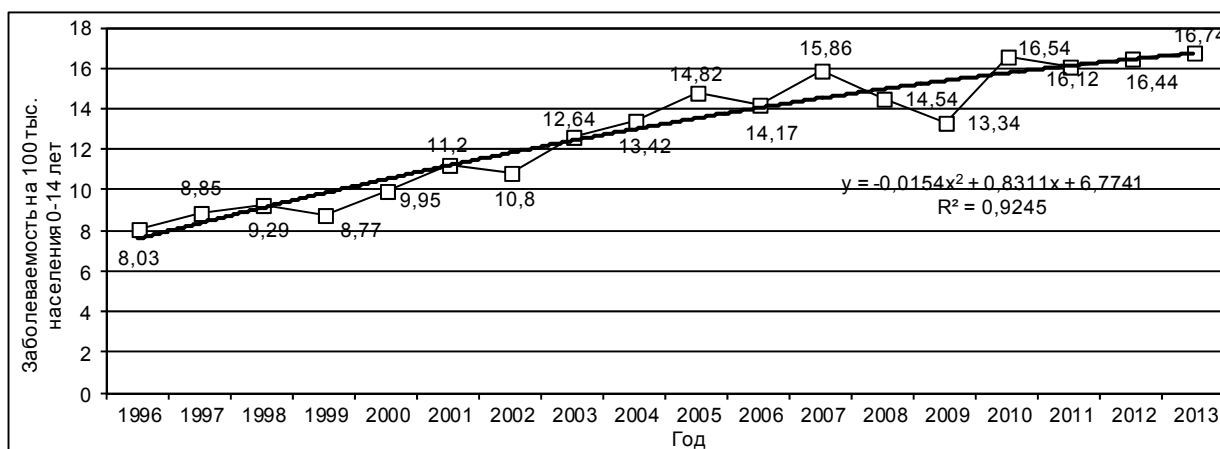


Рис. 6. Прогноз заболеваемости детей 0–14 лет в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

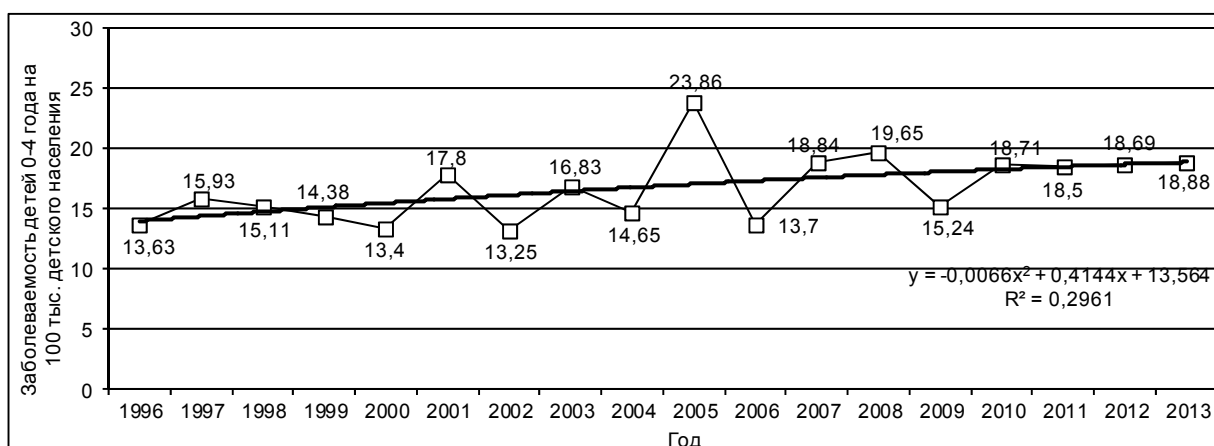


Рис. 7. Прогноз заболеваемости детей 0–4 года в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

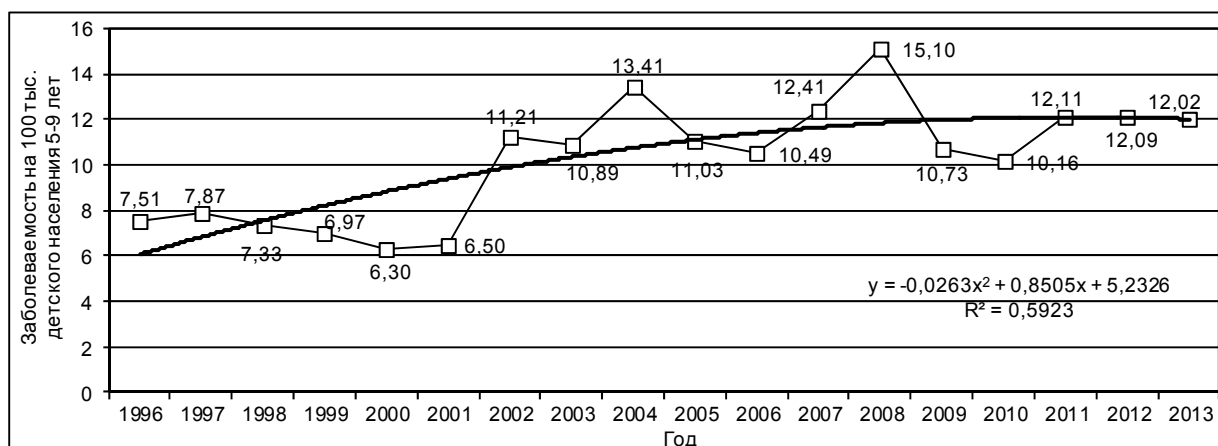


Рис. 8. Прогноз заболеваемости детей 5–9 лет в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

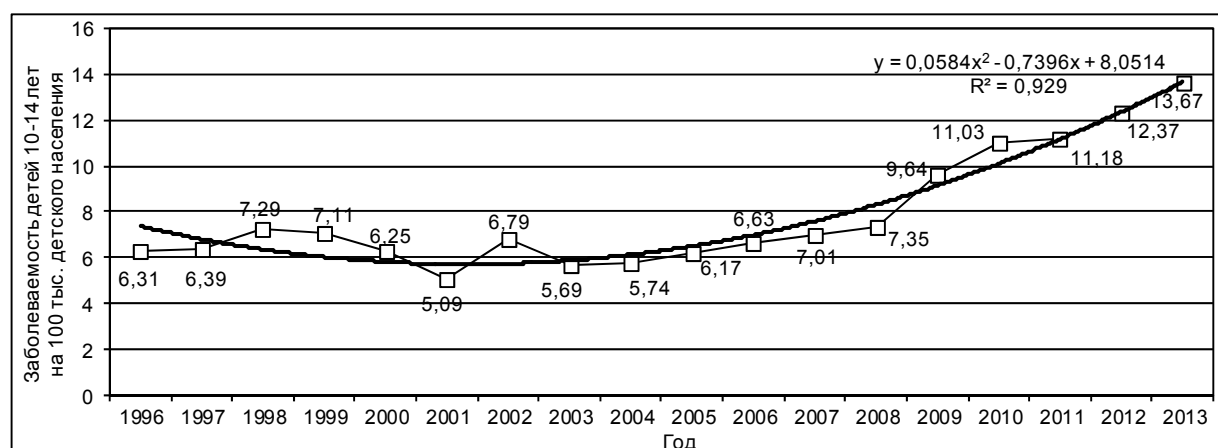


Рис. 9. Прогноз заболеваемости детей 10–14 лет в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

заболеваемости ЗН у детей 0–14 лет в ЗК. При использовании аппроксимации (сглаживания) с помощью полинома 2-й степени, $R^2 = 0,89$ или 89 %. Таким образом, полиномиальный тренд со степенью свободы 2 показывает, что в ближайшие три года можно ожидать значительного повышения показателей заболеваемости ЗН детей 0–14 лет обоих полов (рис. 6–9).

Прогноз заболеваемости ЗН у детей в зависимости от возрастных групп характеризуется различным прогнозом. Так, у детей младшей возрастной группы получен слабоположительный тренд с невысокой оценкой точности полученного уравнения линейной регрессии — $R^2 = 0,22$, т.е. точность прогноза можно оценить как невысокую. В средней возрастной группе тренд на период 2011–2013 гг. практически горизонтальный с достаточно высокой оценкой точности прогноза — $R^2 = 0,54$. Наиболее выраженный рост заболеваемости ЗН прогнозируется у детей старшей возрастной группы (10–14 лет). Тренд в этой группе резко положительный, с показателем $R^2 = 0,93$ (рис. 7–9). Таким образом, на основании полученных трендов по различным возрастным группам, можно сделать вывод о том, что рассчитанный прогноз существенного роста заболеваемости для всей группы детей 0–14 лет обусловлен про-

гнозируемым ростом заболеваемости в одной возрастной группе — 10–14 лет. По остальным возрастным группам анализ временных рядов не показывает существенного роста в ближайшие три года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных данных, можно заключить, что средний стандартизованный показатель заболеваемости ЗН у детей в ЗК составил 12,16 на 100 тыс. детского населения. Данный показатель выше среднероссийского — 11,1 за 1997–2009 гг. В ретроспективном периоде наблюдения 1996–2005 гг. средний показатель — 10,6, в проспективном — 15,28. Наиболее высокий среднегодовой стандартизованный показатель заболеваемости за весь период регистрации отмечается для ГБ — 4,12 на 100 тыс. детского населения, на втором месте ЭКСО — 3,45, ОЦНС занимают третье место — 2,6. Обращает на себя внимание снижение заболеваемости ГБ в проспективном периоде, в основном за счет лейкоми. Заболеваемость ЭКСО в проспективном периоде достигла 5,92 на 100 тыс. детского населения, превысив среднегодовой показатель по РФ — 4,9. Заболеваемость злокачественными ОЦНС в последнем временном периоде составила 4,82,

опередив ГБ и уступая ЭКСО. Таким образом, заболеваемость ОЦНС в проспективном периоде более чем в два раза превысила среднегодовой показатель по РФ — 2,2.

В ближайшие три года можно ожидать значительного повышения показателей заболеваемости ЗН детей 0—14 лет обоих полов. Среднегодовой темп прироста заболеваемости ЗН у детей 0—14 лет составил за весь период регистрации 5,3 %, причем отмечался более выраженный рост среди девочек — 6,98 % по сравнению с 5,13 % у мальчиков. Среднегодовой темп прироста значительно выше этого показателя в РФ (1,31 %), а также в Европе и Северной Америке (0,6—1,1 % в год) [7, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Дурнов Л.А. Злокачественные новообразования детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни // Детская онкология. — 1994. — № 1. — С. 3—8.
2. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. — М.: Литера, 1997. — 400 с.
3. Заболеваемость и смертность детского населения Санкт-Петербурга от злокачественных новообразований / В.М. Мерабишвили, С.П. Попова, О.Т. Дятченко [и др.] // Вопр. онкологии. — 1997. — № 4. — С. 385—389.
4. Кику П.Ф. Эколого-гигиенические аспекты распространения онкологических заболеваний в Приморском крае // Гигиена и санитария. — 2007. — № 6. — С. 30—33.
5. Кряжева О.И., Мацеха Е.П., Бишарова Г.И. Медико-статистические характеристики злокачественных новообразований у детей Забайкальского края // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 6 (76), Ч. 1. — С. 209—215.
6. Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в детской популяции России: дескриптивный анализ заболеваемости // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 3. — С. 67—73.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. — 196 с.
8. Childhood cancer in Iceland 1981—2006 / T. Oskarsson, O.G. Jonsson, J.R. Kristinsson [et al.] // Laeknabladid. — 2010. — N 96 (1). — P. 21—26.
9. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer // Cancer Treat. Rev. — 2010. — N 36 (4). — P. 277—285.
10. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000—2004 / B. Lacour, A. Guyot-Goubin, S. Guissou, S. Bellec [et al.] // Eur. J. Cancer Prev. — 2010. — N 19 (3). — P. 173—181.
11. International classification of childhood cancer, third edition / E. Steliarova-Foucher, C. Stillier, B. Lacour, P. Kaatsch // Cancer. — 2005. — N 103. — P. 1457—1467.
12. International incidence of childhood cancer / D.M. Parkin, E. Kramárová, G.J. Draper [et al.] // IARC Scientific Publication No. 144. — Lyon: IARC, 1998.
13. Trends in childhood cancer incidence and mortality in urban Shanghai, 1973—2005 / P.P. Bao, Y. Zheng, K. Gu [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. — 2010. — N 54 (7). — P. 1009—1013.
14. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983—2006 / P.D. Baade, D.R. Youlten, P.C. Valery [et al.] // Br. J. Cancer. — 2010. — N 102 (3). — P. 620—626.

Сведения об авторах

Кряжева Оксана Ивановна — врач детский онколог Читинского филиала Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 41-48-76)

Мацеха Евгений Петрович — кандидат медицинских наук, врач детский онколог Читинского филиала Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 41-48-76)

Бишарова Галина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, директор Читинского филиала Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 41-48-76)

**В.С. Рукавишников, В.А. Панков, М.В. Кулешова, Д.В. Русанова, Н.В. Картапольцева,
Н.Г. Судакова, Е.В. Катаманова, Г.М. Бодиенкова, А.В. Лизарев, В.В. Кожевников,
Т.Л. Вершинина, С.А. Потылицына**

ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОЧИХ АВИАСТРОИТЕЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)

В статье обсуждаются материалы многолетних исследований среди работающих в авиастроительной промышленности — как больных с профессиональными заболеваниями, так и практически здоровых. Обосновано применение метода биологической обратной связи для профилактики вибрационной болезни. Представлены предварительные результаты экспериментальных исследований, проведенных на животных.

Ключевые слова: работники авиастроительной промышленности, локальная вибрация, шум, вибрационная болезнь, нейросенсорная тугоухость, экспериментальные исследования

RESULTS AND PERSPECTIVES OF STUDYING THE OCCUPATIONAL DISEASES IN WORKERS OF AIRCRAFT INDUSTRY IN EAST SIBERIA

**V.S. Rukavishnikov, V.A. Pankov, M.V. Kuleshova, D.V. Rusanova, N.V. Kartapolitseva,
N.G. Sudakova, E.V. Katamanova, G.M. Bodienkova, A.V. Lizarev, V.V. Kozhevnikov,
T.L. Vershinina, S.A. Potylitsina**

East-Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS, Irkutsk

The materials of the long-studies among the employees working in the aircraft industry, of both the patients with occupational diseases and the practically healthy persons are discussed in the paper. Using the method of the biological feedback for the vibration-induced disease prevention has been grounded. The preliminary results of the experimental studies using the animals are presented in this paper.

Key words: employees of aircraft industry, local vibration, noise, vibration-induced disease, neurosensoric dullness of hearing, experimental studies

На территории Восточной Сибири расположены крупнейшие предприятия различных отраслей промышленности, в том числе авиастроительной. Несмотря на то, что с внедрением новых технологий и нового оборудования значительно снизилось количество технологических операций с использованием ручных виброинструментов и уменьшилось число лиц, подвергающихся действию локальной вибрации и шума, условия труда рабочих виброопасных профессий по-прежнему относятся к 4 (опасному) классу за счет интенсивной локальной вибрации и шума [12]. По данным Роспотребнадзора, показатели профессиональной заболеваемости в авиастроительной промышленности в Иркутской области в последние годы составляли 10,5–16,4, в Республике Бурятия — 6,5–13,8 на 10 тыс. работающих [8, 9]. В структуре профессиональной заболеваемости лидирующие места по-прежнему занимают заболевания от воздействия физических факторов (локальная вибрация, шум). Очевидно, что существующие на современном этапе методы лечения и профилактики профессиональных заболеваний не обладают достаточной эффективностью.

МЕТОДИКА

Гигиенические и эпидемиологические исследования выполнены на авиастроительных предприятиях Восточной Сибири.

Углубленные медицинские исследования впервые выполнены в связанной выборке трехкратно в динамике с интервалом в 5 лет. Были обследованы группы больных вибрационной болезнью I и II степени и практически здоровых (группа сравнения) рабочих авиастроительного предприятия, занятых в производстве летательных аппаратов (сборщики-клепальщики, слесари-сборщики, слесари механосборочных работ) с использованием ручных механизированных и пневматических виброинструментов.

Экспериментальные исследования выполнялись на половозрелых крысах-самцах в шумовой камере, куда подавался «белый шум» интенсивностью 100 дБ. Были сформированы 4 группы опытных и 4 группы контрольных животных, наблюдения проводились после 15 дней (1-я группа), 1 месяца (2-я группа), 2 (3-я группа) и 4 месяцев (4-я группа) воздействия шума.

В работе использовался комплекс эпидемиологических, иммунологических, физиологических, клинических, психологических, экспериментальных и математико-статистических методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ профессиональной заболеваемости показал, что заболевания от воздействия локальной вибрации выявляются в последние годы у рабочих

с небольшим стажем работы (1–4 года) в 3,6 % случаев, у 17,9 % — при стаже работы 5–9 лет. Довольно высока доля лиц (60,7 % случаев), у которых в молодом возрасте (до 39 лет) впервые выявлено профзаболевание, и только 3–4 % больных с первично установленным диагнозом были в возрасте более 50 лет. В то же время более чем у 90 % больных с профессиональными заболеваниями, состоящих на учете, вибрационная болезнь зарегистрирована в выраженной форме — I–II степени, в 62 % случаев — нейросенсорная тугоухость умеренной и значительной степени. В 38 % случаев регистрируется одновременно 2 профессиональных заболевания — вибрационная болезнь и двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Результаты медицинского осмотра свидетельствуют об очень низком уровне состояния здоровья работников. Установлено, что практически здоровыми признано всего 18 % работников. У 43 % были впервые выявлены общие заболевания, из них у 21 % — болезни сердечно-сосудистой, у 17 % — мочеполовой, у 13 % — эндокринной, у 11 % — костно-мышечной, у 10 % — болезни кроветворной системы. У каждого обследованного в среднем имеется три заболевания.

Результаты углубленного медицинского обследования (в динамике за 10 лет) работающих в агрегатно-сборочных производствах в контакте с локальной вибрацией и шумом показали, что с увеличением стажевой дозы вибрации и шума наблюдается изменение типа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) от организованного к дезорганизованному и десинхронному, что проявляется в смене доминирующей активности от альфа-активности к медленноволновой или полиритмичной, снижении амплитуды ЭЭГ от высокой и умеренной к низкоамплитудной. Отмечается нарастание от легких до умеренных, затем — выраженных диффузных изменений, часто с очагом патологической активности, а также нарастание признаков дисфункции верхнестебельных структур [15]. Кроме этого, динамика биоэлектрической активности головного мозга характеризуется нарастанием нарушений корково-подкорковых взаимосвязей на дизэнцефальном уровне, появлением признаков дисфункции вегетативной регуляции церебрального уровня.

Все вышеуказанное характерно и для больных вибрационной болезнью, и для практически здоровых стажированных рабочих. Причем, среди больных указанные нарушения регистрировались в большинстве случаев уже при первичном обследовании, среди здоровых рабочих эти изменения достоверно чаще регистрируются при повторных обследованиях.

У больных с профессиональными заболеваниями — как с вибрационной болезнью, вегетативной полинейропатией, так и с нейросенсорной тугоухостью — установлены изменения в периферической нервной системе. Сравнительный анализ длиннотентных слуховых вызванных потенциалов (ДСВП) у больных вибрационной болезнью и прак-

тически здоровых рабочих показал, что у больных вибрационной болезнью отмечается достоверное увеличение латентностей и уменьшение амплитуд, изменение формы основных пиков слухового ответа, увеличение времени остаточного шума, что ведет к снижению скорости распространения возбуждения по афферентным проводящим путям и запаздыванию ответа на корково-подкорковом уровне и свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов центрального и периферического уровня [5].

Результаты электронейромиографического (ЭНМГ) обследования больных вибрационной болезнью и нейросенсорной тугоухостью (исследованы дистальные и проксимальные участки срединных и локтевых нервов на верхних конечностях, большеберцовый нерв на нижних конечностях) свидетельствуют о наличии патологических нарушений в функционировании периферических нервов. Так, отмечалось снижение амплитуды М-ответа, что свидетельствует об уменьшении количества функционирующих двигательных единиц в мышце; снижение скорости проведения импульса по проксимальному участку двигательных аксонов обследованных нервов, что отражает протекание демиелинизирующих процессов в периферических нервах; увеличивалось время резидуальной латентности, что указывает на изменение состояния концевых немиелинизированных волокон [10]. Перечисленные изменения носили более выраженный характер на верхних конечностях. Снижение амплитуды потенциала действия исследованных нервов и скорости проведения импульса по сенсорным волокнам, зарегистрированные при тестировании сенсорного компонента, характерны для аксонально-демиелинизирующего поражения нервных стволов. Более выраженные изменения наблюдались при исследовании сенсорного компонента на руках. Поражение исследованных нервов на ногах при отсутствии клинических симптомов следует расценить как латентную (субклиническую) полинейропатию.

Анализ соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) больных вибрационной болезнью и нейросенсорной тугоухостью в сравнении с группой здоровых рабочих показал достоверно более выраженные нарушения проведения импульса на периферическом уровне и постсинаптическую активацию дорсальных рогов спинного мозга у больных. При исследовании межпиковых интервалов выявлены нарушения проведения импульса в сегменте «плечевое сплетение — спинной мозг», по шейному отделу спинного мозга, от нижних отделов ствола до коры головного мозга [6]. Таким образом, у больных вибрационной болезнью и нейросенсорной тугоухостью наблюдается схожее нарушение проведения импульса на всем протяжении соматосенсорного пути — от периферического (на уровне волокон плечевого сплетения) до корковых отделов головного мозга.

Для подтверждения взаимообусловленности изменений, происходящих в центральной и пе-

риферической нервной системы, был проведен корреляционный анализ между показателями указанных систем. Выявленные связи между ЭЭГ- и ЭНМГ-показателями свидетельствуют о том, что изменения, происходящие в центральной и периферической нервных системах, взаимообусловлены, то есть задействован весь нейросенсорный комплекс. Таким образом, вышеизложенное полностью подтверждает и дополняет концепцию сенсорного конфликта, разработанную в Институте [3].

Результаты исследования психоэмоционального статуса работающих в связной выборке в динамике свидетельствуют о том, что с увеличением стажевой дозы психоэмоциональное состояние обследованных не улучшается. Так, выявленные при первичном обследовании особенности психоэмоционального состояния (ипохондрическая сосредоточенность на состоянии здоровья, дизадаптация, тревожность, депрессивные тенденции, тревожно-мнительные черты), как выяснилось, носили не ситуационный характер, а характеризовались как «хроническое состояние» и у практически здоровых рабочих, и у больных с профессиональными заболеваниями [7, 13]. Для больных вибрационной болезнью и нейросенсорной тугоухостью характерно проявление склонности к психосоматическому варианту дизадаптации, крайней озабоченностью своим физическим состоянием, стремлением к сочувствию со стороны окружающих, появлению рентных установок. У больных с вегетативными полинейропатиями при повторном обследовании выявлена склонность к демонстрации разнообразных нетипичных физических жалоб соматических симптомов, использование которых позволяет им управлять другими. У лиц, имевших только признаки вибрационной болезни при первичном обследовании, а к моменту повторных обследований уже имеющих диагноз вибрационная болезнь, отмечается появление тенденций к развитию невротических реакций, нарастание тревожно-мнительных черт личности.

Проведенные гормональные исследования среди работающих в динамике свидетельствуют об односторонности изменений содержания гормонов в сыворотке крови как у практически здоровых рабочих, так и у больных с профессиональными заболеваниями.

Ранее проведенные в исследования в когортах работающих при воздействии физических факторов позволили установить дозо-эффектную зависимость изменения показателей эндокринной системы от воздействующего физического фактора [11]. Однако данные исследования не были проведены в связной выборке, в связи с чем из группы обследованных рабочих была выделена группа больных, которые обследовались на содержание гормонов трижды с интервалом в 5 лет. Так, наблюдаются достоверно значимые изменения в содержании большинства гормонов, причем, если снижение гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ) было установлено во второй период, а в дальнейшем (к третьему пе-

риоду) их содержание оставалось примерно на том же уровне, то содержание гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4) постепенно нарастает, и к третьему периоду появляются достоверные различия с первым обследованием [14]. Выявленные изменения гормональных показателей свидетельствуют о напряженном состоянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного звеньев нейрогуморальной системы, причем в большей степени первого.

Таким образом, с увеличением стажа, а следовательно, и дозы фактора, нейро-эндокринная система переходит на «новый» уровень, характеризующийся экономичностью функционирования. На этом «новом» уровне функционирования нейроэндокринная система находится в стабильном состоянии, и выявленные изменения гормональных показателей, возможно, следует рассматривать не как одну из стадий предпатологии или патологии, а как адаптивно-защитную реакцию организма, направленную на сохранение целостности гомеостаза. В этой связи было бы уместным говорить о «гироскопическом эффекте», когда увеличивающаяся доза действующего фактора усиливает устойчивость к его патогенному действию. Указанное свидетельствует, что с позиций стрессового воздействия состояние организма обследованных соответствует стадии резистентности.

Анализ результатов иммунологического обследования показал, что у больных вибрационной болезнью по сравнению с практически здоровыми рабочими, наблюдается снижение абсолютного содержания всех субпопуляций лимфоцитов, отмечается изменение функциональной активности клеток с хелперной активностью при I степени вибрационной болезни и клеток с супрессорной активностью при I и, особенно, II степени [1]. Данные изменения свидетельствуют о нарушении оптимальных клеточных взаимодействий. Оценка показателей гуморального иммунитета свидетельствует о напряжении в гуморальном звене иммунитета (снижение сывороточного IgM и повышение значений IgG).

Выявленное состояние иммуносупрессии, несостоятельность функционирования иммунокомпетентных клеток может предрасполагать к развитию аутоиммунной патологии. Ранее нами было показано, что более чем у половины обследованных больных выявлена гиперчувствительность организма к антигенам из хрящевой ткани. В последние годы у работающих с виброинструментом обнаружены антитела к антигенам из нервной ткани. Так, у практически здоровых рабочих со стажем до 2 лет аутоантитела к энцефалитогенному протеину определены в 20 % случаев, у высокостажированных рабочих и больных вегетативной полинейропатией — более чем в половине случаев. Также определялись антитела к мозгоспецифическому белку S-100, что может служить одним из донозологических диагностических критериев развития патологических процессов в нервной ткани, а в последующем — и тяжести течения процесса.

У больных вибрационной болезнью установлено достоверное снижение числа нейтрофилов при одновременном снижении поглотительной активности фагоцитов. Снижение данных показателей при отсутствии компенсаторного увеличения абсолютного содержания нейтрофилов в периферической крови привело к снижению фагоцитарной активности крови — показателя, ответственного за выведение из организма аутокомплексов (табл. 1).

С помощью дискриминантного анализа (было проанализировано 158 показателей) выделены наиболее информативные для дифференциальной диагностики заболеваний от воздействия физических факторов (локальной вибрации и шума) и соматической патологии (полинейропатии и нейросенсорной тугоухости непрофессионального генеза).

Наиболее информативными показателями при диагностике вибрационной болезни были: показатель альгезиметрии на 2-й фаланге 2-го пальца правой руки, амплитуда сенсорного ответа большеберцового нерва, амплитуда сенсорного ответа локтевого нерва, моторная скорость на участке «запястье — локоть локтевого нерва», сенсорная

скорость большеберцового нерва [4]. Наиболее информативными показателями при диагностике нейросенсорной тугоухости профессионального и непрофессионального генеза были: показатель альгезиметрии на 2-й фаланге 2-го пальца правой руки, моторная скорость в дистальном отделе большеберцового нерва, показатель латентности в правых височных отведениях, показатель амплитуды в левых височных отведениях ДСВП, показатель ССВП.

Проблема формирования профессиональной патологии достаточно хорошо изучена в теоретическом и экспериментальном плане. Однако исследований, касающихся механизмов реализации сенсорного конфликта, за исключением описания отдельных систем, до настоящего времени не проводилось.

Экспериментальными исследованиями на животных установлено, что при воздействии шума наибольшие изменения на ЭЭГ возникают уже после 15-дневного воздействия, сохраняются после 1 и 2 месяцев воздействия. Через 4 месяца воздействия наблюдается диффузное перераспределение биоэлектрической активности в сторону увеличе-

Таблица 1
Результаты сравнения средних величин фагоцитирующих клеток у практически здоровых рабочих, контактирующих с локальной вибрацией и больных вибрационной болезнью ($M \pm SD$)

Показатели	Группа сравнения ($n = 29$)	ВБ I степени ($n = 28$)	ВБ II степени ($n = 29$)
Фагоцитарное число, %	49,43 $\pm$ 9,78	34,14 $\pm$ 12,94*	43,34 $\pm$ 18,63
Фагоцитарное число, $10^9/\text{л}$	1,74 $\pm$ 0,61	1,24 $\pm$ 0,98*	1,31 $\pm$ 0,67
Фагоцитарный индекс, ед.	4,47 $\pm$ 1,43	3,05 $\pm$ 0,95*	2,96 $\pm$ 0,93
Фагоцитарная активность крови, усл. ед.	7,94 $\pm$ 4,37	3,27 $\pm$ 2,47*	4,02 $\pm$ 3,26

Примечание: * — различия между группой больных вибрационной болезнью I степени (ВБ I степени) и группой больных вибрационной болезнью II степени (ВБ II степени) достоверны ($p < 0,001$)

Таблица 2
Данные электронейромиографического обследования лабораторных животных после воздействия шума

Группа	Электронейромиографические показатели		
	Длительность М-ответа (мс)	Амплитуда М-ответа (мВ)	Латентный период (мс)
Воздействие шума в течение 15 дней			
Опытная группа 1	4,03 $\pm$ 0,60	4,24 $\pm$ 0,33	1,80 $\pm$ 0,29
Контрольная группа	4,62 $\pm$ 0,62	4,24 $\pm$ 1,55	1,72 $\pm$ 0,25
Воздействие шума в течение 1 месяца			
Опытная группа 2	3,11 $\pm$ 0,40	2,50 $\pm$ 0,40** ^{1/2}	2,45 $\pm$ 0,45*
Контрольная группа	4,62 $\pm$ 0,62	4,24 $\pm$ 1,55	1,72 $\pm$ 0,25*
Воздействие шума в течение 2 месяцев			
Опытная группа 3	3,63 $\pm$ 0,45	1,89 $\pm$ 0,37***, ... ^{1/3}	2,27 $\pm$ 0,25**
Контрольная группа	3,15 $\pm$ 0,53	3,43 $\pm$ 0,34***	1,62 $\pm$ 0,19**
Воздействие шума в течение 4 месяцев			
Опытная группа 4	3,53 $\pm$ 0,38	2,56 $\pm$ 0,38** ^{1/4}	2,23 $\pm$ 0,28**
Контрольная группа	3,15 $\pm$ 0,53	3,43 $\pm$ 0,34***	1,62 $\pm$ 0,19**

Примечание: статистически достоверные различия между показателями опытной и контрольной групп * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$; статистически достоверные различия между показателями опытных групп •• — при $p < 0,01$; ••• — при $p < 0,001$; цифрами обозначены номера сравниваемых опытных групп.

Таблица 3

Латентность пика вызванных потенциалов соматосенсорной зоны коры экспериментальных животных

Показатель	Длительность воздействия шума			
	15 дней		1 месяц	
	опытная группа 1	контроль	опытная группа 2	контроль
Латентность пика, мс	16,65 ± 1,07*	11,48 ± 0,69*	15,92 ± 0,92**	10,60 ± 0,38**

Примечание: статистически достоверные различия между показателями опытной и контрольной групп * – при $p < 0,01$; ** – при $p < 0,001$.

ния медленноволновой активности тета-диапазона с одновременным нарастанием быстрых волн альфа- и бета-диапазона, что, вероятно, связано с вовлечением в патологический процесс верхнестебловых структур и заинтересованности нижних отделов ствола головного мозга.

ЭНМГ-исследования показали отсутствие изменений после воздействия шума в течение 15 дней, в то же время в последующие периоды эксперимента регистрировались возрастание времени латентного периода и снижение амплитуды мышечного ответа. Полученные изменения можно интерпретировать как демиелинизирующие и аксонально-демиелинизирующие (табл. 2).

Регистрация вызванных потенциалов соматосенсорной зоны коры головного мозга показала возрастание латентности коркового компонента уже у животных, подвергавшихся воздействию шума в течение 15 дней (табл. 3).

Изучение иммунной системы животных показало изменение сывороточной концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , ФНО- α , IL-10) и их взаимосвязи (рис. 1). Установлено повышение концентрации эндогенного белка S-100B в сыворотке крови, что возможно вследствие структурно-функциональных повреждений, прежде всего, глиальных клеток мозга и повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (рис. 2).

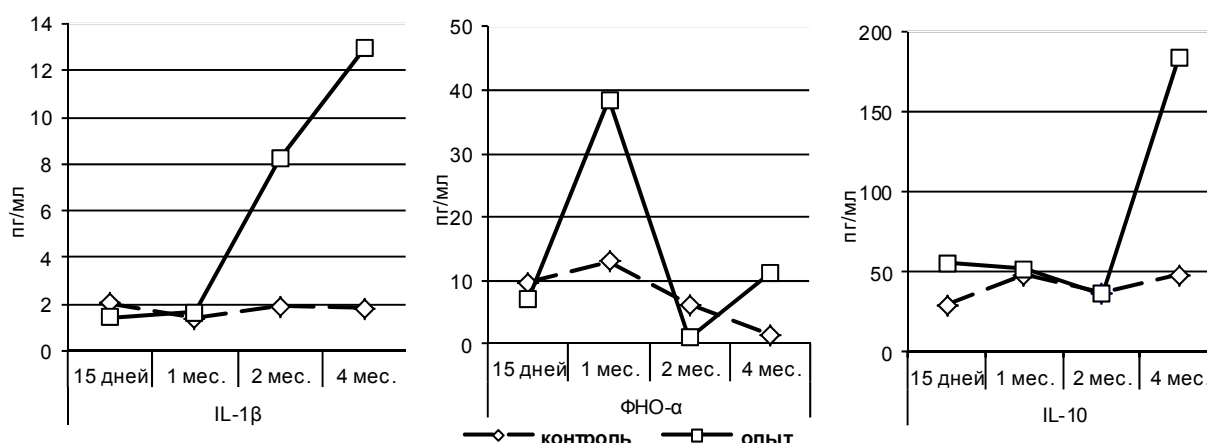


Рис. 1. Динамика изменений про- и противовоспалительных цитокинов при воздействии шума на экспериментальных животных.

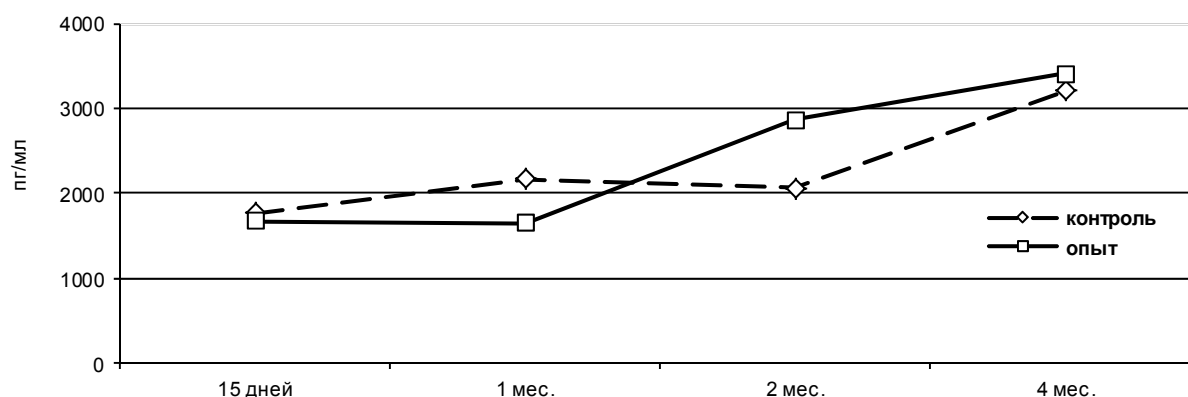


Рис. 2. Изменение концентрации эндогенного белка S-100B в сыворотке крови экспериментальных животных при воздействии шума.

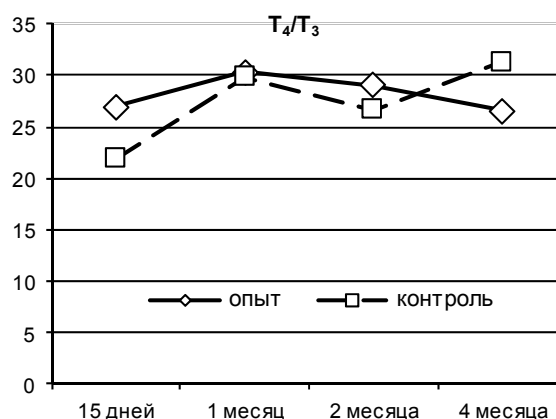
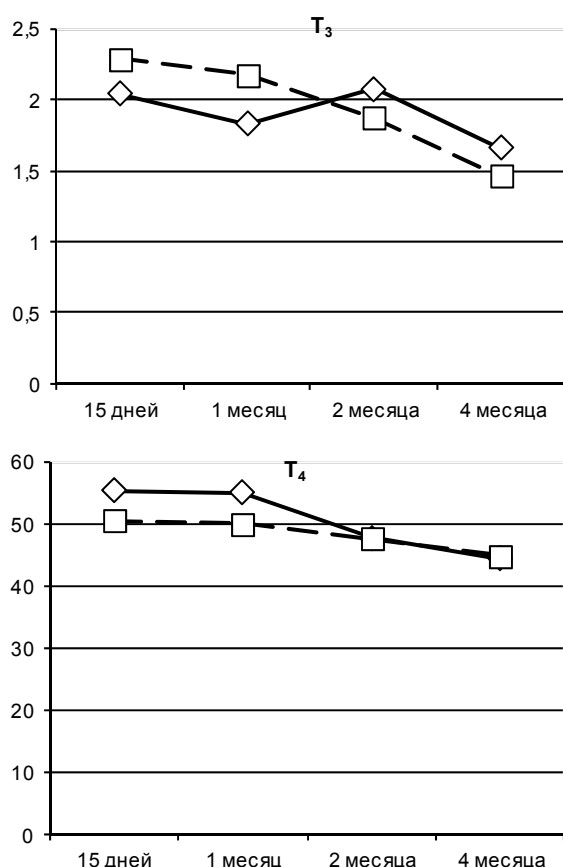


Рис. 3. Динамика изменений гормональных показателей у экспериментальных животных при хроническом воздействии шума.

Изучение состояния гормональной системы животных показало достоверное снижение трийодтиронина, незначительное увеличение тироксина и значительное повышение индекса тканевого превращения тироксина через 15 и 30 дней воздействия (рис. 3).

В более поздние сроки воздействия шумом (через 2 и 4 месяца) наблюдалось значительное снижение уровня тиреоидных гормонов, в то время как индекс тканевого превращения тироксина возвращался к исходному уровню. Возможно, в данном случае мы наблюдаем те же процессы, что и в исследованиях на людях, т.е. энергетический обмен переходит на более экономный уровень.

Результаты исследования поведенческой активности животных показали, что хроническое воздействие шума приводит к снижению общей двигательной активности, повышению тревожности, снижению эмоциональной активности животных, причем изменение большинства реакций постоянно нарастает к концу второго месяца и сохраняется в дальнейшем.

Очевидно, что необходимо пересмотреть подходы к вторичной профилактике и лечению профессиональных заболеваний. Профилактика в первую очередь должна быть направлена на создание условий, препятствующих формированию патологических систем, снижение медленноволновой активности, угасание патологического очага и способов его «разблокирования».

В связи с этим представляют интерес выполняемые в настоящее время в Ангарском филиале ВСНЦ ЭЧ СО РАМН экспериментальные исследования по оценке состояния основных функциональных систем организма в связи с происходящими морфологическими изменениями в органах и тканях у животных при воздействии шума и вибрации.

В наших исследованиях наряду с общепринятым лечением в группе больных вибрационной болезнью был применен температурно-миографический тренинг, который показал перспективность и эффективность его использования (был признан успешным у 76,7 % пациентов) [2].

После проведения тренинга снижается индекс медленноволновой активности, значительно повышается альфа-активность и наблюдается нормализация ее топической расположенности, регистрируется тенденция к нормализации латентности слухового вызванного потенциала, снижение латентного периода компонента, отражающего проведение на уровне шейного отдела спинного мозга, и компонентов, характеризующих время проведения импульса по центральным афферентным структурам — на уровне таламических ядер и коркового представительства соматосенсорной зоны, возрастает до значений нормы ранее сниженная скорость проведения импульса по сенсорным и моторным аксонам нервов на верхних и нижних конечностях, увеличивается амплитуда потенциала действия нервного ствола, порог болевой и вибра-

ционной чувствительности в дистальных отделах на верхних и нижних конечностях, наблюдается снижение уровней реактивной и личностной тревожности, повышение уровня стрессоустойчивости.

Полученные результаты подтверждают, что метод биологической обратной связи может являться эффективной, немедикаментозной, патогенетически оправданной терапией, применимой во многих областях, в том числе и для профилактики профессиональных заболеваний у работающих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 3 (49). — С. 72—77.
2. Возможности биоуправления при лечении больных с вибрационной болезнью / В.С. Рукавишников, Н.Г. Судакова, Д.В. Русанова, Д.Ж. Нурбаева // Известия Самарского научного центра РАН. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 1875—1879.
3. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме формирования сенсорного конфликта при воздействии шума и вибрации в условиях производства / В.С. Рукавишников, В.А. Панков, М.В. Кулешова [и др.] // Мед. труда и пром. экология. 2009. №1. С. 1-5.
4. Картапольцева Н.В. Дифференциальная диагностика полиневропатии вибрационного генеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 4. — С. 102—105.
5. Картапольцева Н.В., Катаманова Е.В. Характеристика длительнолатентных слуховых вызванных потенциалов при воздействии локальной вибрации и шума на организм работающих // Мед. труда и пром. экология. — 2009. — № 1. — С. 15—18.
6. Картапольцева Н.В., Катаманова Е.В., Русанова Д.В. Особенности поражения нервной системы при стрессовом воздействии физических факторов производственной среды // Мед. труда и пром. экология. — 2007. — № 6. — С. 43—47.
7. Кулешова М.В., Панков В.А. Характеристика психологических особенностей работающих в контакте с шумом (динамическое наблюдение) // Мед. труда и пром. экология. — 2009. — № 1. С. 18—24.
8. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Бурятия: Государственные доклады. — Улан-Удэ, 2006—2009.
9. О состоянии профессиональной заболеваемости в Иркутской области. — Иркутск, 2006—2010.
10. Определение функционального состояния периферической нервной системы у больных вибрационной болезнью и профессиональной нейро-сенсорной тугоухостью по показателям электронной миографии / В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман, Н.В. Картапольцева, Д.В. Русанова // Мед. труда и пром. экология. — 2008. — № 1. — С. 10—17.
11. Панков В.А., Дьякович М.П. Применение модельных исследований в задаче прогнозирования развития вибрационной болезни // Мед. труда и пром. экология. — 2003. — № 3. — С. 1—5.
12. Панков В.А., Кулешова М.В. Профессиональный риск у работающих в контакте с физическими факторами в основных отраслях промышленности Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 3. — С. 24—28.
13. Панков В.А., Кулешова М.В. Характеристика психологических особенностей работающих в контакте с локальной вибрацией (динамическое наблюдение) // Мед. труда и пром. экология. — 2008. — № 1. — С. 1—5.
14. Рукавишников В.С., Лизарев А.В. К обоснованию концепции «гироскопического» эффекта эндокринной системы при воздействии на организм физических факторов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 3. — С. 99—101.
15. Условия труда, состояние здоровья и профилактика заболеваемости у работающих в контакте с физическими факторами: учеб. пособие / В.А. Панков, В.С. Рукавишников, М.В. Кулешова, П.Н. Дружинина. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. — С. 34—41.

Сведения об авторах

Рукавишников Виктор Степанович — член-корр. РАМН, профессор, директор ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: rvs_2010@mail.ru)

Панков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медицины труда Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: pankov1212@mail.ru)

Кулешова Марина Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории медицины труда Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: mvk789@yandex.ru)

Русанова Дина Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинических исследований Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: imt@irmail.ru)

Картапольцева Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: knvspi@mail.ru)

Судакова Наталья Гавриловна — заведующая лабораторией функциональной диагностики клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: natas_2004@mail.ru)

Катаманова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: krisla08@rambler.ru)

Бодиенкова Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: imt@irmail.ru)

Лизарев Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: imt@irmail.ru)

Кожевников Валерий Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор кафедры, директор Бурятского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (670042, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а; тел.: 8 (312) 21-23-77; e-mail: itugutova@mail.ru)

Вершинина Татьяна Леонидовна — заведующая клиническим отделом Бурятского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: itugutova@mail.ru)

Потылицина Светлана Анатольевна — врач-профпатолог клинического отделения Бурятского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (e-mail: itugutova@mail.ru)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 619:616.419:616.441.64

Д.В. Гармаева, Л.С. Васильева, О.А. Макарова, Н.Г. Макарова

СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОИДНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ КРОВИ У СТРЕССИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ

ФГБОУ ВПО Иркутская государственная сельскохозяйственная академия (Иркутск)
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Гипотиреоз, вызванный введением мерказолила, приводит к уменьшению продукции тиреоидных гормонов, дестабилизации мембран и ускорению гибели эритроцитов, активации эритропоэза, развитию макроэритроцитоза в крови. Через 28 суток после отмены мерказолила резервы костного мозга истощаются, в крови нарастает микроэритроцитоз. Стресс у животных с гипотиреозом не изменяет состав эритроцитов крови и активность эритропоэза, но способствует сохранению костномозгового резерва эритроцитов и увеличивает уровень тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: гипотиреоз, стресс, эритроциты, эритропоэз

CONDITION OF THE ERYTHROID PART OF BLOOD SYSTEM AT STRESSED ANIMALS WITH HYPOTHYREOSIS

D.V. Garmayeva, L.S. Vasilyeva, O.A. Makarova, N.G. Makarova

*Irkutsk State Agricultural Academy, Irkutsk
Irkutsk State Medical University, Irkutsk*

Hypothyreosis, caused by introduction of mercazolil, leads to reduction of production of thyroid hormones, destabilization of membranes and acceleration of erythrocytes destruction, activation of erythropoiesis, development of macroerythrocytosis in blood. In 28 days after cancelling of mercazolil reserves of red bone marrow are exhausted, in blood microerythrocytosis accrues. The stress in animals with hypothyreosis does not change the composition of blood erythrocytes and activity of erythrocytopoiesis, but promotes preservation of a marrow reserve of erythrocytes and increases a level of thyroid hormones.

Key words: hypothyreosis, stress, erythrocytes, erythropoiesis

Эритроидное звено системы крови, обеспечивая кислородом энергетический обмен, является обязательным участником формирования метаболического статуса организма. С этих позиций нарушения в эритроидном звене системы крови могут усугублять клинические проявления гипотиреоза, снижающего основной обмен [2], а также могут оказывать влияние на реализацию стресс-реакции, требующей активации и перестройки метаболизма [4]. Вместе с тем на сегодняшний день сведений о состоянии эритроидного звена при гипотиреозе и стрессе в литературе крайне мало. Становится очевидной необходимость исследования этого аспекта гипотиреоидного состояния, что даст возможность расширить базу знаний об адаптивных возможностях организма при гипотиреозе и совершенствовать способы лечения этой патологии.

Цель исследования заключалась в выявлении нарушений в эритроидном звене системы крови в условиях экспериментального гипотиреоза у стрессированных и не стрессированных животных.

МЕТОДИКА

Исследования выполнялись с учётом этических требований к биомедицинским работам и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года. Исследования проводили в стандартных условиях вивария Иркутской государственной сельскохозяйственной академии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутского государственного медицинского университета на беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г в осенне-зимний период. Животные были доставлены из вивария Института биофизики г. Ангарска. Экспериментальный гипотиреоз моделировали введением перорально (с кормом) мерказолила в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 8 недель. Имобилизационный стресс моделировали однократной 6-часовой иммобилизацией на спине. В эксперименте использовано 42 крысы. Шесть из них оставались интактными. Остальные животные были разделены на 2 группы по 18 животных в каждой. Первая группа включала животных, которым моделировали гипотиреоз. Второй группе животных моделировали гипоти-

реоз, а затем (сразу после отмены мерказолила) — иммобилизационный стресс. Животных выводили из эксперимента методом декапитации. Материал для исследования брали на 2-е, 7-е и 28-е сутки после отмены мерказолила.

В периферической крови с помощью камеры Горяева подсчитывали число эритроцитов и определяли их осмотическую резистентность (ОРЭ) по методу А.А. Яновского [3]. Мазки крови и красного костного мозга (ККМ) окрашивали по Паппенгейму [3]. В мазках крови дифференцировали и подсчитывали % количество микроцитов (размер < 7 мкм), нормоцитов (7–8 мкм) и макроцитов (> 8 мкм) с последующим пересчетом на абсолютное количество в литре крови. В мазках костного мозга подсчитывали миелограмму (на 1000 клеток). Вычисляли индексы пролиферации (ИП) и созревания (ИС) клеток эритропоэза по формулам [1]:

$$\text{ИП} = [(\text{ПроЭр} \times 0 + \text{БН} \times 1 + \text{ПН} \times 2) / (\text{ПроЭр} + \text{БН} + \text{ПН})] \times \Sigma,$$

$$\text{ИС} = [(\text{ПН} \times 0 + \text{ОН} \times 1 + \text{Эр} \times 2) / (\text{ПН} + \text{ОН} + \text{Эр})] \times \Sigma,$$

где: ПроЭр — количество проэритробластов; БН — количество базофильных нормобластов; ПН — количество полихроматофильных нормобластов; ОН — количество оксифильных нормобластов; Эр — количество зрелых эритроцитов в костном мозге; Σ — сумма всех клеток эритроидного ряда.

Полученные данные обрабатывали статистически с определением типа распределения вариационных рядов, среднего арифметического, ошибки среднего, среднего квадратичного отклонения (Statistica v. 6.0). Достоверность различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гипотиреоз приводил к дестабилизации и потере пластичности мембран эритроцитов, снижая ОРЭ более чем в 2 раза во все сроки наблюдения. При этом возрастала масса красной пульпы селезенки (в 1,3 раза) и разрушение эритроцитов в ней (масса гемосидерина возросла в 2–3,9 раза). Несмотря на это, количество эритроцитов в периферической крови проявляло тенденцию к увеличению (табл. 1), что сопровождалось тенденцией к макроанизоцитозу на 2-е сутки после отмены мерказолила и развитием микроанизоцитоза к 28-м суткам. Эти данные косвенно указывают на стимуляцию эритропоэза, вероятно, продуктами распада эритроцитов.

При исследовании мазков красного костного мозга (ККМ) оказалось, что на 2-е сутки после отмены мерказолила в нем было увеличено в 1,4 раза депо зрелых эритроцитов за счет стимуляции их созревания (индекс созревания увеличен в 1,3 раза). При этом существенно уменьшилось количество проэритробластов (в 1,4 раза), полихроматофильных

Таблица 1

Показатели эритроидного звена и количества эритроцитов в периферической крови у стрессированных и не стрессированных животных с гипотиреозом.

Группа животных Показатели	Интактные	Гипотиреоз			Гипотиреоз + стресс		
Периферическая кровь, *10 ¹² /л							
ОРЭ	5,08 ± 0,41	2,4 ± 0,7 ¹	2,4 ± 0,35 ¹	2,5 ± 0,5 ¹	2,3 ± 0,2 ¹	4,2 ± 0,6 ²	3,03 ± 0,6 ¹
Эритроциты	5,33 ± 0,17	5,83 ± 0,37	6,47 ± 0,22	6,26 ± 0,13	6 ± 0,2	5,36 ± 0,34	6,3 ± 0,61
Нормоэритроциты	3,87 ± 0,05	4,06 ± 0,9	6,02 ± 0,3 ¹	4,46 ± 0,3	4,1 ± 0,01	4,07 ± 0,06	4,85 ± 0,009
Микроэритроциты	0,49 ± 0,006	0,62 ± 0,1 ¹	0,09 ± 0,05 ¹	1,04 ± 0,1 ¹	0,6 ± 0,006	0,4 ± 0,03	0,59 ± 0,007 ²
Макроэритроциты	0,93 ± 0,08	1,2 ± 0,3	0,27 ± 0,04 ¹	0,69 ± 0,2 ¹	1,36 ± 0,01 ¹	0,81 ± 0,07	0,9 ± 0,01 ²
Красная пульпа селезенки, граммы							
Масса селезенки	0,97 ± 0,11	0,94 ± 0,06	1,11 ± 0,007	1,22 ± 0,1 ¹	0,7 ± 0,08 ²	1,1 ± 0,1	0,98 ± 0,2 ²
Красная пульпа	0,74 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,92 ± 0,02 ¹	0,97 ± 0,03 ¹	0,5 ± 0,01 ^{1,2}	0,9 ± 0,02 ¹	0,8 ± 0,02
Гемосидерин	0,08 ± 0,01	0,28 ± 0,02 ¹	0,17 ± 0,02 ¹	0,31 ± 0,02 ¹	0,1 ± 0,01 ²	0,2 ± 0,01 ^{1,2}	0,2 ± 0,02 ^{1,2}
Красный костный мозг, из 1000 всех клеток							
Проэритробласты	24,67 ± 4,61	17,3 ± 2,56 ¹	20,2 ± 4,32	21,4 ± 2,89	8,6 ± 0,8 ¹	14,7 ± 2,4 ^{1,2}	29,8 ± 5,8 ²
Базоф. нормобласты	58,33 ± 8,66	62 ± 6,37	68,8 ± 3,22	65,4 ± 6,62	29,7 ± 4,5 ^{1,2}	83 ± 7,2 ^{1,2}	50,8 ± 4,5 ²
Полихром.нормобл	86,0 ± 11,91	46,3 ± 4,99 ¹	84,6 ± 7,19	150 ± 8,0 ¹	43,7 ± 5,6 ¹	128,5 ± 8,3 ^{1,2}	78,4 ± 5,7 ²
Оксиф. нормобласты	10,5 ± 2,31	3,5 ± 0,67 ¹	5,6 ± 2,54 ¹	7,2 ± 0,86 ¹	2 ± 1,1 ¹	11,5 ± 1,8 ²	10 ± 4,7 ²
Зрелые эритроциты	419,66 ± 41,80	582,5 ± 21,44 ¹	346 ± 21,92	182,2 ± 9,41 ¹	572,7 ± 16,9 ¹	402 ± 20,9	361,2 ± 51,2 ²
Индекс. пролиферации	83,6 ± 8,20	87,03 ± 2,52	72,3 ± 5,13	65,9 ± 1,7	93,5 ± 1,2	96,3 ± 3,4 ²	68,6 ± 5,4
Индекс. созревания	98,56 ± 7,57	131,5 ± 4,47 ¹	84,01 ± 4,16	46,5 ± 1,8 ^{1,2}	121,8 ± 3,1 ¹	96,09 ± 3,7	86,2 ± 0,9 ²

Примечания: ¹ — отличие от интактных животных при $p < 0,05$; ² — отличие от не стрессированных животных с гипотиреозом при $p < 0,05$.

(в 1,8 раз) и оксифильных эритробластов (в 3 раза). Эти данные свидетельствуют о подключении гетеробластического пути эритропоэза, что отразилось в тенденции к макроанизоцитозу в периферической крови. На 7-е сутки наблюдения индекс созревания снизился до его значения у интактных животных, нормализовалось количество проэритробластов и базофильных эритробластов, но осталось сниженным (в 1,9 раза) количество оксифильных эритробластов, а депо зрелых эритроцитов уменьшилось на 16 % по сравнению с интактными животными (табл. 1). К 28-м суткам депо зрелых эритроцитов уменьшилось еще больше — в 2,3 раза (по отношению к интактным животным) в связи со значительным снижением и пролиферации (в 1,3 раза), и созревания (в 2 раза) клеток эритрона, что сопровождалось накоплением полихроматофильных нормобластов, которых оказалось в 1,7 раза больше нормы.

Представленные данные свидетельствуют о существенном нарушении состояния эритроидного звена под влиянием гипотиреоза, вызванного мерказолилом, которые выражаются в резком снижении ОРЭ, дестабилизации мембран эритроцитов и ускорении их гибели, что вызывает компенсаторную активацию эритропоэза с подключением гетеробластического пути. Эта реакция проявляется тенденцией к макроэритроцитозу в периферической крови и способна обеспечить восполнение числа эритроцитов, но вскоре (через 7 суток после отмены мерказолила) компенсаторные резервы костного мозга снижаются, а затем (к 28-м суткам) истощаются, что отражается в нарастании микроэритроцитоза в периферической крови.

У стрессированных животных с гипотиреозом через 2 суток после отмены мерказолила и 6-часовой иммобилизации количество эритроцитов и ОРЭ остались на том же уровне, как у нестрессированных животных с гипотиреозом, но через 7 суток ОРЭ увеличилась до нормы. Вероятно, этому способствовало повышение продукции тиреоидных гормонов, индуцированное стрессом. При этом разрушение эритроцитов в селезенке (которое отражает масса гемосидерина) уменьшилось лишь кратковременно, а с 7-х суток до конца наблюдения вновь увеличилось. Состав эритроцитов крови у стрессированных животных с гипотиреозом отличался от такового у нестрессированных по 2 позициям: 1) развитие достаточно выраженного макроэритроцитоза через 2 суток после отмены мерказолила; 2) отсутствие микроэритроцитоза через 28 суток.

Предупреждение развития анемии у стрессированных животных достигалось стимуляцией эритропоэза (в том числе и гетеробластического)

в начальные сроки наблюдения, а в поздние сроки — сохранением высоких темпов созревания эритроцитов и более высокой ОРЭ. Об этом свидетельствуют следующие данные. Во-первых, через 2 суток после отмены мерказолила и 6-часовой иммобилизации в ККМ снижалось количество всех эритробластов (табл. 1), но ускорилась дифференцировка эритроцитов. Во-вторых, через 7 суток численность эритробластов полностью восстанавливалась и увеличивался индекс их пролиферации. В совокупности это давало возможность в начальные сроки наблюдения восстанавливать численность эритроцитов в периферической крови без ущерба для костномозгового депо зрелых эритроцитов. И, наконец, через 28 суток у стрессированных животных индекс созревания эритроцитов в ККМ был в 1,8 раза выше, чем у нестрессированных животных с гипотиреозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных данных следует, что у животных с гипотиреозом стресс не усугублял изменения в составе эритроцитов крови, способствовал меньшему снижению ОРЭ и стимулировал эритропоэз, но в отделенные сроки (через 28 суток) позитивные эффекты стресса уменьшались, тем не менее, костномозговой резерв эритроцитов не истощался и оставался вдвое больше, чем у нестрессированных животных с гипотиреозом.

Учитывая, что дефицит тиреоидных гормонов при гипотиреозе приводит, прежде всего, к нарушению энергетического обмена, а стресс-реакция стимулирует выброс гормонов надпочечников, мобилизирующих углеводный обмен, есть основание полагать, что позитивное действие стресса на состояние эритроидного звена системы крови связано с частичной компенсацией недостаточности гормональных влияний на энергетический обмен при гипотиреозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Л.С., Макарова О.А. Предупреждение глицином стресс-индуцированных нарушений эритропоэза и развития анемии // Сиб. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 20 — 23.
2. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови // АМН СССР. — М.: Медицина, 1983. — 240 с.
3. Кост Е.А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1975. — 382 с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.

Сведения об авторах

Гармаева Дэнсэма Владимировна — кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, физиологии и патологической физиологии животных Иркутской государственной сельскохозяйственной академии (664038, г. Иркутск, п. Молодежный; тел.: 8 (924) 706-42-87)

Васильева Людмила Сергеевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

Макарова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гистологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

Макарова Надежда Георгиевна — научный сотрудник Центра лабораторной диагностики Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

С.И. Колесников ¹, А.В. Машанов ², Б.Я. Власов ¹, Г.Г. Юшков ²**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ХЕЛАТНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ ЦИНКА**¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

Получены данные о выраженном токсическом действии этанола в среднесмертельной дозе DL_{50} (12 г/кг) на экспериментальных крыс. Токсическое действие проявилось в достоверном стимулировании процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты. При оценке результатов, полученных в ходе статистического анализа, было доказано, что новое хелатное соединение цинка (2,8,9-тригидроцинкатран) в протективной дозе 4 мг/кг в условиях острого отравления этанолом снижает тяжесть проявления окислительного стресса и нормализует показатели антиоксидантной системы.

Ключевые слова: 2,8,9-тригидроцинкатран, острое отравление этанолом, алкогольдегидрогеназа

OXIDATIVE STRESS AS A PATHOGENETIC LINK OF ACUTE ETHANOL POISONING AND ITS CORRECTION WITH CHELATE ZINC COMPOUNDSS.I. Kolesnikov ¹, A.V. Mashanov ², B.Ya. Vlasov ¹, G.G. Yushkov ²¹ Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk² Scientific Research Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy, Angarsk

The data on the expressed toxic effect of ethanol in dose DL_{50} (12 g/kg) on experimental rats were received. The toxic effect was expressed in significant stimulation of processes of lipid peroxidation against the background of antioxidant system suppression. While evaluating the results of statistic analysis it was proved, that new chelate zinc (2,8,9-trihydrozincatran) in the protective dose of 4 mg/kg under conditions of the acute ethanol poisoning reduces the severity of oxidative stress and normalizes indicators of antioxidant system.

Key words: 2,8,9-trihydrozincatran, acute ethanol poisoning, alcohol dehydrogenase

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России и некоторых других странах в конце XX — начале XXI вв. проблема острых отравлений этанолом (ООЭ) на фоне высокой степени алкоголизации населения, включая подростков, приобрела общегосударственный характер. Не случайно, по данным журнала «Lancet», среди двадцати самых опасных наркотиков этанол занимает «почетное» пятое место по убыванию опасности — сразу после героина, кокаина, барбитуратов и метадона [1].

В последние годы достигнуты известные успехи в исследовании патогенеза ООЭ. Однако по-прежнему высокая летальность предполагает дальнейший поиск путей решения данной проблемы, поскольку лечение ООЭ, как правило, проводится по общим принципам терапии отравлений без учета химической структуры спирта и возможности воздействовать на его детоксикацию в организме путем изменения активности этанолметаболизирующих ферментов. Практически единственным исключением являются препараты дисульфирама (тетурам, эспераль и др.), которые ингибируют ацетальдегиддегидрогеназу, но они применяются при лечении алкоголизма [2].

Вместе с тем в экспериментах на белых нелинейных крысах-самцах с пероральным введением этанола в среднесмертельной дозе было показано, что органическое соединение цинка 2,8,9-тригидроцинкатран (2,8,9-ТГЦА), ингибируя активность алкогольдегидрогеназы (АДГ), приводит к нор-

мализации ряда морфофункциональных показателей, что в итоге сопровождается повышением выживаемости экспериментальных животных [16]. Выбор указанного соединения был обусловлен тем обстоятельством, что цинк входит в состав активного центра молекулы АДГ, где он образует клешневидный комплекс с остатками двух молекул цистеина, гистидина, а через ионизированную форму этанола — с HA^+ [10]. Следует отметить, что в молекуле 2,8,9-ТГЦА атом цинка связывается четырьмя связями с атомом азота триэтанолamina и двумя анионами ацетата, т.е., как и в АДГ, образует хелатную (клешневидную) структуру.

Интерес к разработке методов ингибирования АДГ обусловлен в первую очередь тем обстоятельством, что если в физиологических условиях АДГ восстанавливает ацетальдегид до этанола, то при поступлении в организм даже незначительного количества алкоголя извне равновесие реакции сдвигается в сторону образования ацетальдегида [2]. Ацетальдегид, имеющий чрезвычайно активную карбонильную группу, вызывает самые разнообразные негативные метаболические расстройства, из которых важное место занимает дисбаланс системы «перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты» (ПОЛ — АОЗ) [18, 19]. Окислительные свойства ацетальдегида настолько хорошо выражены, что он широко применяется в экспериментальных исследованиях для моделирования окислительного стресса [4].

Учитывая фундаментальную роль системы ПОЛ — АОЗ в гомеостазе редокс-состояния целостного организма и в патогенезе экзо- и эндогенных интоксикаций [12], целью настоящей работы явилось изучение параметров системы ПОЛ — АОЗ в условиях ООЭ и при использовании 2,8,9-ТГЦА в качестве протективного фактора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 108 белых нелинейных крысах-самцах массой 180—220 г разведения лицензированного вивария, родоначальная популяция которых была приобретена в племенном хозяйстве «Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск). Пол животных позволил исключить влияние половых циклов на результаты исследований. На протяжении всего эксперимента крысы содержались в пластиковых клетках при естественном освещении со свободным доступом к сбалансированному брикетированному комбикорму и воде (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942). Чтобы избежать влияния суточных биоритмов на величины показателей, взятие крови после декапитации осуществляли в одно и то же время ($10^{00} - 10^{30}$).

Исследования проводились в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в «Правилах лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) [11].

Все животные были разделены на три серии по 36 крыс в каждой: 1) интактные крысы ($n = 12$); 2) экспериментальные крысы ($n = 12$), которым внутрижелудочным зондом вводили этанол (40 об. %) в дозе DL_{50} 12 г/кг (в среднем по 7 мл на каждую особь); 3) экспериментальные крысы ($n = 12$), которым сразу после моделирования ООЭ внутрижелудочно вводили этанольный (5 об. %) раствор 2,8,9-ТГЦА (около 1 мл). Интактные животные получали только воду из поилок в режиме свободного доступа.

Животных выводили из опыта через 30 мин, на 1-е и 3-и сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Биосубстрат у подопытных и контрольных животных брался прижизненно, за исключением 3-х суток (у выживших животных).

Содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ) в сыворотке крови определяли по интенсивности поглощения при длине волны 233 нм липидных экстрактов, полученных с помощью гептан-изопропанольной смеси [5]. Содержание ГПЛ выражали в относительных единицах величины оптической плотности на 1 мл сыворотки (ДЕ/мл).

Содержание конъюгированных диенов (КД) в сыворотке крови определяли аналогично содержанию ГПЛ, но измерение оптической плотности проводили при длине волны 272 нм.

Содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в сыворотке крови измеряли спектрофотометрически по образованию триметинового комплекса при нагревании в кислой среде, который имеет

максимум поглощения при длине волны 532 нм [17]. Содержание ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

Активность пероксидазы в гемолизате отмытых эритроцитов определяли по снижению концентрации индигокармина, который окисляется перекисью водорода в присутствии пероксидазы [2]. Активность фермента выражали в мкмоль индигокармина, окисленного в течение 1 минуты на 1 мл сыворотки.

Активность каталазы в гемолизате отмытых эритроцитов измеряли перманганатметрически и выражали каталазным числом (мг H_2O_2 в час) [2].

Содержание восстановленного глутатиона (G-SH) в гемолизате отмытых эритроцитов измеряли по образованию окрашенного комплекса трипептида с реактивом Элмана, который имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [22]. Концентрацию G-SH выражали в ммоль/л.

Содержание общего холестерина определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «EuroLyser» (EUROLab, Instruments GmbH; Австрия) и выражали в ммоль/л.

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2007, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2007 (Microsoft Co., США; правообладатель лицензии — ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»). Сравнение подопытных и контрольных групп по количественным признакам в условиях подчинения закону нормального распределения проводили с применением F-критерия Фишера, в условиях неподчинения — с применением непараметрического H-критерия Крускала — Уоллиса. Проверку соответствия распределения выборочных значений закону нормального распределения осуществляли с применением K-S-критерия Колмогорова — Смирнова. Достоверными считались результаты при величине $p < 0,05$ [6, 14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как можно видеть из результатов, представленных в таблице 1, среднесмертельная доза этанола, введенная крысам внутрижелудочно, уже через 30 мин вызывает статистически значимое повышение уровня ГПЛ на 31,1 % по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных. На 1-е сутки наблюдения содержание ГПЛ остается высоким и составляет 139,5 % от уровня интактного контроля. На 3-и сутки уровень этого показателя остается высоким (125,7 % от уровня интактного контроля), но это повышение статистически незначимо.

Содержание КД в эксперименте также повышается, статистически достоверные различия значимо отмечаются на 1-е и 3-и сутки (на 77,3 % и 85,0 % соответственно).

ТБК-АП так же, как и КД, быстро реагируют на введение этанола, но их повышение наблюдается в течение всего эксперимента — через 30 мин, на

Таблица 1

Параметры системы ПОЛ – АОЗ и уровень холестерина при остром отравлении этанолом и его коррекции хелатным соединением цинка ($M \pm m$)

Показатели	Сроки наблюдения	Группы животных			Уровень значимости
		Контроль интактный	Этанол, 12 г/кг + 2,8,9-ТГЦА, 4 мг/кг	Этанол, 12 г/кг	
ГПЛ, ДЕ/мл	30 мин	1,03 ± 0,06 (n = 12)	0,94 ± 0,08 (n = 12)	1,35 ± 0,08 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
	1 сутки	1,07 ± 0,05 (n = 12)	1,08 ± 0,08 (n = 12)	1,49 ± 0,09 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	1,09 ± 0,11 (n = 12)	1,23 ± 0,11 (n = 10)	1,37 ± 0,12 (n = 6)	–
КД, ДЕ/мл	30 мин	0,24 ± 0,03 (n = 12)	0,29 ± 0,04 (n = 12)	0,31 ± 0,05 (n = 12)	–
	1 сутки	0,22 ± 0,03 (n = 12)	0,24 ± 0,02 (n = 12)	0,39 ± 0,03 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	0,20 ± 0,03 (n = 12)	0,23 ± 0,03 (n = 10)	0,37 ± 0,03 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
ТБК-АП, мкмоль/л	30 мин	4,94 ± 0,27 (n = 12)	5,51 ± 0,29 (n = 12)	8,16 ± 0,58 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	1 сутки	4,85 ± 0,46 (n = 12)	4,61 ± 0,54 (n = 12)	8,05 ± 0,61 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	4,92 ± 0,42 (n = 12)	4,43 ± 0,55 (n = 10)	7,00 ± 0,65 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Каталаза, мг в час	30 мин	7,44 ± 0,31 (n = 12)	6,97 ± 0,38 (n = 12)	6,70 ± 0,29 (n = 12)	–
	1 сутки	7,14 ± 0,17 (n = 12)	5,32 ± 0,59 (n = 12)	5,37 ± 0,52 (n = 12)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
	3 сутки	7,39 ± 0,39 (n = 12)	6,52 ± 0,43 (n = 10)	5,57 ± 0,39 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,05$
Пероксидаза, мкмоль/мин·мл	30 мин	235 ± 14 (n = 12)	180 ± 17 (n = 12)	189 ± 18 (n = 12)	–
	1 сутки	231 ± 15 (n = 12)	284 ± 22 (n = 12)	163 ± 15 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	243 ± 21 (n = 12)	207 ± 22 (n = 10)	171 ± 18 (n = 6)	–
G-SH, ммоль/л	30 мин	0,98 ± 0,07 (n = 12)	0,96 ± 0,09 (n = 12)	0,94 ± 0,04 (n = 12)	–
	1 сутки	0,92 ± 0,03 (n = 12)	0,82 ± 0,05 (n = 12)	0,71 ± 0,05 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$
	3 сутки	0,91 ± 0,05 (n = 12)	1,04 ± 0,07 (n = 10)	0,78 ± 0,08 (n = 6)	–
Холестерол, ммоль/л	30 мин	1,80 ± 0,15 (n = 12)	2,36 ± 0,14 (n = 12)	2,73 ± 0,23 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$
	1 сутки	1,71 ± 0,16 (n = 12)	2,29 ± 0,20 (n = 12)	3,24 ± 0,21 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
	3 сутки	1,58 ± 0,17 (n = 12)	2,13 ± 0,15 (n = 10)	2,34 ± 0,16 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,05$

1-е и 3-и сутки (на 65,2 %, 65,0 % и 42,3 % соответственно; $p < 0,05 - 0,001$).

Ферменты каталаза и пероксидаза не так быстро отвечают на введение этанола; их активность статистически значимо снижается на 1-е и 3-и сутки (на 24,8 % и 24,6 %, соответственно; на 29,4 % и 29,6 % соответственно).

Содержание самого емкого низкомолекулярного антиоксиданта G-SH, измеренного при ООЭ, отличается наибольшей стабильностью: его концентрация снижается по сравнению с аналогичной величиной у интактных животных только на 1-е сутки (на 22,8 %; $p < 0,01$), а затем приходит к норме.

Давая интегральную оценку представленным выше результатам, можно уверенно заключить, что в этом случае мы имеем дело с одной из наиболее разрушительных форм окислительного стресса, при котором наблюдается сочетание активации процессов ПОЛ и снижения уровня факторов системы АОЗ [13]. Весьма примечательно, что уже через 30 мин после введения экспериментальным

животным этанола в сыворотке крови наблюдается статистически значимое увеличение концентрации ГПЛ, которое сохраняется на 1-е и 3-и сутки (тенденция). Сходная динамика наблюдается и в отношении величины КД, что закономерно приводит к вопросу о механизме такого оперативного ответа целостного организма на введение этанола.

Ответ на этот вопрос может дать исследование «флюидизирующего» (разжижающего) эффекта алкоголя на биологические мембраны клеток различных органов, включая эритроциты. Сущность «флюидизирующего» эффекта, который может возникать даже при хроническом введении небольших количеств этанола, заключается в элиминировании ненасыщенных компонентов мембран с превалированием в них липидов с насыщенными жирными кислотами, холестерином и мембраносвязанных аминокислот [7]. В результате этого уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в мембранах эритроцитов, что облегчает доступ кислорода к двойным связям ненасыщенных жирных

кислот фосфолипидов и способствует наблюдаемой нами активации процессов ПОЛ.

Механизм активации процессов ПОЛ может быть и другой природы. Ранее нами было показано, что ООЭ сопровождается гипогликемией (60 % от интактного уровня), а это, согласно современным представлениям [8], приводит к накоплению катионов кальция внутри митохондрий, что сопровождается продукцией активных форм кислорода, выходом их после митоптоза и запуском свободнорадикальных процессов.

Не исключено, что выявленное нами снижение активности каталазы и пероксидазы, которые участвуют в метаболизме этанола при его большой концентрации и являются антиоксидантными ферментами, также обусловлено нарушением липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений вследствие «флюидизации» мембранных структур, а возможно, и прямым воздействием спирта на молекулы ферментов. С другой стороны, снижение активности каталазы при ООЭ можно рассматривать как компенсаторное явление, препятствующее дополнительному накоплению ацетальдегида за счет каталазной реакции [21], которая подключается к АДГ при высоких концентрациях спирта в крови.

О состоянии окислительного стресса свидетельствует и статистически значимое снижение концентрации G-SH на 1-е сутки наблюдения после введения животным этанола в дозе DL₅₀ 12 г/кг. Изменение концентрации G-SH через сутки после воздействия активного метаболита представляется закономерным, учитывая высокую емкость глутатионовой системы и высокую активность ферментов, ее формирующих [9].

Большой интерес представляет обнаружение статистически значимого повышения содержания холестерина при введении среднесмертельной дозы этилового спирта, что проявляется уже через 30 мин после попадания этанола в организм экспериментальных животных. Данный эффект сохраняется в течение всего периода наблюдения (3 суток). Наиболее вероятно, что мишенью этанола в данном случае является нарушение синтеза фосфатидилхолин-холестерол-ацилтрансферазы в результате поражения печени, вследствие этого в сыворотке крови возрастает количество свободного холестерина, который через несколько дней включается в мембраны эритроцитов (итог «флюидизации»). В этом аспекте определение концентрации холестерина может явиться простым и информативным маркером течения ООЭ и его прогноза.

Весьма иллюстративные результаты были получены при введении подопытным животным хелатного соединения цинка 2,8,9-ТГЦА в дозе 4 мг/кг сразу после получения ими этанола в среднесмертельной дозе. Клешневидное соединение цинка на всех сроках наблюдения (30 мин, 1-е сутки и 3-и сутки) нормализует все измеренные параметры ПОЛ, которые статистически значимо не отличались от соответствующих показателей у интактных животных (табл. 1). Одним из возможных объясне-

ний этого феномена может быть мембранотропный эффект 2,8,9-ТГЦА, который может проявляться в стабилизации жидкостно-кристаллической организации мембраны и торможении выхода из двойного липидного слоя ненасыщенных коопонентов, которые являются субстратами для процессов ПОЛ. Такая возможность обусловлена некоторыми физико-химическими свойствами хелатного соединения цинка, среди которых нужно отметить его растворимость в этаноле и возможность образовывать координационные связи с метаболитами ненасыщенных жирных кислот; определенное значение может иметь и поддержание оптимальной концентрации в крови витамина Е [20].

Весьма важной характеристикой протективного действия 2,8,9-ТГЦА при ООЭ является стабилизация уровня G-SH, которая отмечается на всех сроках наблюдения. Обнаруженный эффект, вероятно, ассоциирован с низким уровнем продуктов ПОЛ, при котором сохраняется компартиментализация между сывороткой и внутренним содержимым эритроцита, из которого G-SH может при деформации мембран (например, в случае «флюидизации») выходить и нейтрализовывать продукты перекисидации липидов.

Защитный эффект клешневидного соединения цинка при ООЭ отчетливо проявляется на примере концентрации холестерина, которая статистически значимо не отличается от аналогичного показателя у интактных животных. Несмотря на то, что механизм позитивного эффекта 2,8,9-ТГЦА на метаболизм холестерина до конца не ясен, можно утверждать, что хелатное соединение цинка препятствует разжижению мембранных структур (вероятно, печени), что является одним из саногенетических звеньев его протективного эффекта на экспериментальных животных при тяжелом отравлении этиловым спиртом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящем сообщении результаты свидетельствуют о развитии окислительного стресса при ООЭ у экспериментальных животных, который выражается в активации процессов ПОЛ и снижении уровня факторов системы АОЗ. Особенностью патогенеза тяжелой интоксикации этанолом является повышение концентрации общего холестерина, которая сохраняется в течение всего периода наблюдения (от 30 мин до 3 суток). В этих условиях введение хелатного органического соединения цинка практически полностью нормализует параметры метаболической системы ПОЛ — АОЗ и концентрацию холестерина в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкоголь страшно полезен. — Режим доступа: <http://www.asher.ru/node/1883> (дата обращения 26.12.2011).
2. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих — объект молекулярной медицины // Успехи биол. химии. — 2003. — Т. 43. — С. 3—18.

3. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / под ред. акад. РАМН М.Ф. Савченкова, проф. В.М. Прусакова. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. — 216 с.
4. Взаимосвязь между пероксидным окислением липидов, активностью антиоксидантной системы защиты и содержанием веществ низкой и средней молекулярной массы при интоксикации животных ацетальдегидом / И.Н. Степанова, Л.М. Дмитриева, А.Г. Патюков, В.В. Мугак [и др.] // С.-х. биол. — 2004. — № 6. — С. 16 — 19.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33 — 36.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
7. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С.А. Сторожок, Л.Ф. Панченко, В.С. Филиппович [и др.] // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 34 — 45.
8. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Зоров Д.Б. Клеточные механизмы гипогликемии головного мозга // Биохимия. — 2007. — Т. 72, № 5. — С. 586 — 595.
9. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 116 с.
10. Комов В.Д., Шведова В.Н. Биохимия. — М.: Дрофа, 2004. — 638 с.
11. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н. — Режим доступа: <http://www.soramn.ru/getres.php3?resid=15&resgroup=5&reslocale=RU> (дата обращения 07.06.2011).
12. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
13. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.
15. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М.: Изд-во РАМН, 2000. — 52 с.
16. Применение белых нелинейных крыс в качестве экспериментально-биологической модели при оценке зависимости «доза-эффект» в условиях антидотного лечения смертельного отравления этанолом / А.В. Машанов, Н.А. Малышкина, Г.Г. Юшков, В.В. Бенеманский [и др.] // Лабораторные животные как основа экспериментальной медицины: матер. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию создания службы экспериментального биомедицинского моделирования. — Томск, 2009. — С. 64 — 66.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии; под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66 — 68.
18. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей / Н.Я. Головенко, В.Б. Ларионов, Н.В. Овчаренко, Ж.Н. Цапенко // Токсикол. вестн. — 2008. — № 6. — С. 16 — 20.
19. Тяжелое течение алкогольной болезни печени: описание случаев / Л.Ю. Ильченко, Е.Г. Егорова, Е.В. Голованова, И.С. Шулятьев // Гепатология. — 2004. — № 5. — С. 38 — 43.
20. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. — М.: КОЛОСС Химия, 2007. — 539 с.
21. Free radical activation of acetaldehyde and its role in protein alkylation / E. Albano, P. Clot, A. Comoglio [et al.] // FEBS Letters. — 1994. — Vol. 348. — P. 65 — 69.
22. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total proteinbound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. — 1968. — Vol. 25. — P. 192 — 205.

Сведения об авторах

Колесников Сергей Иванович — академик РАМН, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67, 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Машанов Антон Владимирович — младший научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2, а/я 4380; тел.: 8 (3955) 95-70-68, e-mail: mashan_rigr@mail.ru)

Власов Борис Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67, 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич — кандидат медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2; тел.: 8 (3952) 20-73-67, 8 (3952) 20-76-36)

А.М. Мартынов ¹, Л.И. Корытов ², Т.М. Колбовская ², Н.В. Семенов ²

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СПИРТОВОГО И ПОЛИСАХАРИДНОГО ЭКСТРАКТОВ ФИАЛКИ ОДНОЦВЕТКОВОЙ

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Экспериментально подтверждено, что спиртовой и полисахаридный экстракты фиалки одноцветковой обладают гастропротекторным свойством. Более выраженное это свойство характерно для спиртового экстракта, противовоспалительный эффект которого в 1,9 раза выше, чем для полисахаридного экстракта.

Ключевые слова: фиалка одноцветковая, гастропротекторное свойство

INVESTIGATION OF GASTROPROTECTIVE ACTIVITY OF ALCOHOLIC AND POLYSACCHARIDE EXTRACTS OF UNIFLOROUS VIOLET

A.M. Martynov ¹, L.I. Koritov ², T.M. Kolbovskaja ², N.V. Semjenov ²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

It has been experimentally proved that alcoholic and polysaccharide extracts of *Viola uniflora* L. have the gastroprotective characteristics. These characteristics are more proper for alcoholic extract. Its anti-ulcer effect is 1,9 times higher as compared to polysaccharide extract.

Key words: *Viola uniflora* L., gastroprotective characteristics

Лекарственные растения издавна широко применялись в терапии многих заболеваний, и сегодня трудно переоценить значение препаратов растительного происхождения для медицинской практики [5, 9]. Особую значимость эти препараты могут приобретать в области гастроэнтерологии, ввиду того, что используемые в клинической практике синтетические противовоспалительные препараты часто приводят к развитию различного рода побочных эффектов, и поэтому они имеют большой перечень противопоказаний [7]. Фиалки с глубокой древности использовались в качестве лечебных средств при многих заболеваниях. Из многочисленных видов рода фиалка в России разрешены к применению в медицинской практике только два представителя этого семейства: фиалка трехцветная — *Viola tricolor* L. и фиалка полевая — *V. arvensis* Murr. Они наиболее изучены и используются в качестве лечебных средств во многих странах мира. Травянистая часть этих растений применяются в качестве отхаркивающего и смягчительного средства при бронхо-легочной патологии: бронхите, трахеите; при воспалительных заболеваниях почек, мочевыводящих путей, а также как антисептическое, обволакивающее при патологии желудочно-кишечного тракта [6, 10]. Эти свойства обусловлены наличием физиологически активных веществ (ФАВ): флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, кумаринов, а также макро- и микроэлементов. Среди видов сибирской флоры фиалка одноцветковая — *Viola uniflora* L. довольно широко представлена на территории РФ в Западной и Восточной Сибири, а также на Дальнем Востоке [10,

11]. Надземная часть растения используется в народной медицине Сибири при нервных болезнях, в качестве отхаркивающего при простуде, а также как наружное средство при лечении панариция, паронихии и ряде других заболеваний [10]. На основании данных литературы можно предполагать, что субстанции из растительного сырья, обладая малой токсичностью и физиологически активными свойствами, могут быть весьма полезными для коррекции тех звеньев патогенеза, которые характерны для гастропатий различного генеза.

Проведенными нами исследованиями установлено, что в надземной части *V. uniflora* содержатся флавоноиды, кумарины, полисахариды, аминокислоты и другие ФАВ [4, 5]. На основании полученных результатов мы предположили, что экстракты из этих частей растения будут весьма полезны для коррекции деструкций слизистой оболочки желудка. Отсутствие данных литературы каких-либо экспериментальных сведений о фармакологических свойствах фиалки одноцветковой послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Целью данной работы явилось изучение гастропротекторного действия спиртового и полисахаридного экстрактов фиалки одноцветковой на модели вольтареновой язвы у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В целях создания дополнительного источника лекарственных препаратов растительного происхождения нами разработаны и последовательно получены по ресурсосберегающей технологии

спиртовой и водный экстракты из надземных частей фиалки одноцветковой *Viola uniflora* L. [4, 5]. Спиртовой экстракт содержит в своем составе фенольные соединения: флавоноиды, фенольные кислоты, кумарины; сухой экстракт представлен водорастворимыми полисахаридами.

Экспериментальная работа выполнена на 34 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. Животные содержались в стационарных условиях вивария кафедры нормальной физиологии ИГМУ на стандартном рационе, рекомендованном для крыс. Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правил проведения работ с использованием лабораторных животных» (Приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755).

В эксперименте использованы субстанции из травы фиалки одноцветковой: спиртовой экстракт, содержащий фенольные соединения и сухой экстракт, представляющий полисахаридный комплекс, разведенный в изотоническом растворе хлорида натрия. Язвенное поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ) крыс проводили путём двухдневного интрагастрального введения препарата «Вольтарена» производства швейцарской фирмы «Novartis» в дозе 50 мг/кг. Спиртовой экстракт и водный раствор сухого экстракта в дозе по 100 мг/кг раздельно вводили интрагастрально за 5 дней до введения «Вольтарена» [3, 8] и затем на фоне воспроизведения поражения СОЖ. Эвтаназию животных проводили передозировкой эфирным наркозом с соблюдением всех этических правил через 24 часа после введения «Вольтарена». Желудок вскрывали по большой кривизне, промывали физиологическим раствором натрия хлорида. Макроскопически под бинокулярной лупой устанавливали наличие или отсутствие в СОЖ деструкций (петехии, кровоизлияния, эрозии, язвы). Рассчитывали степень изъязвления, количество крупных, средних, точечных язв. Индекс Паулса (ИП) как интегральный показатель степени изъязвления [12, 14] рассчитывали по формуле:

$$\text{ИП} = (A \times B) / 100 \%,$$

где: А — среднее число деструкций на одно животное; В — число животных с изъязвлениями в группе (%).

Противоязвенную активность (ПЯА) определяли как отношение ИП у крыс с введением «Вольтарена» к ИП у крыс, получавших «Вольтарен», а также спиртовой экстракт или водный раствор сухого экстракта. Изучаемые субстанции считали активными, если ПЯА равнялась 2 и более единицам [1, 13]. Желудки животных фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей проводкой по спиртам и заливкой блоков в парафин. Для световой микроскопии изготавливали срезы толщиной 8 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином по методу Ван-Гизона.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием критерия (t) Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

СОЖ крыс, получавших спиртовой экстракт, а также водный раствор сухого экстракта фиалки макроскопически не отличалась от СОЖ intactных крыс (рис. 1, 2). У группы крыс, получавшей только «Вольтарен», в 100 % случаев макроскопически наблюдались выраженные эрозивные изменения СОЖ (рис. 3, 4), появление петехий и кровоизлияний, истончение слизистой оболочки, отмечалось присутствие очагов деструкции СОЖ в виде мелких (до 1 мм) и крупных (2–4 мм) язв (эрозии, по И.В. Давыдовскому, 1958) [2]. Микроскопически в эпителии слизистой отмечались дистрофические изменения преимущественно поверхностного эпителия. Наряду с клетками, имеющими незначительное количество слизистых гранул, встречаются клетки, утратившие связь с базальной мембраной и смещающиеся в просвет. В собственном слое слизистой четко отмечается полиморфноклеточная инфильтрация, просвет сосудов расширен, в некоторых из них есть явления стаза.



Рис. 1. Прием спиртового экстракта, слизистая желудка без изменений.



Рис. 2. Слизистая желудка крысы intactной группы.

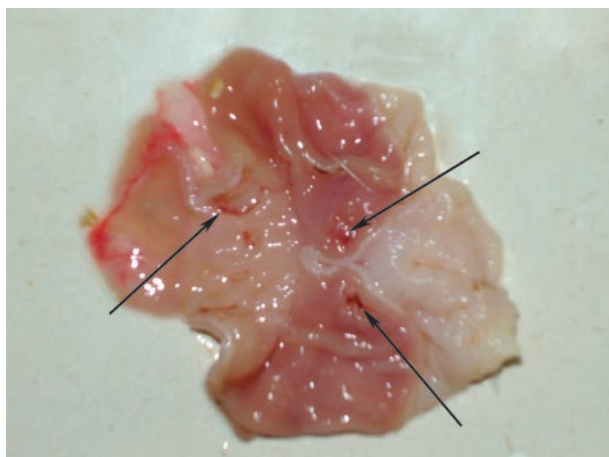


Рис. 3. На слизистой множество язв (указаны стрелками).



Рис. 4. На слизистой желудка видны 3 эрозии.

В двух группах крыс, которым предварительно интрагастрально вводили экстракты фиалки на фоне действия вольтарена, количество язв значительно снизилось (табл. 1). Микроскопически отмечались эрозии в пределах слизистой, которые по своей поверхности и площади деструкции уменьшились, имелись участки слизистой оболочки с формирующейся грану-

ляционной тканью с наличием в 2 из 12 случаев эозинофилии (рис. 5).

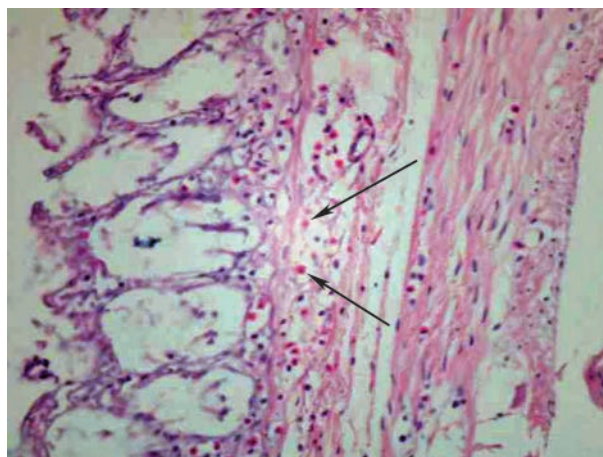


Рис. 5. Слизистая с формирующейся грануляционной тканью, видны эозинофилы. Ув. ок. 10, об. 40.

Сравнительная оценка гастропротекторного эффекта двух препаратов из фиалки одноцветковой показала, что более выраженным протекторным действием обладает спиртовой экстракт, для которого ПЯА оказалась в 1,9 раз выше, чем для спиртового экстракта (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спиртовой и полисахаридный экстракты фиалки одноцветковой (*Viola uniflora* L.) в дозе 100 мг/кг проявляют в эксперименте выраженное гастро-защитные свойства на моделях деструкции слизистой желудка крыс, вызванных интрагастральным введением препарата «Вольтарена» в дозе 50 мг/кг. Гастропротекторное действие экстрактов фиалки одноцветковой выражается в статистически значимом ограничении образования крупных, средних и точечных эрозий (язв), а также в снижении частоты встречаемости эрозивного поражения слизистой желудка. Противоязвенный эффект экстрактов фиалки одноцветковой подтвержден микроскопической картиной слизистой оболочки

Таблица 1
Сравнительная характеристика гастропротекторного эффекта препаратов фиалки одноцветковой

Условия опыта, кол-во животных в опыте	Кол-во животных с язвами, (%)	Число деструкций в желудке, шт.				Индекс Паулса (ИП)	Противоязвенная активность (ПЯА)
		крупные	средние	точечные	всего		
Интakтные, n = 4	—	—	—	—	—	—	—
Прием спиртового экстракта фиалки, n = 6	—	—	—	—	—	—	—
Прием водного раствора экстракта фиалки, n = 6	—	—	—	—	—	—	—
Прием вольтарена, n = 6	6 (100 %)	1,21 ± 0,12	2,15 ± 0,33	4,20 ± 0,87	7,56 ± 1,22	7,56	—
Прием водного раствора фиалки и вольтарена, n = 6	4 (66,6 %)	1,01 ± 0,12	0,79 ± 0,15*	2,00 ± 0,14*	3,80 ± 0,28*	2,52	3,0
Прием спиртового раствора фиалки и вольтарена, n = 6	3 (50,0 %)	0,60 ± 0,10*	1,22 ± 0,23*	0,78 ± 0,15*	2,60 ± 0,61*	1,30	5,8

Примечание: * — достоверно по отношению к группе крыс, которым интрагастрально вводили вольтарен.

желудка. При сравнительном анализе полученных результатов доказано, что наибольшей противоязвенной активностью обладает спиртовой экстракт надземной части фиалки одноцветковой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние сухих экстрактов из слоевищ *Cetraria islandica* (L.) ach. и из однолетних побегов *Caragana spinosa* (L.) va. ex hornem. на развитие экспериментальной язвы желудка у крыс / В.В. Дихтяренко, М.Ю. Сафонова, В.В. Сафонов, Е.Е. Лесиовская [и др.] // Растительные ресурсы. — 2001. — Вып. 2. — С. 51–56.
2. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. — М.: Медгиз, 1958. — Т. 2. — 691 с.
3. Изучение противоязвенных свойств БАВ из цветков бархатцев распростёртых на модели поражения слизистой оболочки желудка вольтареном у крыс / О.И. Папаяни, Е.Г. Доркина, А.Ю. Терехов, Ж.В. Подгорная // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. — Пятигорск, 2009. — Вып. 64. — С. 485–487.
4. Мартынов А.М., Собенин А.М. Полифенольные соединения и аминокислоты надземной части *Viola uniflora* (Violaceae) // Растительные ресурсы. — 2011. — № 2. — С. 118–122.
5. Мартынов А.М., Чупарина Е.В. Содержание и состав полисахаридных комплексов, макро- и микроэлементов *Viola uniflora* (Violaceae) // Растительные ресурсы. — 2009. — № 4. — С. 67–72.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства; 15-е изд., перераб. и доп. — М.: РИА Новая волна, 2008. — 1206 с.
7. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. — М.: Медицина, 2005. — 520 с.
8. Противоязвенное действие производных фуросано-пиримидина / М.Э. Каминка, М.А. Калинин, Т.В. Пушкина, С.М. Тупикина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — Т. 67, № 3. — С. 30–33.
9. Противоязвенные свойства настоя надземной части *Filipendula ulmaria* (L.) maxim / А.В. Горбачева [и др.] // Растительные ресурсы. — 2002. — № 2. — С. 114–119.
10. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование / Под ред. А.А. Федорова. — Л.: Наука, 1986. — С. 20–29.
11. Флора Сибири: Определитель / Под ред. Г.А. Пешковой. — Новосибирск: Наука, 1996. — Т. 10. — С. 82–101.
12. Хаджай Я.И., Оболенцева Г.В. О противоязвенном действии келлина и рутина // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 25, № 4. — С. 44–45.
13. Экспериментальное изучение противоязвенных свойств экстракта коры осины / Е.П. Зуева, С.Г. Крылов, В.Ф. Турецкова, Т.Г. Разина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1997. — Т. 60, № 4. — С. 38–41.
14. An assay method for antiulcer substances / F. Pauls, A.M. Wick, E.M. MacKay [et al.] // Gastroenterology. — 1947. — N 8. — P. 774–782.

Сведения об авторах

Мартынов Альберт Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (902) 170-47-25; e-mail: martinov_irk@mail.ru)

Корытов Леонид Иннокентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (950) 077-43-13; e-mail: koritov@yandex.ru)

Колбовская Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета

Семенов Николай Владимирович – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета

Г.Д. Сафонова, С.А. Ерофеев, М.А. Степанов

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ «ВЕЕРНОГО» СПОСОБА УДЛИНЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕРВЫХ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ДВИГАТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад.
Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ (Курган)**

В эксперименте, выполненном на 10 взрослых беспородных собаках, которым выполняли удлинение голени на 14–18 % от исходной длины «веерным» способом, с использованием периодов недельного активного дозированного воздействия на различные группы мышц голени и отдыха, показано, что создаются достаточно благоприятные условия для формирования костного дистракционного регенерата и функционирования первых сенсорных нейронов двигательного анализатора.

Ключевые слова: дистракционный остеосинтез, чувствительные нейроны

THE EFFECT OF “FAN” LIMB LENGTHENING TECHNIQUE ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE FIRST SENSITIVE NEURONS OF THE MOTOR ANALYZER (EXPERIMENTAL MORPHOLOGICAL STUDY)

G.D. Safonova, S.A. Yerofeyev, M.A. Stepanov

**Russian Scientific Center “Restorative traumatology and orthopedics” named after acad. G.A. Ilizarov,
Kurgan**

The experiment was performed on 10 adult dogs underwent tibial lengthening by 14–18 % from the initial length using a “fan” technique interchanging weekly active periods of dosed lengthening on various muscle groups and their weekly rest. This effect created sufficiently favourable conditions for bone distraction regenerate formation and functioning of the first sensitive neurons of the motor analyzer.

Key words: distraction osteosynthesis, sensitive neurons

Ускорение процесса формирования костного дистракционного регенерата и оптимизация условий для полноценного функционирования мышц удлинённого сегмента конечности является актуальной задачей современной травматологии и ортопедии. Проведённые многочисленные исследования посвящены большей частью изучению строения костного дистракционного регенерата при различных экспериментальных условиях. Показано также, что при различных режимах дистракции изменения в скелетных мышцах, стволах периферических нервов имеют особенности, определяющие их функционирование [3, 4, 5, 8]. Важной составляющей процесса удлинения конечности являются вопросы регуляции движений в условиях изменённого двигательного режима, однако они не получили достаточной проработки [2].

Известно, что непосредственное участие в иннервации голени принимают нейроны, являющиеся первыми сенсорными клетками в составе двигательного анализатора, тела которых расположены в спинномозговых ганглиях поясничного отдела позвоночника. Отростки обозначенных нервных клеток как формируют самостоятельные проводящие пути (дорсальные корешки спинномозговых нервов, состоящие из центральных отростков), так и находятся в составе смешанных периферических нервов (афферентные нервные волокна). Рецепторы данных волокон располагаются в мышцах, коже, суставах задних конечностей,

воспринимают, в частности, проприо- и ноцицептивную информацию.

Цель данного исследования — выявить влияние условий «веерного» способа дистракции на морфофункциональное состояние чувствительных нервных клеток, расположенных в поясничных спинномозговых ганглиях, принимающих участие в иннервации удлинённой голени взрослых беспородных собак.

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на 10 взрослых беспородных собаках в возрасте 1–3 лет. Содержание, уход и выведение животных из эксперимента (введение предельной дозы барбитуратов) осуществляли в соответствии с требованиями МЗ РФ к работе экспериментально-биологических клиник (приказ № 755, 1977), а также Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей.

Методы исследования: клинический, рентгенологический, нейрогистологический, морфометрический.

Для удлинения большеберцовой кости между подсистемами аппарата Илизарова устанавливали резьбовые стержни с шарнирными узлами. Через 5 суток после флекссионной остеоклазии начинали выполнение «веерной» дистракции: в течение первой и третьей недель удлинение выполнялось по задней паре шарнирных узлов, в течение второй

и четвертой — по передней паре. Режим дистракции: четырехкратная дробность, 2 мм в сутки на стержнях, при этом на стороне используемых для дистракции в данный промежуток времени паре шарниров ежесуточная величина удлинения составляла 1,42 мм, на противоположной — 0,57 мм, в центре большеберцовой кости — 1 мм. В результате выполняемого в течение недели удлинения большеберцовая кость в средней трети приобретала рекурвационную деформацию около 10–15° (7-е и 21-е сут. эксперимента), на 14-е и 28-е сут. прослеживалось восстановление оси (рис. 1А, Б). Период дистракции — 28 сут., фиксации — 30 сут., после снятия аппарата (БА) — 30 сут.

После эктаназии животного вычленили блок, содержащий поясничный и крестцовый отделы позвоночника, удаляли дужки позвонков и извлекали

спинной мозг вместе с соответствующими каждому сегменту корешками и ганглиями.

Для нейростологических исследований использованы спинномозговые ганглии (L6, L7, S1), нейроны которых получают информацию непосредственно от мышц и сухожилий голени, подвергающихся растяжению. Исследованы аналогичные спинномозговые ганглии 3 интактных взрослых беспородных собак (норма). Материал фиксировали в формалине или смеси Бродского, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Продольные серийные срезы ганглиев толщиной 5 мкм окрашивали крезил-виолетом и тионином по Нислю, галлоцианином-хромовыми квасцами по Эйнарсону.

Для количественных исследований использованы срезы ганглиев L7, в которых производили

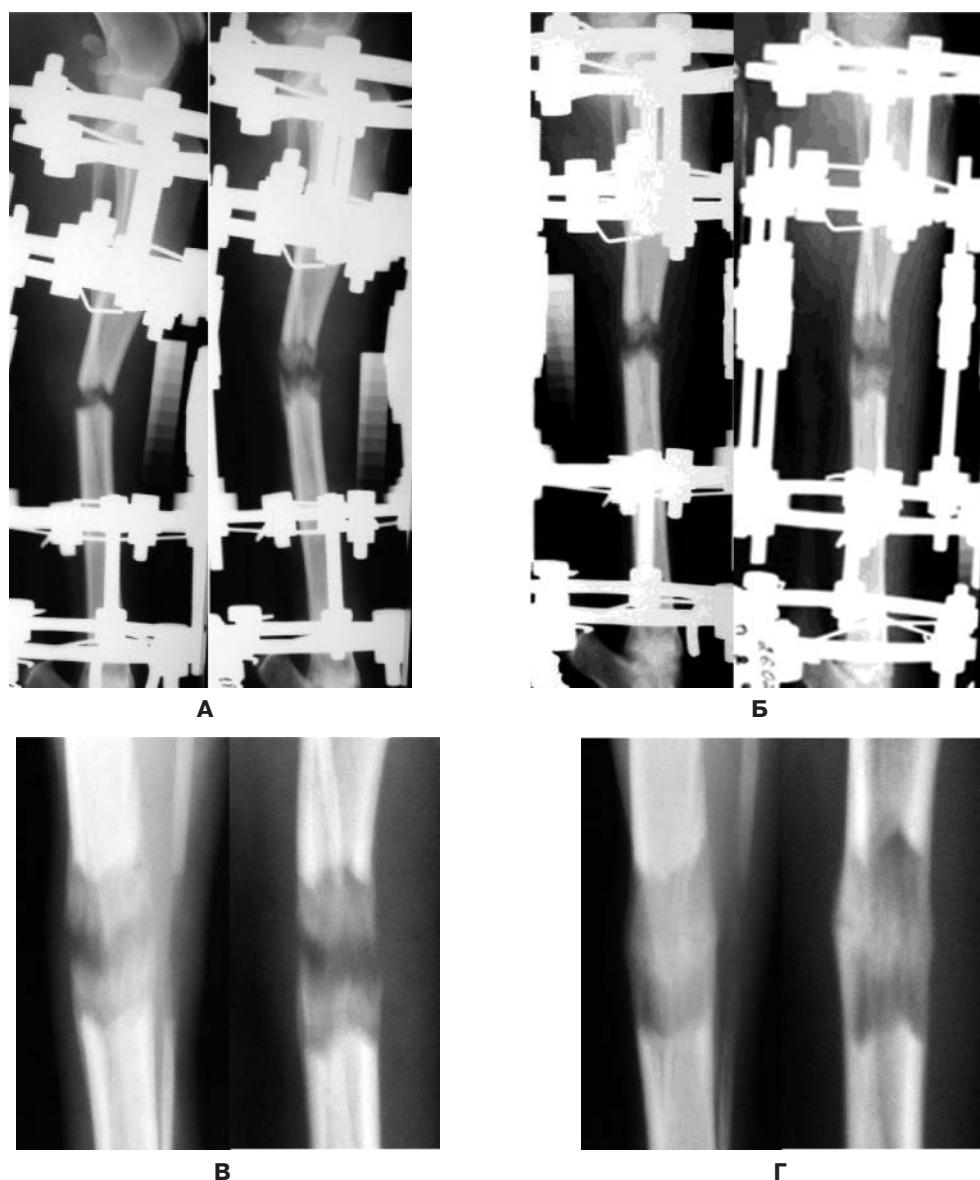


Рис. 1. Особенности и динамика формирования дистракционных регенератов костей голени при «веерном» способе удлинения: **А** – формирование рекурвационной деформации в процессе «веерного» удлинения, боковые проекции, дистракция в течение 7 и 21 сут.; **Б** – восстановление оси костей голени, боковые проекции, дистракция в течение 14 и 28 сут.; **В** – зональное строение регенерата в конце периода дистракции, прямая и боковая проекции; **Г** – «бочкообразный» регенерат, 30 сут. фиксации, прямая и боковая проекции.

подсчет клеток ($n \geq 250$) в популяциях крупных, средних и малых нейронов. В каждой популяции выделяли группы нормо- (Нх) и гипохромных клеток (периферический хроматолиз — Пх) с разделением на подгруппы в зависимости от расположения компонентов ядерно-ядрышкового аппарата (ЦЯ — центральное расположение; ДЯ — дислокация). Выполнен также подсчет ядер глиоцитов, формирующих капсулы крупных ($n \geq 75$) и малых ($n \geq 75$) нейронов — перинейрональная глия, сателлиты.

Выбор исследуемых групп нейронов был обусловлен тем, что, по данным литературы, крупные нервные клетки ответственны за проприорецепцию, малые — связаны с болевой чувствительностью [7].

Статистическую обработку материала осуществляли в программе Microsoft Excel, достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях проведенных опытов по удлинению конечности «веерным» способом мы не наблюдали осложнений, которые могли бы отрицательно повлиять на результаты эксперимента. Наличие умеренно выраженных послеоперационных отеков прослеживалось в течение первой недели distractionного периода. Опорная функция оперированной конечности сохранялась на протяжении всего эксперимента, при этом во второй половине периода distraction большая часть животных использовала удлиняемую конечность только для опоры, подгибая при передвижении. Наблюдалось уменьшение поперечных размеров мышц бедра и голени. Сгибательная контрактура коленного сустава усиливалась, ограничение в разгибании достигало $140-160^\circ$. После завершения distractionных воздействий животные нагружали конечность, как при опоре, так и в динамике, наблюдалась перемежающаяся хромота. У всех опытных собак сгибательная контрактура коленного сустава сохранялась до конца эксперимента.

Рентгенологически к концу периода distraction (рис. 1В) высота диастаза составляла 28,0 мм. Поперечные размеры регенерата в большинстве опытов превышали исходные на 1,0–5,0 мм, в одном случае наблюдалось увеличение в прямой проекции на 12,0 мм, в боковой — на 8,0 мм. Костные отделы регенерата имели продольно исчерченную структуру. Протяженность проксимального регенерата составила 10,0–15,0 мм (в среднем — 11,5 мм), дистального — 5,0–15,0 мм (в среднем — 11,1 мм). Высота соединительнотканной прослойки — 3,0 мм, при этом в большинстве опытов ее пересекали тени трабекул, исходящих из костных отделов регенерата, которые сливались в «костные мостики». По периферии регенерата, как правило, с двух сторон на рентгенограммах определялись более плотные тени формирующейся корковой пластинки.

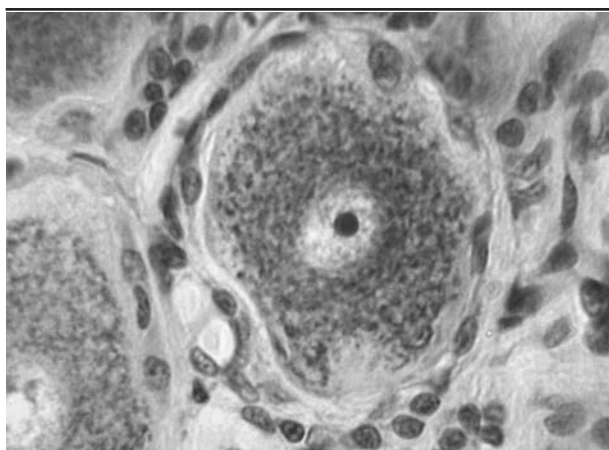
У оснований костных отделов регенерата отмечали дополнительные зоны просветления (начало

формирования костномозговой полости) протяженностью 1,0–6,0 мм (в среднем — 3,15 мм). Периостальная реакция отмечалась на обоих отломках в основном с каудальной и медиальной поверхностей, протяженностью в среднем около 30 мм и толщиной до 5 мм. В трех случаях в костномозговом канале дистального отломка определялись плотные тени протяженностью $15,7 \pm 5,3$ мм. В пяти опытах в дистальном отломке отмечали явления остеопороза. В большинстве наблюдений выявлялась небольшая резорбция костной ткани вокруг спиц.

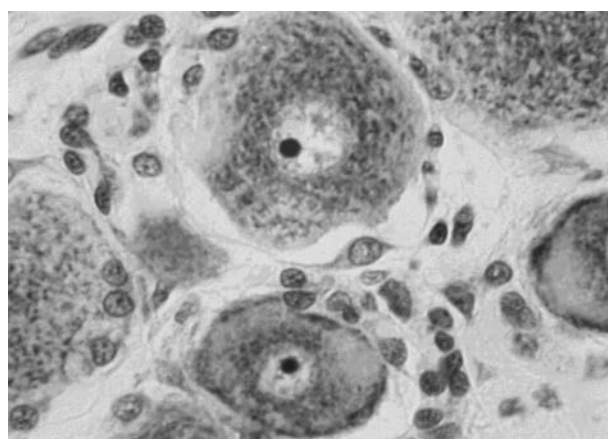
Через 30 сут. фиксации (рис. 1Г) во всех опытах поперечник регенерата превышал размеры концов отломков. В четырех опытах регенерат утрачивал зональное строение. На месте прослойки отмечалась более плотная тень регенерата. В одном наблюдении прослойка определялась в виде отдельных участков просветления. В этих опытах протяженность костных отделов регенерата в среднем составляла 13,5 мм. В регенерате прослеживались активные перестроительные процессы. Формировалась костномозговая полость в виде дополнительных зон просветления протяженностью 8,0–12,0 мм, в результате чего он приобретал гомогенную структуру. Формирующаяся корковая пластинка регенерата толщиной 0,5–1,0 мм полностью перекрывала диастаз. В трех случаях на отломках сохранялась периостальная реакция, тени становились более плотными. Их протяженность составила 30–40 мм, толщина — 1,0–3,0 мм. В большинстве наблюдений определялся остеопороз дистального отломка большеберцовой кости.

Выполненные нейростатистические и количественные исследования позволили выявить динамику изменений морфофункционального состояния первых чувствительных нейронов двигательного анализатора в процессе удлинения задней конечности вышеобозначенным способом. В исследованных популяциях нейронов наблюдались изменения, демонстрирующие усиление функционирования изученных сенсорных клеток в виде периферического хроматолиза, смещения компонентов ядерно-ядрышкового аппарата, увеличения количества сателлитов (рис. 2А, Б).

В популяции крупных нейронов, ответственных за восприятие проприоцептивной информации, после выполнения distraction «веерным» способом отмечено значительное уменьшение количества клеток, имеющих нормальную структуру. Так, в подгруппе нормохромных нейронов, имеющих центральное расположение ядерно-ядрышкового аппарата, за период distraction отмечено снижение его более чем в 2 раза (у интактных животных — 36,43 %, после distraction — 16,47 %). За период фиксации в аппарате их количество уменьшилось до 10,14 %, через 1 мес. после снятия аппарата прослежена умеренная тенденция к увеличению (рис. 3А). В подгруппе крупных нормохромных нейронов с дислокацией ядерно-ядрышкового аппарата изменения менее выражены, снижение относительно показателей по интактным животным варьировало от 3 % до 6 %.

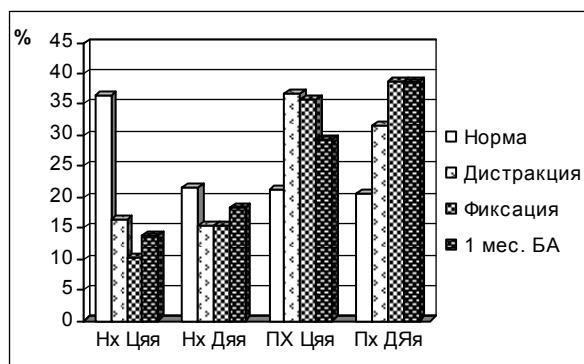


А

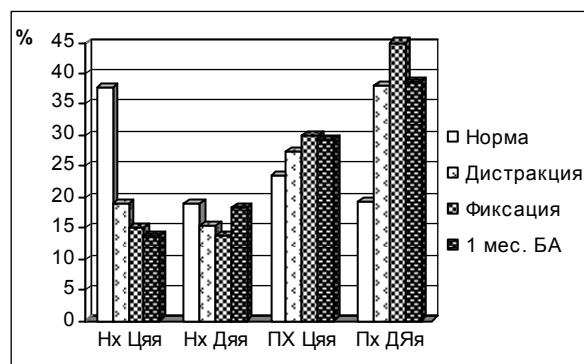


Б

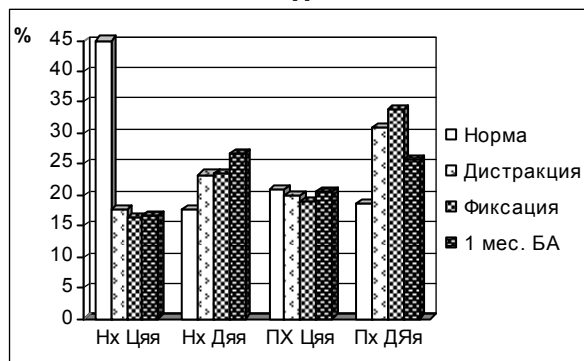
Рис. 2. Нейроны различных популяций поясничных спинномозговых ганглиев взрослых беспородных собак: **А** – крупный (проприоцептивный) нейрон с наличием умеренно выраженного периферического хроматолиза, центрально расположенного ядерно-ядрышкового аппарата, увеличение количества сателлитов; **Б** – малые (ноцицептивные) нейроны с наличием периферического хроматолиза, дислокацией ядрышка, увеличение количества глиоцитов в капсулах и межнейрональных промежутках. Окраска по методу Ниссля, ув. $\times 500$.



А



Б



В

Рис. 3. Динамика структурных изменений в различных популяциях первых сенсорных нейронов (**А** – крупные; **Б** – средние; **В** – малые клетки) двигательного анализатора при «веерном» способе удлинения голени взрослых беспородных собак: Нх – нормохромные нейроны; Пх – периферический хроматолиз (гипохромные); Цяя – центральное расположение ядерно-ядрышкового аппарата; Д – дислокация ядерно-ядрышкового аппарата.

В группе крупных гипохромных нервных клеток наблюдалось существенное увеличение показателей относительно таковых у интактных животных во все периоды эксперимента. В подгруппе нейронов с наличием периферического хроматолиза и центрально расположенного ядерно-ядрышкового аппарата максимально выраженные изменения наблюдались после выполнения дистракции с последующим постепенным уменьшением, особенно после снятия аппарата. В подгруппе нейронов, имеющих наиболее выраженные структурные преобразования в виде сочетания гипохромии и дислокации ядерно-ядрышкового аппарата, прослежено

постепенное нарастание показателей, относительно нормы, в периодах дистракции и фиксации.

В популяции средних нейронов в целом выявлены структурные изменения, характерные для крупных нейронов, что, возможно, объясняется тем, что часть клеток данной популяции также являются проприоцептивными. Прослежены менее существенные, чем в популяции крупных нейронов, изменения в подгруппе гипохромных клеток с центрально расположенным ядерно-ядрышковым аппаратом (рис. 3Б).

В популяции малых нейронов, ответственных за восприятие тактильной и болевой информации,

характерна несколько иная динамика структурных преобразований, исключая подгруппу клеток с нормальной структурой — нормохромных с центральным расположением ядерно-ядрышкового аппарата, в которой также отмечено снижение показателей во все периоды эксперимента более чем в 2 раза. В подгруппе нормохромных клеток с дислокацией ядерно-ядрышкового аппарата наблюдалось увеличение на 5 % в периоде distraction и еще на 4 % — через 1 мес. после снятия аппарата. В подгруппе гипохромных нейронов с дислокацией ядерно-ядрышкового аппарата показатели практически не отличались от таковых у интактных животных во все изученные сроки эксперимента. В подгруппе клеток с наиболее значительными структурными преобразованиями прослежено последовательное увеличение показателей относительно таковых у интактных животных в периодах distraction и фиксации при существенном снижении через 1 месяц после снятия аппарата (рис. 3В).

Исследование нейрон-глиальных соотношений показало умеренное увеличение трофических взаимодействий. Максимальное количество глиальных клеток в капсулах проприоцептивных нейронов выявлено после выполнения distraction — $11,63 \pm 0,083$. Количество сателлитов ноцицептивных нейронов после distraction соответствовало $2,96 \pm 0,056$, при этом их количество за время эксперимента не изменялось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдения за экспериментальными животными позволили установить, что в целом характерны типичные клинические проявления после выполнения оперативного вмешательства, наложения аппарата на конечность, в процессе длительных distractionных воздействий, а также в периодах фиксации и после снятия аппарата. Выявлялись также некоторые индивидуальные особенности.

Рентгенологические исследования показали, что в формировании костного distractionного регенерата в условиях «веерного» удлинения имеются особенности, заключающиеся в основном в увеличении поперечника вновь сформированного участка кости. Через 14 сут. distraction наблюдалось зональное строение регенерата с наличием срединной прослойки (зоны просветления) высотой 1,5–6 мм. Превышение диаметра регенерата относительно костных отломков в обозначенный срок эксперимента прослеживалось на 1 мм, к концу периода удлинения — до 5 мм. Высота соединительнотканной прослойки достигала 5 мм. В результате данных особенностей формирования через 1 месяц после снятия аппарата регенерат имел «бочкообразную» форму.

Проведенные нейрогистологические и количественные исследования позволили заключить, что при использовании «веерного» способа удлинения голени взрослых беспородных собак прослеживаются определенные структурные преобразования в чувствительных нервных клетках, расположенных в поясничных спинномозговых ганглиях. Наиболее

значительные изменения структуры обозначенных клеток происходят в периоде distraction с уменьшением в 2–3 раза количества клеток всех популяций, имеющих нормальную структуру, при соответствующем увеличении с наиболее выраженными преобразованиями перикариона.

Изменения в подгруппах клеток с наличием умеренных структурных преобразований менее значительны, за исключением подгруппы крупных гипохромных клеток с центрально расположенным ядерно-ядрышковым аппаратом. В данной подгруппе отмечено не только значительное увеличение, относительно интактных животных, количества нейронов с обозначенными структурными характеристиками в процессе длительного дозированного растяжения, но и увеличение количества сателлитов, что обусловлено необходимостью усиления функционирования проприоцептивных нейронов с возращением трофического обеспечения.

Поступление ноцицептивной информации также наиболее выражено в периоде distraction, но, в отличие от проприоцептивных нейронов, после снятия аппарата прослеживается уменьшение количества малых нейронов с сочетанными структурными преобразованиями. Количество глиальных клеток в капсулах малых нейронов незначительно отличалось от нормы во все изученные сроки эксперимента, что свидетельствует об умеренных изменениях в системе трофических взаимодействий при «веерном» способе удлинения конечности. Как показали проведенные нами ранее исследования, при удлинении с темпом 1 мм в сутки в сочетании с интрамедуллярным армированием спицами прослеживаются более значительные трофические взаимодействия проприоцептивных нейронов после выполнения distraction, а при автоdistraction с темпом 3 мм в сутки — после фиксации [11, 12].

Необходимо отметить, что при использовании различных режимов удлинения голени экспериментальных животных прослеживается однотипная направленность структурных изменений в первых сенсорных нейронах: значительное уменьшение за период distraction количества клеток, имеющих нормальную структуру и увеличение — с наиболее выраженными структурными преобразованиями [9, 11, 12]. Отличительной особенностью морфофункционального состояния проприо- и ноцицептивных нейронов при «веерном» удлинении является умеренность выраженности трофических взаимодействий в системе «нейрон — глия», что свидетельствует о меньшем раздражении рецепторного аппарата обозначенных нервных клеток, и, что особенно важно, о менее выраженной болевой реакции.

Проведенные гистологические и электрофизиологические исследования при «веерном» удлинении позволили сделать вывод о создании достаточно благоприятных условий для мышц удлиненной голени (икроножной и большеберцовой), о положительном влиянии переменного приложения растягивающих усилий с созданием периодов напряжения и расслабления [6].

Выполненные нами ранее исследования структурных составляющих афферентного звена двигательного анализатора при удлинении голени беспородных собак более 20 % от исходной длины также показали преимущества переменного режима distraction относительно постоянного [10].

Таким образом, наблюдаемые изменения морфофункционального состояния первых чувствительных нейронов двигательного анализатора в процессе формирования костного distractionного регенерата «веерным» способом являются адекватным отражением реакции различных анатомических структур удлиненного сегмента конечности на процесс длительного дозированного растяжения, адаптации, изменения двигательного режима экспериментальных животных. Обозначенный режим увеличения длины задней конечности взрослых беспородных собак с чередованием недельных периодов активного дозированного воздействия (растяжения с темпом 2 мм в сутки) и отдыха различных групп мышц голени является достаточно благоприятным для функционирования первых сенсорных нейронов двигательного анализатора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Гранит Р. Основы регуляции движений; пер. с англ. / Под ред. В.С. Гурфинкеля. — М.: Мир, 1973. — 367 с.
3. Илизаров Г.А., Асонова С.Н. Количественный анализ ростстимулирующего эффекта на напряжения растяжения в фасциях скелетных мышц при удлинении голени по Илизарову // Гений ортопедии. — 1996. — № 1. — С. 19—26.
4. Карымов Н.Р. Ультраструктурные аспекты адаптации нервных стволов к дозированному растяжению // Гений ортопедии. — 1996. — № 2—3. — С. 133—134.
5. Кочуткина Л.Н., Кудрявцева И.П. Изменения нервных проводников и их концевых аппаратов в

мышцах и коже при больших одноэтапных удлинении конечности по Илизарову // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1990. — Т. 98, № 4. — С. 24—31.

6. Морфофункциональная характеристика мышц голени экспериментальных животных при «веерном» удлинении конечности в эксперименте / Н.К. Чикорина, М.С. Сайфутдинов, С.А. Ерофеев, Т.В. Сизова // Гений ортопедии. — 2007. — № 4. — С. 5—8.

7. Рагинов И.С., Челышев Ю.А. Посттравматическое выживание чувствительных нейронов различных субпопуляций // Морфология. — 2003. — Т. 124, Вып. 4. — С. 47—50.

8. Сайфутдинов М.С., Ерофеев С.А., Чикорина Н.К. Зависимость динамики вызванной биоэлектрической активности и морфологических характеристик мышц голени от вида оперативного вмешательства при ее удлинении в эксперименте // Гений ортопедии. — 2003. — № 4. — С. 63—66.

9. Сафонова Г.Д. Структурные изменения нейронов чувствительных узлов спинномозговых нервов при удлинении голени взрослых собак // Морфология. — 2011. — Т. 139, Вып. 3. — С. 35—40.

10. Сафонова Г.Д., Калякина В.И. Влияние разных режимов distraction на состояние нейроцитов чувствительных узлов при больших удлинении голени в эксперименте по Илизарову // Distractionный остеосинтез в клинике и эксперименте. — Курган, 1988. — С. 100—104.

11. Сафонова Г.Д., Коваленко А.П. Динамика структурных изменений нейроцитов спинномозговых ганглиев после удлинении конечности собак аппаратом Илизарова с применением интрамедуллярных спиц // Рос. морф. ведомости. — 2006. — № 1—2, Прил. № 1. — С. 258—260.

12. Safonova G.D., Kovalenko A.P. Morphofunctional characteristics of neurons in the spinal ganglia of the dog in the post-distraction period // Neurosci. Behav. Physiol. — 2006. — Vol. 36 (5). — P. 491—494.

Сведения об авторах

Сафонова Галина Дмитриевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-47-47)

Ерофеев Сергей Александрович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной травматологии и ортопедии ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ

Степанов Михаил Александрович — ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной травматологии и ортопедии ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ

М.И. Сусликова, Л.И. Корытов, Т.М. Колбовская, М.И. Губина

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ИНДЕКСА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

В хроническом эксперименте на собаках была изучена динамика сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки во время ежедневного хронического иммобилизационного одночасового стресса. Было выяснено, что стресс приводит к увеличению индекса сократительной активности исследуемых отделов кишечника, которое сохраняется и на 7-е сутки эксперимента.

Ключевые слова: стресс, моторная функция кишечника

THE DYNAMIC INDEX CHANGES OF THE CONTRACTILE ACTIVITY OF DUODENAL AND JEJUNA DURING IMMOBILIZED STRESS

M.I. Suslikova, L.I. Korytov, T.M. Kolbovskaya, M.I. Gubina

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The dynamic contractile activity of duodenal and jejuna was studied during daily chronic one-hour stress in experiment on the dogs. It was revealed, that the stress leads to the increasing index of the contractile activity of experimental areas, which is preserved even on the 7th day of immobilized stress.

Key words: stress, intestinal motor function

Стресс, по определению Селье, является динамическим процессом системных изменений в организме в ответ на действие повреждающих факторов острого или хронического характера [10, 11]. Пищеварительная система закономерно вовлекается в этот процесс. При стрессе отмечаются нарушения работы печени и поджелудочной железы [11], торможение всасывания глюкозы и аминокислот [3, 4, 12], дискоординация моторной функции желудочно-кишечного тракта [1, 2, 7, 8, 14]. Несмотря на большое количество работ в области изучения сократительной деятельности ЖКТ при остром стрессе, динамика моторики тракта при хроническом стрессе, возможности адаптивных изменений моторной функции ЖКТ изучены недостаточно, что и послужило предметом данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование моторной функции желудочно-кишечного тракта проведено в условиях *in vivo* (хронический эксперимент) на 4 экспериментальных животных (беспородные собаки-самцы, сопоставимой массы — 5–6 кг). Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правила проведения работ с использованием лабораторных животных» (приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755). Выбор животных обусловлен возможностью моделировать у них психогенный стресс и получать воспроизводимые результаты [17].

На первом этапе, за 10–14 дней до опыта, животным при соблюдении стерильных условий под

управляемым эфирным наркозом проводилась имплантация биполярных серебряных с 5 мм межэлектродным расстоянием неполяризующихся электродов к гладким мышцам средней части двенадцатиперстной кишки и проксимального участка тощей кишки. Нейтральный электрод подшивался к сальнику. Брюшная полость послойно ушивалась. Провода подкожно выводились на спину собаки и припаивались к штырям коллектора во фторопластовом ложе. Коллектор фиксировался к мышцам вблизи остистых отростков грудных позвонков.

В послеоперационном периоде проводилась обработка раны. У всех собак осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Как до операции, так и в послеоперационном периоде, проводилось приучение собак к условиям экранированной камеры.

Через 14 дней после операции начинали эксперимент. Накануне опыта животных не ограничивали в пище и еде. За 30 минут до опыта собаке давали 100 г мяса, чтобы исключить влияние голода на моторику желудочно-кишечного тракта.

Для стандартизации стрессорного воздействия опыты проводились в одни и те же утренние часы. Одночасовой иммобилизационный стресс моделировали ежедневно в течение 7 дней жесткой фиксации животного к станку на животе для исключения повреждения коллектора.

Запись миоэлектрической активности исследуемых отделов кишечника проводилась на 16-канальном электроэнцефалографе EEG-16X (фирма «Микромед», Hungary) со скоростью записи 2 и 13 мм/ч, при чувствительности 100 мкВ на 1 см отклонения пера самописца. Одновременно проводилась запись ЭКГ во втором стандартном отведении.

За сутки до стрессорного воздействия в течение 1 часа 5 минут каждые 15 минут проводилась запись фоновой миоэлектрической активности (контроль). Запись в условиях стресса проводилась на 1-й, 3-й и 7-й день иммобилизации в следующие временные отрезки: с 1-й по 5-ю минуту, с 15-й по 20-ю минуту, с 30-й по 35-ю минуту, с 45-й по 50-ю минуту и с 60-й по 65-ю минуту. Для оценки моторной функции исследуемых отделов кишечника был использован индекс сократительной активности (ИСА) по методике Т.П. Березиной и В.И. Овсянникова [1, 2, 7, 8]. Его вычисляли как произведение двух показателей: количества потенциалов действия за 40-секундный временной отрезок и средней амплитуды (мм) пачек потенциалов действия для того же временного интервала. Индекс сократительной активности выражали в условных единицах.

После окончания исследования электроды были реимплантированы. Животные переданы в питомник.

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica 6» с использованием непараметрических методов. Сравнение в выборках одной серии проводилось с помощью дисперсионного анализа по Фридмену (p_F) для связанных групп, при $p \leq 0,05$ проводилось попарное сравнение с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (p_W) для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 1 в виде медианы и интерквартильного интервала (25 – 75-й процентиля).

На первые сутки стресса на первых минутах иммобилизации в двенадцатиперстной кишке

индекс сократительной активности был достоверно выше, чем в соответствующем временном промежутке контрольного исследования. Мы не получили торможения моторной активности двенадцатиперстной кишки на первых минутах иммобилизационного стресса, отмеченного другими авторами [2], что, возможно, связано с тем, что цитируемые авторы проводили эксперименты на кроликах с фиксацией их на спине, и которые несколько отличаются по экологии от собак. Индекс сократительной активности оставался стабильно высоким в течение всего часа иммобилизации и достоверно превышал контрольные опыты во всех временных интервалах. В целом на первые сутки стресса в течение часа ИСА превысил уровень контроля на 36,64 %, что говорит о значительной активации сократительной активности двенадцатиперстной кишки, что согласуется с данными других исследований [7, 8, 17].

В тощей кишке на первых минутах иммобилизации в первые сутки стресса также наблюдался высокий индекс сократительной активности, но затем отмечалось снижение ИСА на 15-й и 30-й минуте стресса (100,98 (88,00 – 115,49) и 90,54 (82,52 – 114,00) соответственно), однако это снижение не достигало уровня контроля в соответствующем временном промежутке ($p < 0,05$). Снижение моторной активности в тощей кишке в течение первых 30 минут иммобилизационного стресса отмечено и другими авторами [1]. В последующие 30 минут фиксации животных отмечалось постепенное увеличение индекса сократительной активности с максимальным значением на 60-й минуте. За час опыта ИСА превысил уровень контроля на 33,75 %. Таким образом, и в двенадцатиперстной,

Таблица 1
Динамика моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки (проксимальный отдел) по индексу сократительной активности (ИСА) в контроле и в состоянии стресса

Условия		Время регистрации моторной функции					ИСА за 1 час опыта
		0-5 мин	15-20 мин	30-35 мин	45-50 мин	60-65 мин	
	N	16	16	16	16	16	80
Индекс сократительной активности в условных единицах							
КОНТРОЛЬ	ДПК	44,52 (38,00–46,96)	36,52 (31,49–46,02)	43,43 (39,00–49,00)	42,52 (35,52–47,47)	45,98 (37,47–59,47)	43,91 (36,03–48,46)
	ТК	90,50 (70,49–102,50)	76,51 (71,75–85,03)	76,51 (69,98–90,48)	78,00 (66,00–94,00)	84,52 (80,25–91,99)	81,48 (70,95–92,46)
1 ДЕНЬ	ДПК	58,99* (53,52–68,96)	59,99* (55,98–72,00)	58,55* (55,98–67,90)	60,00* (54,01–72,54)	63,02* (55,31–75,54)	60,00* (55,78–69,52)
	ТК	109,49* (104,00–112,49)	100,98* (88,00–115,49)	90,54* (82,52–114,00)	110,50* (106,50–127,01)	113,02* (98,54–127,01)	108,98* (88,51–120,98)
3 ДЕНЬ	ДПК	63,48* (58,51–68,52)	64,98* (57,98–70,50)	59,48* (54,01–67,56)	56,81* (54,01–62,55)	66,99* (62,52–69,48)	63,00* (56,52–68,94)
	ТК	107,50* (98,98–108,08)	102,53* (85,02–111,99)	94,05* (89,50–104,00)	95,10** (87,50–104,52)	115,70* (97,99–122,51)	99,99** (90,05–110,99)
7 ДЕНЬ	ДПК	49,98 (44,50–60,02)	48,96** (45,97–57,97)	47,98** (46,29–53,52)	45,49** (35,50–60,48)	52,53** (46,50–60,48)	48,96** (45,00–56,54)
	ТК	89,98** (85,35–93,03)	88,50** (85,55–100,50)	83,52 (75,03–99,99)	76,02** (71,61–85,71)	89,50** (85,03–96,97)	88,00** (79,49–95,04)

Примечание: n – количество эпох записи; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ТК – тощая кишка; 1-й, 3-й, 7-й день – дни стресса; * – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с контролем в соответствующем временном интервале; ** – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с первым днем стресса соответствующем временном интервале.

и в тощей кишке наблюдалось усиление сократительной активности.

Одновременно в первые сутки стресса наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у испытуемых животных на 44 % по сравнению с исходными данными (75 (72–78) ударов в минуту – контроль; 108 (104–110) ударов в минуту – первый день стресса). Тахикардия отмечалась на протяжении всего времени фиксации собак, что говорит о стабильно высоком возбуждении симпатoadреналовой системы.

Усиление сократительной активности желудочно-кишечного тракта можно объяснить следующими механизмами. При стрессе происходит активация висцеромоторных нейронов блуждающего нерва, расположенных в продолговатом мозге, что может стать возможной причиной усиления моторики [7]. Кортикотропин-рилизинг фактор, воздействуя через CRF-1-рецепторы, также может участвовать в активации сократительной функции кишечника [15]. Не исключается и влияние таких гастроинтестинальных гормонов, как холецистокинин, мотилин, гастрин, серотонин, секретин [6] и других гуморальных факторов (нейромедины, энкефалины, тиреотропин-рилизинг фактор) [13, 16].

В ряде работ, проведенных на фоне часового иммобилизационного стресса у кроликов, изучалось влияние стрессорного воздействия на моторику желудочно-кишечного тракта [1, 2, 7, 8]. Авторы отмечают усиление моторной активности 12-перстной кишки при стрессе, наступающее после кратковременного торможения [7]. Повышение активности было более выражено во второй половине часа в постпилорическом отделе по сравнению с более дистальными участками двенадцатиперстной кишки (более 70 % по отношению к исходному фону). Сохраняющееся усиление моторики проксимального участка двенадцатиперстной кишки при часовой иммобилизации на фоне блокады М- и Н-холинорецепторов метацином и бензогексонием позволило авторам высказать гипотезу, что активация не имеет хо-

линергического происхождения, так как блокада делает невозможной передачу возбуждающего сигнала как посредством ацетилхолина, так и с помощью субстанции Р, которая также считается медиатором энтеральной нервной системы. Тем самым усиление индекса сократительной активности, наиболее вероятно, является результатом воздействия гуморального фактора [7, 8].

Существует точка зрения, что в механизме активации сократительной функции гладкой мускулатуры дистального отдела 12-перстной кишки и проксимального участка тощей кишки участвуют также возбуждающие бета-адренорецепторы, локализирующиеся на холинергических интернейронах энтерального сплетения [8, 9].

По данным М.С. Muelas с соавт. (1993), при иммобилизационном стрессе у собак наблюдалось усиление сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки, и, по мнению авторов, оно имело нейрогенную природу и устранялось перерезкой блуждающего нерва [17].

На 3-й день иммобилизационного стресса в двенадцатиперстной кишке в течение всего опыта сохранялось достоверное увеличение уровня индекса сократительной активности по сравнению с контролем. Максимальный уровень ИСА наблюдался на 60-й минуте (66,99 (62,52–69,48)), минимальный – на 45-й минуте (56,81 (54,01–62,55)). В тощей кишке на третий день стресса также отмечалось достоверное увеличение уровня индекса сократительной активности с максимумом на 60-й минуте по сравнению с контролем (115,70 (97,99–122,51)). Таким образом, на третьи сутки иммобилизации у животных сохранялось усиление сократительной активности в тощей и двенадцатиперстной кишке, но в тощей кишке наблюдалась тенденция к снижению ИСА в отличие от двенадцатиперстной кишки. Возможно, более длительное сохранение высокого уровня индекса сократительной активности двенадцатиперстной кишки при стрессе связано с большим влиянием на деятельность этого отдела модулирующих влияний ЦНС, в отличие от тощей

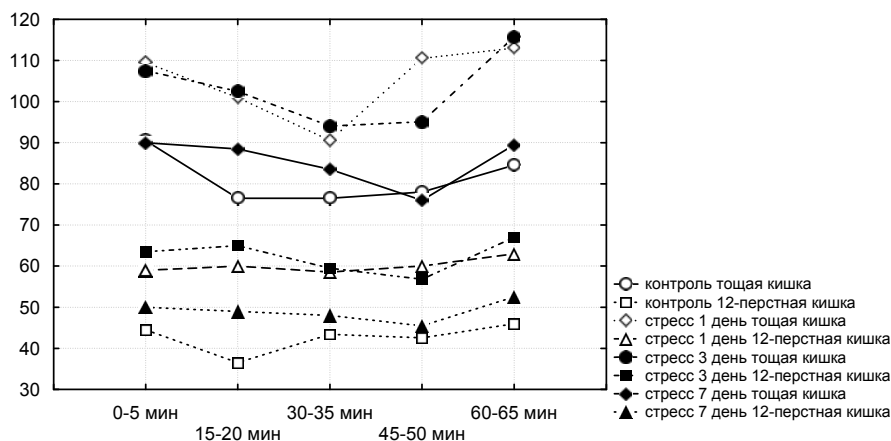


Рис. 1. Динамика индекса сократительной активности в 15-ти минутных интервалах опыта в контроле и при стрессе. По оси ординат: ИСА – индекс сократительной активности, по оси абсцисс: время забора материала в минутах в течение часа иммобилизации во время контрольных опытов и на 1-й, 3-й, 7-й день стресса; контроль – контрольный опыт.

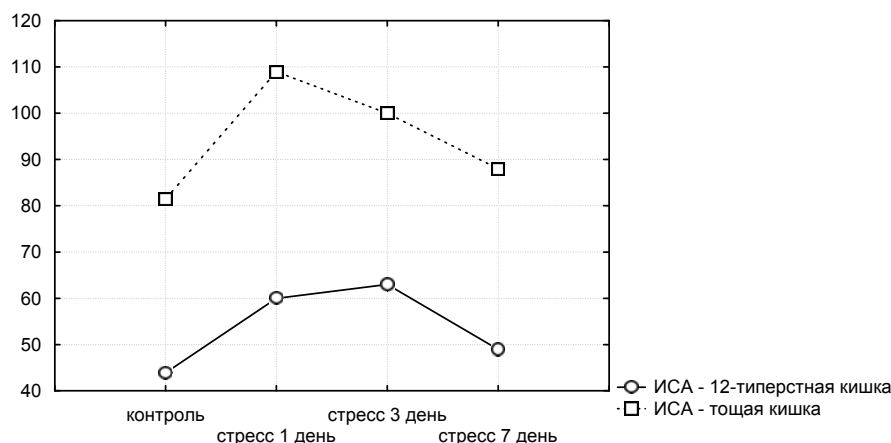


Рис. 2. Индекс сократительной активности за один час опыта в контроле и при стрессе. По оси ординат: индекс сократительной активности; по оси абсцисс: день забора материала.

кишки, где имеет место превалирование местных механизмов регуляции сократительной функции.

На третьи сутки стресса у всех испытуемых животных ЧСС на 30,67 % превышала контрольные данные, что свидетельствовало о повышении тонуса симпатoadренальной системы.

На 7-е сутки стресса наблюдалось приближение как частоты сердечных сокращений (73 (67–76) ударов в минуту), так и индекса сократительной активности обоих исследуемых отделов кишечника к уровню контроля практически во всех временных промежутках, кроме 15-минутного отрезка времени опыта. Однако в целом, за час уровень ИСА в двенадцатиперстной кишке на 7-й день стресса превышал данные контроля на 11,5 %, а в тощей на 8 %, но при этом также достоверно отличался от первого и третьего дня стресса (рис. 2).

Динамика изменения индекса сократительной активности на протяжении 15-минутных интервалов часовой ежедневной фиксации животных в течение 7 дней показана на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при хроническом иммобилизационном стрессе у собак наблюдается усиление сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки. В динамике изменений в течение часа в первые сутки стресса отмечалась следующая особенность: в тощей кишке на 15-й и 30-й минутах иммобилизации наблюдалось снижение ИСА, а в 12-перстной кишке этот показатель оставался стабильно высоким. На третий день стресса сохранялся высокий ИСА в исследуемых отделах кишечника, но в тощей кишке имелась тенденция к его снижению. На 7-е сутки стресса, несмотря на снижение индекса сократительной активности, он остается повышенным. Механизмы изменений моторики могут быть как нейрогенного, так и гуморального происхождения и нуждаются в дальнейшем изучении [1, 2, 7, 8]. Определенную роль могут играть процессы перекисного окисления липидов [5, 11], закономерно развивающегося при стрессе, следствием которых является нарушение

окислительно-восстановительных процессов [11], угнетение Na, K-АТФазы [5], которое приводит к повышению чувствительности гладкомышечных клеток к контрактильным веществам за счет накопления внутриклеточного кальция [5]. В связи с этим представляет интерес изучение влияния на моторную функцию желудочно-кишечного тракта мембраностабилизирующих препаратов при стрессе.

ЛИТЕРАТУРА

- Березина Т.П., Овсянников В.И. Механизм торможения сократительной активности тощей и подвздошной кишки при психогенном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2009. — № 6. — С. 639–651.
- Березина Т.П., Овсянников В.И. О механизмах торможения сократительной активности гастродуоденальной зоны при психогенном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2007. — № 1. — С. 76–89.
- Гуска Н.И., Шептицкий В.А., Разлован Т.А. О роли дофамина в механизме регуляции пищеварительно-транспортных функций мембраны энтероцитов при стрессе // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1993. — № 6. — С. 40–47.
- Закономерности изменения скорости всасывания глюкозы в тонком кишечнике при иммобилизационном стрессе (экспериментальное исследование) / М.И. Сусликова, И.А. Мирошниченко, Л.И. Корытов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 36–38.
- Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2005. — № 11. — С. 1320–1327.
- Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в ЖКТ. Интегративные аспекты. — СПб., 2003. — 136 с.
- Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной кишки при эмоциональном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2006. — № 7. — С. 852–862.

8. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2008. — № 6. — С. 689–699.

9. Овсянников В.И., Ткаченко Б.И. Механизм сопряжения адренергических и холинергических влияний на гладкую мускулатуру тонкой кишки // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 1. — С. 45–54.

10. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медицина, 1960. — 311 с.

11. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под ред. С.И. Колесникова. — Иркутск, 2009. — С. 64–66.

12. Шептицкий В.А. Роль катехоламинов в регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2003. — № 8. — С. 1001–1009.

13. Bond E.F., Heitcemper M.M., Bailey S.L. Estrogen supresses gastric motility response to thyrotropin-releasing hormone and stress in awake rats // Res. Nurs. Health. — 1998. — Vol. 3. — P. 221–228.

14. Enck P., Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. — 1992. — Vol. 1 — P. 83–90.

15. Martinez V., Tache Y. Role of CRF receptor 1 in central CRF-induced stimulation of colonic propulsion in rats // Brain Res. — 2001. — Vol. 893. — P. 29–35.

16. Neuromedin U acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via CRH system / M.S. Mondal, Y. Date, N. Murakami [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2003. — Vol. 284. — P. 963–969.

17. Vagal system involvement in changes in small bowel motility during restraint stress: an experimental study in the dog / M.S. Muelas, P. Ramirez, P. Parilla [et al.] // Brit. J. Surg. — 1993. — Vol. 80. — P. 479–483.

Сведения об авторах

Сусликова Мария Игоревна – ассистент кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 47-92-52; e-mail: smibalis2@rambler.ru)

Корытов Леонид Иннокентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (950) 077-43-13; e-mail: koritov@yandex.ru)

Колбовская Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета

Губина Марина Иннокентьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета

Е.Б. Топольницкий^{1,2}, Е.В. Семичев³, Н.А. Шефер^{1,2}, Г.Ц. Дамбаев¹

ПРИМЕНЕНИЕ СЕТЧАТОГО НИКЕЛИД-ТИТАНОВОГО ИМПЛАНТАТА И СВОБОДНОГО РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЕМОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ОКОНЧАТОГО ДЕФЕКТА ТРАХЕИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Томск)² ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск)³ Центральная научно-исследовательская лаборатория (Томск)

Предложен способ замещения окончатых дефектов трахеи свободным реваскуляризируемым аутоотрансплантатом, предварительно армированным сетчатым никелид-титановым имплантатом. Способ апробирован на 8 беспородных собаках, которым моделировали пострезекционный дефект или предварительно формировали трахеостому. В качестве аутоотрансплантата у экспериментальных животных выбран свободный кожно-фасциальный паховый лоскут. Эффективность способа оценивалась клинически, рентгенологическим, визуальным осмотром области вмешательства и гистологическими методами контроля. Показано, что способ позволяет устранять окончатые дефекты трахеи хорошо кровоснабжаемым аутоотрансплантатом с минимальным анатомо-функциональным или косметическим ущербом для донорской зоны, упростить и сократить продолжительность операции.

Ключевые слова: реконструкция трахеи, свободный лоскут, никелид титана

USE OF TITANIUM NIKELIDE IMPLANT AND FREE REVASCULARIZED FLAP FOR RECONSTRUCTION OF FENESTRATED TRACHEAL DEFECT (EXPERIMENTAL INVESTIGATION)

Е.Б. Topolnitskiy^{1,2}, Е.В. Semichev³, N.A. Shefer^{1,2}, G.Ts. Dambayev¹¹ Siberian State Medical University, Tomsk² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk³ Central Research Laboratory, Tomsk

Reconstruction of fenestrated tracheal defect using free revascularized flap combined with titanium nikelide implant has been developed. The experimental study was performed on 8 mongrels, on which defect or tracheostomy was created. The tracheal defect reconstruction was completed using free fasciocutaneous inguinal flap. Efficacy of the method was tested using clinical, radiological, macro- and microscopic examination. It is ascertained, that the technique permits to reconstruct fenestrated tracheal defect with minimal injury of donor zone, to simplify and shorten the operation.

Key words: tracheal reconstruction, free flap, titanium nikelide

ВВЕДЕНИЕ

Окончатые дефекты шейного отдела трахеи образуются после трахеостомии или резекции части стенки трахеи. Устранение таких дефектов зачастую является завершающим этапом реконструктивно-пластических операций на трахее, сопряжено с большими техническими трудностями, возможностью рестеноза и доступно иногда только в условиях крупных специализированных центров [2, 4, 9, 12, 13].

Для замещения окончатых дефектов шейного отдела трахеи используются кожно-мышечные, трехслойные кожно-мышечно-кожные аутолоскуты, сформированные из разных областей шеи или перемещенные на питающей ножке с верхней половины грудной клетки [4, 8]. Однако отсутствие на шее и верхней половине грудной клетки пригодных для пластического замещения мягких тканей не позволяет использовать аутоотрансплантаты, взятые из этих анатомических областей.

В то же время из-за особенностей строения для пластики дефектов стенок трахеи требуются не только мягкие, но и опорные ткани. В качестве

каркасной структуры для аутоотрансплантата при замещении обширных окончатых дефектов трахеи предлагались различные имплантаты: сетки из медицинской стали, тантала, титана, серебра, полипропилена, марлекса, политетрафторэтилена и др. [1, 2, 5, 7, 8, 12]. Недостатками этих способов являются низкая биохимическая и биомеханическая совместимость имплантатов. Вследствие этого после врастания и созревания соединительной ткани они становятся ригидными, деформируются, способствуют избыточному росту соединительной ткани, что может привести к рестенозу дыхательных путей. Эти имплантаты не устойчивы к инфекции, вызывают пролежни прилежащих сосудов и аррозивное кровотечение.

Существуют методики устранения дефектов трахеи с помощью сложных кожно-костных, кожно-мышечно-костных, кожно-хрящевых аутоотрансплантатов, в том числе предварительно подготовленных путем имплантации ауто- или аллоткани (хряща реберной дуги, ушной раковины, носовой перегородки и т.д.) [4, 6, 9, 10]. Недостатками способов являются высокая травматичность,

связанная с забором опорных аутоклет (кость, хрящ), вероятность резорбции костного или хрящевого опорного компонента и потеря каркасных свойств трансплантата в отдаленном периоде, что может привести к рестенозу трахеи, либо пролабированию лоскута в просвет дыхательных путей. Способам с предварительной имплантацией хряща или кости присущи многоэтапность и продолжительность лечения, что снижает качество жизни данной категории больных. Кроме того, при использовании собственного хряща реберной дуги, ушной раковины или носовой перегородки возникают анатомо-функциональный и косметический дефекты в донорской зоне, пластическое восстановление их также может быть необходимо.

Появление микрохирургических технологий и накопленный опыт аутоотрансплантации реваскуляризируемых комплексов тканей позволили замещать самые разнообразные дефекты анатомических структур человеческого тела, в том числе обширные дефекты трахеи. К настоящему времени разработаны и применены в клинике способы устранения дефектов трахеи на основе микрохирургических реваскуляризируемых кожно-костных, армированных или префабрикованных кожно-фасциальных и кожно-мышечных аутоотрансплантатов [4, 11, 12, 13]. Появление биоадаптированных материалов на основе никелида титана и их успешное применение в различных областях медицины открыли новые возможности в реконструктивной хирургии трахеи.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности применения сетчатого никелид-титанового имплантата в качестве армирующей структуры свободного реваскуляризируемого аутоотрансплантата при замещении окончательного дефекта трахеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ и выполнено на 8 беспородных короткошерстных собаках обоего пола массой тела 10–16 кг. Эксперименты на животных выполнены на базе сектора экспериментальной хирургии и физиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (заведующий — д.м.н., профессор А.Н. Байков). В работе руководствовались этическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 МЗ СССР). Все манипуляции и выведение животных из опытов проводили под общей анестезией. Применяемые сетчатые имплантаты из никелида титана разработаны и изготовлены в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (Томск) (директор — д.т.н., профессор В.Э. Гюнтер).

Подготовка к операции, анестезиологическое обеспечение и ведение послеоперационного пе-

риода у всех животных были одинаковыми. Под внутривенным пропофоловым наркозом с управляемым дыханием выполняли цервикотомию и резекцию переднебоковой стенки шейного отдела трахеи на протяжении пяти хрящевых полуколец. Дефект трахеи устраняли комбинированным аутоотрансплантатом. Животные были разделены на две группы: в первой серии опытов ($n = 5$) дефект трахеи замещали сразу, а во второй ($n = 3$) — формировали стойкую трахеостому и устраняли ее пластически через 3 месяца. В качестве комбинированного аутоотрансплантата использовали свободный паховый кожно-фасциальный лоскут, к которому для придания каркасности фиксировали сетчатый имплантат. Перед «подъемом» лоскута переднюю брюшную стенку у экспериментальных животных обмывали водой с мылом, удаляли шерсть, обрабатывали трижды раствором «Септоцид Р». Забор пахового аутолоскута производился по стандартной методике F. Finseth (1976). Имплантат представлял собой тонкопрофильную ткань с размерами ячейки 200–500 мкм, сплетенную по текстильной технологии из сверхэластичной никелид-титановой нити толщиной 60 мкм (патент РФ № 2257230). Нить изготовлена из композиционного материала, включающего сердцевину из наноструктурного монолитного никелида титана и пористый поверхностный слой оксида титана. Присутствие монолитного никелида титана внутри оксидной оболочки значительно улучшает прочностные свойства материала, а пористая чешуйчатая поверхность нити придает ей высокую адаптивность в тканях организма. Благодаря мелкоячеистой структуре и пористой оболочке композитной нити, имплантат обладает капиллярными свойствами, что создает возможность целенаправленно насыщать его растворами с антимикробным действием путем замачивания и применять в условиях инфицированной раневой поверхности [3].

С целью профилактики раневых и бронхолегочных осложнений назначались антибиотики широкого спектра действия, как во время, так и после операции в течение 5 суток. В послеоперационном периоде за животными проводилось клиническое наблюдение, рентгенологический контроль, макро- и микроскопическое исследование области вмешательства. Забор материала для исследования на светооптическом уровне осуществлялся на 3-и, 14-е и 30-е сут. Перед гистологическим исследованием прецизионно извлекался сетчатый имплантат и комплекс тканей, включающий аутоотрансплантат, подвергался гистологическому исследованию. Окраска срезов проводилась по стандартной методике гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная нами методика устранения окончательного дефекта трахеи заключается в следующем. После окаймляющего трахеостомы разреза выполняют мобилизацию кожи вокруг дефекта и выделяют боковые стенки трахеи, при этом оставляя по периметру по 5 мм кожи для подшивания

ее к краям кожной части аутооттрансплантата. В случае пострезекционного дефекта во время оперативного вмешательства аутооттрансплантат фиксируют непосредственно к стенке трахеи. В донорской области забирают соответствующий размеру дефекта свободный кожно-фасциальный лоскут, в котором кожная часть соответствует размерам дефекта, а подлежащая подкожно-жировая клетчатка и поверхностная фасция превышают его на 5–10 мм. Затем на фасциальную поверхность аутооттрансплантата укладывают сетчатый имплантат, выступающий за края аутооттрансплантата не менее чем на 10 мм. В имплантате делают линейный разрез и дополняют его выкраиванием округлого отверстия для размещения сосудистой ножки аутооттрансплантата, затем фиксируют сетку через толщу тканей к коже сверхэластичной никелид-титановой нитью, завязывают узлы на поверхности имплантата. Укрепленный таким образом аутооттрансплантат располагают кожей в просвет трахеи и фиксируют ее к краям дефекта, сформированный шов укрывают тканями пересаженного комплекса, выступающими за край кожной части. Свободный край сетчатого имплантата из состава комбинированного аутооттрансплантата фиксируют к передней и боковой стенкам трахеи. Кровоснабжение в аутооттрансплантате восстанавливают. Раны ушивают и дренируют.

Основываясь на методике предложенной операции, в качестве аутооттрансплантатов могут служить свободный лучевой или паховый лоскут, хотя последний менее предпочтителен из-за более выраженного волосяного покрова. Также, по нашему мнению, возможно с некоторыми изменениями использовать кожно-мышечно-серозный лоскут на основе нижних эпигастральных сосудов. Однако в этом случае серозная оболочка ротируется в просвет трахеи, аутооттрансплантат укрепляется через сформированные в нем тоннели. В нашем случае выбор пахового лоскута обусловлен тем, что в этой анатомической области у собак кожа менее всего покрыта шерстью. В противном случае обильный волосяной покров способствует развитию obstructive синдрома, что негативно скажется на трахеобронхиальном дренаже в отдаленном послеоперационном периоде.

Послеоперационный период у всех животных был гладким. Большинство животных на 3-и сутки после операции становились активными, хорошо принимали пищу, пили воду, а на 7-е сутки почти не отличались поведением от неоперированных. В раннем и отдаленном послеоперационном периоде дыхание животных оставалось свободным без стридозного компонента, как в покое, так и во время движения животного, что свидетельствует о достаточном просвете трахеи для полноценного дыхания и нашло подтверждение при макроскопическом исследовании просвета трахеи. Кожный лоскут и слизистая трахеи вокруг трансплантата выглядели отечными, умеренно гиперемизированными. На отдельных участках по линии шва определялись ярко-розовые грануляции, функционально незна-

чимые на проходимость трахеи. У двух животных из первой группы был отмечен некроз аутооттрансплантата вследствие нарушения его питания и пролабирование имплантата в просвет трахеи в ранние сроки после вмешательства. У остальных животных мы не отметили миграции имплантата и развития послеоперационных осложнений. Сетчатый никелид-титановый имплантат был прочно фиксирован в тканях к 30-м суткам после операции. Несмотря на развившиеся послеоперационные осложнения летальных исходов не наблюдалось. При рентгенографическом исследовании шеи имплантат не определялся, воздушный столб трахеи был незначительно деформирован на уровне вмешательства. В донорской области определялся едва заметный послеоперационный рубец с признаками первичного заживления.

При гистологическом исследовании пересаженного комплекса тканей на 3-и сутки в области трахеальных швов эпидермальные клетки были расположены хаотично, не формируя четко выраженных слоев. В центральной зоне аутолоскута, как и на его периферии, роговой слой был слабо выражен. Сосочковый слой был уплощен, в области послеоперационной раны определялись дезориентированные коллагеновые волокна различной толщины, эластических волокон было мало. Среди клеточных элементов наблюдались фибробласты различной степени зрелости, а также малодифференцированные клетки. В дерме наблюдались явления отека и сосудистого полнокровия. Кровеносные и лимфатические сосуды были расширены. Преимущественно в области швов встречались полиморфноклеточные инфильтраты с резким преобладанием сегментоядерных нейтрофилов. Придатки кожи сохранились, в волосяных влагалищах определялись явления дистрофии. В первой группе слизистая оболочка трахеи в области соприкосновения с аутооттрансплантатом была отечна, сосуды ее расширены, эпителий набухший, отмечался умеренный акантоз. В отдалении от трансплантата эпителиальная выстилка трахеи была нормального строения. По краю резекции хрящ трахеи окрашивался базофильно, некоторые хрящевые клетки были вакуолизированы, ядра их были пикнотичны. В околотрахеальной клетчатке на уровне вмешательства отмечались кровоизлияния.

К 14-м суткам эпителизация раневой зоны была завершена. В отдельных участках лоскута наблюдалось частичное наложение регенерирующего пласта клеток. Среди слоев эпителиоцитов встречались единичные лейкоциты, преобладал очаговый лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат. Восстановление архитектоники дермы отмечалось к 30-м суткам, когда отчетливо определялись сосочковый и сетчатый слои. В клеточном составе преобладали зрелые фибробласты. Тканевые базофилы встречались преимущественно в глубоких слоях дермы и вблизи сосудов. Производные кожи были восстановлены, хотя были отмечены и атрофические процессы в них.

Клиническое наблюдение, макро- и микроскопические исследования свидетельствовали о том, что надежное пластическое замещение окончательных дефектов шейного отдела трахеи свободными ревааскуляризированными аутотрансплантатами, предварительно армированными сетчатыми никелид-титановыми имплантатами, возможно. Вследствие биомеханической и биохимической совместимости с окружающими тканями поры нити и ячейки имплантата прорастают фибробластами, капиллярами и новообразованными сосудами, заполняются соединительной тканью с формированием единого тканевого регенерата, что гарантирует надежное удержание в тканях, предотвращает смещение имплантата относительно дефекта трахеи и исключает стеноз дыхательных путей. Сетчатая структура и общая толщина имплантата (не менее 120 мкм) обеспечивает достаточную механическую устойчивость и при прорастании соединительной тканью не препятствует минимальной подвижности на замещенном участке трахеи, необходимой для адекватного трахеобронхиального дренажа и во время акта дыхания. Общая толщина имплантата не более 200 мкм не препятствует тесному контакту ауто-трансплантата с окружающими тканями, облегчает сращение их между собой. Сетчатый имплантат на основе сверхэластичной никелид-титановой нити является хорошим пластическим материалом, позволяет легко и просто моделировать любую необходимую форму в имплантационной области, устойчив к инфекции. Эластичные свойства сетчатого никелид-титанового имплантата и дыхательной трубки сходны, поэтому при растяжении деформация образованного комплекса трахея-имплантат получается согласованной. Это снижает риск послеоперационных осложнений, повышает прочность соединения и обеспечивает анатомо-физиологическое восстановление данной области без ущерба для донорской зоны.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет устранять окончатые дефекты трахеи любых размеров хорошо кровоснабжаемым аутотрансплантатом с минимальным анатомо-функциональным или косметическим ущербом для донорской зоны, упростить и сократить продолжительность операции, повысить ее состоятельность.

Сведения об авторах

Топольницкий Евгений Богданович – кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета, заведующий хирургическим торакальным отделением Томской областной клинической больницы (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (3822) 41-75-70, 646-193; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru)

Семичев Евгений Васильевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета

Шефер Николай Анатольевич – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета, врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения Томской областной клинической больницы

Дамбаев Георгий Цыренович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Ф.Ф. Пластические операции на трахее и бронхах. — Т.: Госмедиздат УзССР, 1962. — 147 с.
2. Аничкин В.В., Карпицкий А.С., Оладько А.А. Трахеобронхопластические операции. — Витебск, 1996. — 266 с.
3. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения / В.Э. Гюнтер, В.Н. Ходоренко, Ю.Ф. Ясенчук [и др.]. — Томск: МИЦ 2006. — 296 с.
4. Реконструктивная хирургия и микрохирургия рубцовых стенозов трахеи / В.Д. Паршин, Н.О. Миланов, Е.И. Трофимов, Е.А. Тарабрин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 136 с.
5. Ягудин Р.К., Ягудин К.Ф. Аллопластика ларинготрахеостомы полипропиленовой сеткой Эсфил // Вестник оториноларингологии. — 2007. — № 1. — С. 32—36.
6. Bozkurt A.K., Cansiz H. Tracheal reconstruction with autogenous composite nasal septal graft // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 74. — P. 2200—2201.
7. Experimental study of tracheal patch reconstruction with a covered expandable metallic stent / H. Kitagami, T. Takahashi, S. Watanabe [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — Vol. 66. — P. 1777—1781.
8. Grillo H.C. Surgery of the trachea and bronchi. — London, BC Decker Inc. Hamilton, 2004. — 872 p.
9. Novel method to repair tracheal defect by pectoralis major myocutaneous flap / J. He, X. Xu, M. Chen [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2009. — Vol. 88. — P. 288—291.
10. Prefabrication of composite tissue for improved tracheal reconstruction / P. Delaere, J. Hardillo, R. Hermans, B. Van Den Hof // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2001. — Vol. 110. — P. 849—858.
11. Reconstruction of the trachea with a tubed radial forearm free flap / B.R. Beldholm, M.K. Wilson, R.M. Gallagher [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 126. — P. 545—550.
12. Tracheal reconstruction with the use of radial forearm free flap combined with biodegradative mesh suspension / A. Maciejewski, Szymczyk, S. Poltorak, M. Grajek // Ann. Thorac. Surg. — 2009. — Vol. 87. — P. 608—610.
13. Yu P., Clayman G.L., Walsh G.L. Human tracheal reconstruction with a composite radial forearm free flap and prosthesis // Ann. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 81. — P. 714—716.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 615.15

Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковский, В.В. Пичугин

НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития РФ (Москва)

Ключевые знания, требуемые для любого дипломированного специалиста по производству лекарственных средств, включают понимание принципов GMP, хорошее знание производственных процессов и организаторские навыки. В современной российской фармацевтической промышленности наблюдается нехватка экспертов по фармацевтическому проектированию, контролю качества и аудиторам GMP. Понятия «промышленная фармация» и «промышленный фармацевт/провизор» еще не введены в программу студентов и учебные планы последипломного образования.

Ключевые слова: фармацевтическая отрасль, непрерывное образование, промышленная фармация

CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT
OF PERSONNEL FOR THE PHARMACEUTICAL SECTOR

N.V. Pyatigorskaja, A.P. Meshkovski, V.V. Pitchugin

Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow

Key competences required for any graduated specialist in the manufacture of medicines include understanding of GMP principles, good knowledge of production processes and managerial skills. In the present day Russian Pharma Industry there is a shortage of experts in Pharmaceutical Engineering, QC and GMP auditors. Notions of "Industrial Pharmacy" and of "industrial pharmacist" are not yet introduced into students syllabus and postgraduate curricula.

Key words: pharmaceutical industry, regular study, industrial pharmacy

Эффективность субъектов инновационной деятельности зависит не столько от внутренних организационных возможностей, сколько от институциональной среды, в которой они функционируют, а также от степени их встроенности в эту среду. Соответственно, результативность инновационных систем определяется уровнем научно-технической кооперации и эффективностью процессов циркуляции потоков знаний.

Ключевая задача инновационного развития, сопоставимая по важности и масштабности с суммой всех остальных, — создание условий для формирования у специалистов компетенций инновационной деятельности, иначе говоря — компетенций «инновационного человека» как субъекта всех инновационных преобразований. «Инновационный человек» — более широкая категория, означающая, что каждый гражданин должен стать адаптивным к постоянным изменениям: в собственной жизни, в экономическом развитии, в развитии науки и технологий, — активным инициатором и производителем этих изменений. При этом каждый специалист будет играть свою роль в общем инновационном сообществе в соответствии со своими склонностями, интересами и потенциалом.

Ключевыми компетенциями инновационного сообщества должны стать:

- способность и готовность к непрерывному образованию, постоянному совершенствованию, переобучению и самообучению, профессиональной мобильности, стремление к новому;
- способность к критическому мышлению;
- способность и готовность к разумному риску, креативность и предприимчивость, умение работать самостоятельно и готовность к работе в команде, готовность к работе в высококонкурентной среде;
- широкое владение иностранными языками как коммуникационными инструментами эффективного участия в процессах глобализации, включая способность к свободному бытовому, деловому и профессиональному общению на английском языке.

Наращивание таких компетенций — длительный и сложный процесс, включающий в себя необходимость адаптации для этих целей не просто отдельных направлений социально-экономической политики (в первую очередь, политики в сфере образования), но и общественной среды в целом, формирование «климата» в обществе, обеспечивающего свободу творчества и самовыражения, поощряющего и вознаграждающего людей, обладающих соответствующими компетенциями и достигающих успеха за счет их использования.

В связи с этим необходимо формирование целостной системы непрерывного образования, отвечающей требованиям, предъявляемым инновационной экономикой, т.е. переход к использованию современных методов и технологий обучения, направленных на непрерывное развитие и дальнейшее совершенствование творческого мышления, навыков и мотивации выявления и постановки проблем, создания нового знания, направленного на их решение, поиска и обработки информации, самостоятельной и командной работы и иных компетенций инновационной деятельности.

В настоящее время в дополнительном образовании часто встречаются такие черты, как отраслевая разрозненность, отрыв от запросов производственной сферы и сферы потребления, становясь при этом все менее привлекательным с точки зрения инвестиционных интересов бизнеса.

Активное развитие фармацевтической промышленности России (строительство большого числа новых фармацевтических предприятий) сделало актуальным подготовку и переподготовку кадров. В производство лекарственных средств приходит все больше национальных и иностранных инвесторов. Динамика роста фармацевтической индустрии как в России, так и в странах СНГ, требует наличия квалифицированного производственного персонала. Данная проблема сегодня чрезвычайно актуальна не только в России и странах СНГ, но и во всем мире. Международные организации практически ежемесячно издают материалы, связанные с организацией производства лекарственных средств [1].

В докладе Международной фармацевтической федерации (FIP) «Глобальный доклад FIP о фармацевтических кадрах и их миграции: призыв к действию», приуроченном к Всемирному дню здоровью (7 апреля 2006 г.) имеются программы непрерывного профессионального развития и повышения квалификации для фармацевтов (www.fip.org) и затрагиваются следующие актуальные проблемы:

- распределение фармацевтических работников;
- нехватка и неравномерное распределение фармацевтов по странам и профессиональному направлению;
- регулирующие положения, подготовка и сертификация специалистов.

В анализе отмечается, что более 50 % выпускников фармацевтических факультетов медицинских ВУЗов идут работать в промышленность и научные организации.

Главную тему последнего 71-го Конгресса Международной фармацевтической федерации (3–8 сентября 2011 г.) можно перевести следующим образом: «Пренебречь безопасностью и качеством — значит встать на рискованный путь». Имеется в виду безопасность и качество работы специалистов в сфере лекарственного обеспечения, а не только самих препаратов. Т.е. основным направлением признано обеспечение безопас-

ности пациентов путем надлежащего выполнения специалистами своих обязанностей в разработке, производстве, обеспечении качества и распределении лекарств [3].

В 80 % высших фармацевтических учебных заведений мира готовят специалистов по направлению «Промышленная фармация». Особо следует выделить консорциум европейских университетов (ULLA) для обучения специалистов в области фармацевтических наук, основной целью которого является расширение сотрудничества в области образования и научных исследований в фармации между европейскими университетами. В состав ULLA входят:

- фармацевтический факультет, университет Упсалы (Швеция);
- фармацевтический факультет, университет Лондона (Великобритания);
- центр по изучению лекарств Лейдена/Амстердама (Нидерланды);
- датский университет фармацевтических наук, Копенгаген (Дания);
- фармацевтический факультет, университет Парижа Sud (Франция);
- фармацевтический факультет, университет Пармы (Италия).

Присоединение России к Болонскому процессу означает участие России в едином общеевропейском пространстве высшего образования с целью развития систем обеспечения качества, эффективного использования системы обучения кадров. В связи с этим важным является принятие новых квалификаций посредством укрепления диалога в рамках вузов, между вузами и работодателями. При этом национальная политика в сфере образования должна подтолкнуть вузы и другие заинтересованные организации к увеличению возможностей для обучения в течение всей жизни на уровне высшего образования, включая признание предыдущего образования.

Приказом Минпромторга России от 23 октября 2009 года № 965 утверждена «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». В разделе 3 «Проблемы фармацевтической отрасли» отмечено наличие дефицита высококвалифицированных кадров для фармацевтической отрасли и практическое отсутствие подготовки таких кадров для современного фармпроизводства и индустриальной науки, а также низкая ориентированность ВУЗов на восприятие к обучению новым направлениям науки и технологии, постоянно появляющимся в мире [7].

Постановлением правительства Российской Федерации 17 февраля 2011 г. № 91 утверждена Федеральная целевая программа (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», целью которой является переход фармацевтической промышленности на инновационную модель развития. Среди основных задач программы обозначена задача

кадрового обеспечения перехода отечественной фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель развития [10].

ФЦП развития образования на 2011 – 2015 годы формирует вектор на подготовку кадров по приоритетным направлениям модернизации и технологического развития экономики России (энергоэффективность, ядерные технологии, стратегические компьютерные технологии и программное обеспечение, медицинская техника и фармацевтика, космос и телекоммуникации) [5].

Во время дипломной подготовки невозможно подготовить специалиста, который сразу после окончания вуза проявит профессионализм на производстве на высочайшем уровне. В последующем расширение профессиональных знаний и практических навыков происходит на этапе послевузовского образования, которое является обязательным для специалистов фармотрасли.

Концепция постоянного профессионального развития может быть определена как «индивидуальная ответственность фармацевтов за систематическое поддержание, развитие и расширение объема знаний, навыков и установок для обеспечения постоянной компетентности в качестве специалистов на всем протяжении их карьеры».

Необходимость создания новой современной системы подготовки кадров для фармацевтической промышленности продиктована специализацией и дифференциацией деятельности субъектов фармацевтического рынка, что повлечет за собой необходимость изменения подходов и учебных программ.

Соответственно, должны меняться и программы подготовки фармацевтических кадров. Последипломное обучение из периодического повышения квалификации превращается в непрерывное профессиональное развитие, целью которого является не только обновление знаний обучающихся, но также приобретение необходимых им навыков и даже выработка определенных черт личности, например, связанных с управленческой деятельностью.

Появление руководств Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных продуктов медицинского назначения (ICH) ICH Q8 (Фармацевтическая разработка), Q9 (Управление рисками качества) и Q10 (Система фармацевтического качества) привело к радикальным изменениям в сфере промышленной фармации [6, 8, 9]. В США и в Западной Европе в отрасли начинают использоваться новые подходы, заложенные в указанные документы: «Качество через дизайн», «Пространство дизайна», «Стратегия контроля качества», «Технология анализа процессов» (РАТ), «Выпуск серий в реальном времени» и др.

В бюллетене ассоциации фармацевтов Франции (Ordre National Des Pharmaciens) подчеркивается, что наряду с очевидным экономическим компонентом деятельность фармацевтов отличается крайне важным неэкономическим аспектом — ис-

пользование высокоспециализированных профессиональных знаний.

В фармацевтической промышленности России работает около 70 тыс. человек. Однако в России ни химико-технологические ВУЗы, ни фармацевтические факультеты медицинских ВУЗов не имеют программ, утвержденных стандартов по направлению «Промышленная фармация» и не готовят для фармацевтической отрасли специалистов, способных провести в полном объеме фармацевтическую разработку, составить досье на регистрацию, подготовить досье на лицензирование производства лекарственных средств, написать технологический регламент и быть способными подготовить локальные акты предприятия (стандарты), обеспечивающее производство и контроль качества лекарственных средств в соответствии с Правилами производства и контроля качества лекарственных средств (Правила GMP) [11, 12].

В немалой степени существующие недостатки связаны с субъективным фактором — непониманием мировых тенденций. В последнее время признано, что нехватка высококвалифицированных кадров в фармпромышленности достигает 80 % и более. При этом тезис о недостатке хорошо подготовленных кадров трактуется весьма однобоко. Речь, как правило, идет о потребности заводов в технологах, без четкого понимания роли технолога при выполнении Правил GMP. Вместе с тем общепринятые во всем мире понятия «промышленный фармацевт», «промышленная фармация», не получили в России официального признания [1].

Упускается из виду необходимость повышения квалификации руководящего состава (директор, заместители), а также работников руководящих и надзорных органов. Умалчивается о намеченной аттестации Уполномоченных лиц предприятий отрасли. Остается низким уровень понимания правил GMP работниками отрасли. Сегодня нередко ставится знак равенства между пригодным для контрактного производства участком и предприятием, выпускающим лекарственные средства в условиях соблюдения правил GMP. Иначе говоря, смешиваются понятия: GMP-площадка и GMP-процессы. Отдельные инженеры вопреки международному консенсусу навязывают работникам отрасли мнение о ненужности руководства ICH Q9. Не учитывается быстро меняющийся характер правил GMP, в связи с чем попытки их внедрения напоминают стрельбу по движущейся цели [2].

Применительно к рассматриваемому случаю риск заключается в недостижении заинтересованными сторонами целей, зависящих от качества образования. Например, предприятие не сможет перейти на инновационную модель развития и быстро увеличить производительность труда вследствие недостаточной квалификации персонала [6]. Требуется практический заново сформировать инженерный корпус, обеспечить подготовку высококвалифицированных технологов и аналитиков, перенять опыт профессионалов предпенсионного возраста («Дерево, как бы мощны и крепки ни

были его корни, можно выкорчевать за час, но нужны годы, чтобы оно стало плодоносить...» Ас-Самарканди).

У каждой из заинтересованных в качестве подготовки специалистов сторон имеются свои риски в соответствии с преследуемыми ими и заявляемыми потребностями. Предприятие или организация, принимающая выпускников вузов на работу, может столкнуться со следующими элементарными рисками:

- отсутствие у выпускников достаточных теоретических знаний;
- отсутствие у выпускников достаточного практического опыта;
- неразвитость у выпускников личностных качеств, необходимых для успешного исполнения профессиональных обязанностей;
- низкая работоспособность выпускников;
- низкий уровень общекультурного развития (эрудиция, область профессиональных интересов);
- не приобретены или не в достаточной степени развиты психологические качества, необходимые для работы.

Следует отметить, что Правительство России строит планы скорейшего исправления неблагоприятной ситуации с подготовкой кадров. Планами предусмотрены: разработка новых образовательных программ и образовательных модулей для профильных высших и средних специальных учебных заведений, перевод фармпроизводства на инновационные рельсы, внедрение GMP к началу 2014 г., выпуск конкурентоспособных препаратов, 8-кратный рост объема экспорта лекарственных средств к 2020 г. В ряде регионов создаются фарм-кластеры. Минпромторг намерен в кратчайшие сроки присоединиться к международной системе взаимного признания результатов инспектирования по правилам GMP (PIC/S). В этих условиях важной задачей отрасли должно стать ускоренное освоение зарубежного опыта в сфере подготовки специалистов по программе «промышленная фармацевтика».

Динамика инноваций и перемен не может быть осознана вне широкой концепции знаний, включая компетенции и способности, практики и процедуры, смыслы, убеждения и восприятия. Людей можно снабдить новой информацией, но это еще не значит, что она автоматически пополнит багаж знаний. Вероятно, будет правильнее считать информацию ресурсом лишь в случае, если она может

быть использована с помощью адекватных знаний. Выбор технологического вектора зависит от человеческого фактора, который иногда оказывает большее влияние, чем объективные технические или инженерные параметры. Все это отражает не всегда очевидную, но, тем не менее, важнейшую роль исследований по планированию будущего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Береговых В.В., Пятигорская Н.В. Стратегия развития медицинской и микробиотехнологической промышленности России // Фармацевтическая промышленность. — 2006. — № 1. — С. 3—11.
2. Мешковский А.П. Обзор итогов ежегодного конгресса FIP, состоявшегося в г. Хайдарабад, сентябрь 2011. — Режим доступа: <http://www.spfo.ru/node/325>.
3. Мешковский А.П. Хайдарабад — 71-й конгресс Международной фармацевтической федерации // Ежедневник «Аптека». — 2011. — № 43. — С. 322—371.
4. Никитина Н.Ш., Щеглов П.Е. Качество высшего образования. Риски при подготовке специалистов // Университетское управление: практика и анализ. — 2003. — № 1 (24). — С. 46—59.
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 7 февраля 2011 г. № 61 «О Федеральной целевой программе развития образования на 2011—2015 годы».
6. Система фармацевтического качества: Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q10.
7. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, приказ Минпромторга России от 23 октября 2009 года № 965.
8. Управление рисками качества: Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q9.
9. Фармацевтическая разработка: Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q8.
10. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», Постановление правительства Российской Федерации от 17 февраля 2011 г. № 91.
11. Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27 декабря 2002 года № 184-ФЗ.
12. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ.

Сведения об авторах

Пятигорская Наталья Валерьевна — доктор фармацевтических наук, заместитель директора по научной работе НИИ фармации, доцент кафедры организации производства и реализации лекарственных средств, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России (117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45; тел.: 8 (499) 128-57-55; e-mail: osipova-mma@list.ru)

Мешковский Андрей Петрович — эксперт ВОЗ, доцент кафедры организации производства и реализации лекарственных средств ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России (117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45; тел.: 8 (499) 128-57-55; e-mail: meshkovskij@mail.ru)

Пичугин Василий Валериевич — аспирант кафедры организации производства и реализации лекарственных средств ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 669.294

Д.К. Омарова

ПРИМЕНЕНИЕ ТАНТАЛА И ПРОИЗВОДСТВО МИРОВОЙ ТАНТАЛОВОЙ ПРОДУКЦИИ (ОБЗОР)

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (Новокузнецк)

В статье представлена характеристика тантала как одного из редких металлов, который применяется в авиационно-космических отраслях, автомобильной электронике, медицине, в изделиях электронной техники. Дан обзор крупных танталовых производств в мире. Танталовое производство в Восточном Казахстане — одно из крупнейших в мире, на котором открыта новая технология выпуска высокочистых танталовых порошков.

Ключевые слова: электронная промышленность, тантал, танталовое производство

THE WORLD PRODUCTION OF TANTALUM (REVIEW)

D.K. Omarova

Scientific-Research Institute of the Complex Problem of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk

The article presents the characteristics of the tantalum, one of the rare metals which is used in an aviation-space technology, motor electronics, and medicine and communications electronics. The view of the main world tantalum productions has been showed in the article. The production of tantalum in the East Kazakhstan is one of the largest in the world, where the new technology of high capacity tantalum powder has been opened.

Key words: electronic industry, tantalum, the production of tantalum

Широкое применение редких металлов не имеет альтернативы в важнейших стратегических отраслях промышленности и наукоемких технологиях, что говорит об уровне технологического и экономического развития государства в целом.

Ведущие страны мира уделяют приоритетное внимание развитию электронной промышленности. Именно поэтому объем продаж электронных систем в мире в 2006 году составил около \$ 1 трлн. Как известно, электроника является локомотивом развития высоких технологий и имеет постоянно растущие рынки сбыта. Основной движущей силой процесса электронизации общества является прогресс в создании элементной базы изделий электронной техники [4].

Начиная с середины 90-х годов, содержание электронной элементной базы в составе законченного товара становится определяющим. При этом объем «интеллектуальной» электронной начинки конечной продукции каждые два года удваивается без резкого увеличения цены.

В середине XX века в деловом мире появился новый специфический термин «умный металл». Умные металлы должны были помогать работать умным машинам. Таким высокотехнологичным металлом в технической революции XX века стал тантал (Ta). Сегодня его ставят в один ряд с определениями «системные интеграторы», «бортовые

системы», «субкомпактные платы», «телекоммуникационное оборудование», «спутниковая связь» и т.п. [3].

Тантал — химический элемент V группы периодической системы. Как и ниобий, тантал относится к редким металлам. По внешнему виду тантал похож на сталь, но отличается от нее по оттенку. Это светло-серый металл с синеватым отливом, атомный номер которого — 73, а атомная масса — 180,9479 (к сведению, для перевозки 1 м³ тантала требуется шесть трехтонных грузовиков). Тантал является тугоплавким металлом, его температура плавления — 3000 °С, а температура кипения — 5300 °С. Тантал — пластичный и очень твердый металл. Тантал имеет высокую коррозионную и химическую стойкость. Он стоек к соляной, серной, азотной, фосфорной и органическим кислотам всех концентраций (вплоть до температуры 150 °С) [4].

За счет своих физико-химических свойств тантал обладает уникальным комплексом свойств, а именно: высоким коэффициентом теплопередачи, высокой способностью поглощать газы, жаропрочностью, тугоплавкостью, твердостью, пластичностью и прочностью (хорошо поддается обработке давлением всеми существующими методами: ковка, штамповка, прокатка, волочение, скручивание и т.п.); характеризуется хорошей свариваемостью (сварка и пайка в среде аргона, гелия, либо в вакуу-

ме); исключительной химической и коррозионной стойкостью (с образованием анодной пленки), низким давлением пара и небольшой работой выхода электронов, и вдобавок он прекрасно уживается с живой тканью организма [3, 12].

Уникальное качество тантала — его высокая биологическая совместимость, т.е. способность приживаться в организме, не вызывая раздражения окружающих тканей. На этом свойстве основано широкое применение тантала в медицине, главным образом в восстановительной хирургии — для ремонта человеческого организма. Пластинки из этого металла используют, например, при повреждениях черепа — ими закрывают проломы черепной коробки. В литературе описан случай, когда из танталовой пластинки было сделано искусственное ухо, причем пересаженная с бедра кожа при этом настолько хорошо прижилась, что вскоре танталовое ухо трудно было отличить от настоящего [7].

Танталовой пряжей иногда возмещают потери мускульной ткани. С помощью тонких танталовых пластин хирурги укрепляют после операции стенки брюшной полости. Танталовыми скрепками, подобными тем, которыми сшивают тетради, надежно соединяют кровеносные сосуды. Сетки из тантала применяют при изготовлении глазных протезов. Нитями из этого металла заменяют сухожилия и даже сшивают нервные волокна. И если выражение «железные нервы» мы обычно употребляем в переносном смысле, то людей с танталовыми нервами, быть может, вам приходилось встречать.

Однако на медицинские нужды расходуется лишь 5 % производимого в мире тантала, около 20 % потребляет химическая промышленность. Основная часть тантала — свыше 45 % — идет в металлургию. В последние годы тантал все чаще используют в качестве легирующего элемента в специальных сталях — сверхпрочных, коррозионно-стойких, жаропрочных. Действие, оказываемое на сталь танталом, подобно действию ниобия. Добавка этих элементов к обычным хромистым сталям повышает их прочность и уменьшает хрупкость после закалки и отжига [14].

Приблизительно четвертая часть мирового производства тантала идет в электротехническую и электровакуумную промышленность. Благодаря высокой химической инертности как самого тантала, так и его окисной пленки, электролитические танталовые конденсаторы весьма стабильны в работе, надежны и долговечны: срок их службы достигает 12 лет, а иногда и больше. Миниатюрные танталовые конденсаторы используют в передатчиках радиостанций, радарных установках и других электронных системах. Любопытно, что эти конденсаторы могут сами себя ремонтировать: предположим, возникшая при высоком напряжении искра разрушила изоляцию — тотчас же в месте пробоя вновь образуется изолирующая пленка окисла, и конденсатор продолжает работать, как ни в чем не бывало. Для производства конденсаторов требуются высокочистые порошки тантала с развинутой поверхностью [18].

Широкое применение находят и соединения тантала. Так, фтортанталат калия используют как катализатор в производстве синтетического каучука. В этой же роли выступает и пентаокись тантала при получении бутадиена из этилового спирта.

Окись тантала иногда применяют и в стекольной — для изготовления стекол с высоким коэффициентом преломления. Смесь пяти окиси тантала Ta_2O_5 с небольшим количеством трехокиси железа предложено использовать для ускорения свертывания крови. Гидриды тантала успешно служат для припаивания контактов на кремниевых полупроводниках.

Окись тантала обладает ценнейшим для электротехники свойством: если через раствор, в который погружен тантал, покрытый тончайшей (всего несколько микрон!) пленкой окиси, пропускать переменный электрический ток, он пойдет лишь в одном направлении — от раствора к металлу. На этом принципе основаны танталовые выпрямители, которые применяют, например, в сигнальной службе железных дорог, телефонных коммутаторах, противопожарных сигнальных системах.

Кроме того, соединения тантала служат катализаторами во многих химических процессах: фтортанталат калия выступает как катализатор в производстве синтетического каучука, пентаоксид тантала используют при получении бутадиена из этилового спирта [4].

Тантал служит материалом для различных деталей электровакуумных приборов. Как и ниобий, он отлично справляется с ролью геттера, т.е. газопоглотителя. Так, при 800 °C тантал способен поглотить количество газа в 740 раз больше его собственного объема. А еще из тантала делают горячую арматуру ламп — аноды, сетки, катоды косвенного накала и другие нагреваемые детали. Тантал особенно нужен лампам, которые, работая при высоких температурах и напряжениях, должны долго сохранять точные характеристики. Танталовую проволоку используют в кенотронах — сверхпроводящих элементах, необходимых, например, в вычислительной технике [3].

Тантал — довольно частый гость в мастерских ювелиров, во многих случаях им заменяют платину. Из тантала делают корпуса часов, браслеты и другие ювелирные изделия. И еще в одной области элемент № 73 конкурирует с платиной: стандартные аналитические разновесы из этого металла по качеству не уступают платиновым. В производстве наконечников для перьев автоматических ручек танталом заменяют более дорогой иридий. Но и этим послужной список тантала не исчерпывается. Специалисты по военной технике считают, что из тантала целесообразно изготавливать некоторые детали управляемых снарядов и реактивных двигателей [9].

Большой потребитель тантала в будущем — телекоммуникационные сети и сотовая связь.

Спрос на тантал постоянно растет, и поэтому можно не сомневаться, что в ближайшие годы производство этого замечательного металла будет увеличиваться быстрее, чем сейчас.

В последнее время возрастает спрос именно на порошок металлического тантала.

В настоящее время основным потребителем порошка металлического тантала является электронная промышленность (рис. 1).

Область применения конденсаторов из тантала: военная техника, сотовые телефоны, компьютеры, автомобильная электроника, видеокамеры и т.п.

На рисунке 2 представлено потребление порошков тантала мировыми компаниями (объем потребления, кг/год).

Пластичный тантал в чистом виде был получен только в 1903 году немецким химиком В. Болтоном. Промышленное же производство этого металла началось в 1922 г. (первый промышленный образец металлического тантала был получен величиной со спичечную головку). Поставили производство тантала на поток первыми США, которые стали применять его в выпрямителях переменного тока

(покрытый окисной пленкой тантал пропускает ток только в одном направлении) и радиолампах. В 1942 году в США начал функционировать специализированный завод по производству тантала [8].

В настоящее время добыча тантала идет в Австралии, Бразилии, Египте, Таиланде, Китае, Канаде (самое богатое месторождение — Берник-Лейк в юго-восточной Манитобе), Мозамбике, Нигерии, Заире, Бурунди, Руанде, Конго, Казахстане и России (на Кольском полуострове и в Забайкалье).

В природе тантал встречается вместе с ниобием, и в настоящее время известны более 130 видов танталониобиевых минералов, однако только немногие из них используются танталовой промышленностью в качестве сырья. К ним относятся танталит, микролит, водгинит, эвксенит и поликраз. Наиболее важным промышленным минералом является танталит в форме $(\text{Fe}, \text{Mn})(\text{Ta}, \text{Nb})\text{O}_6$. Более половины всего выпускаемого в мире танталита

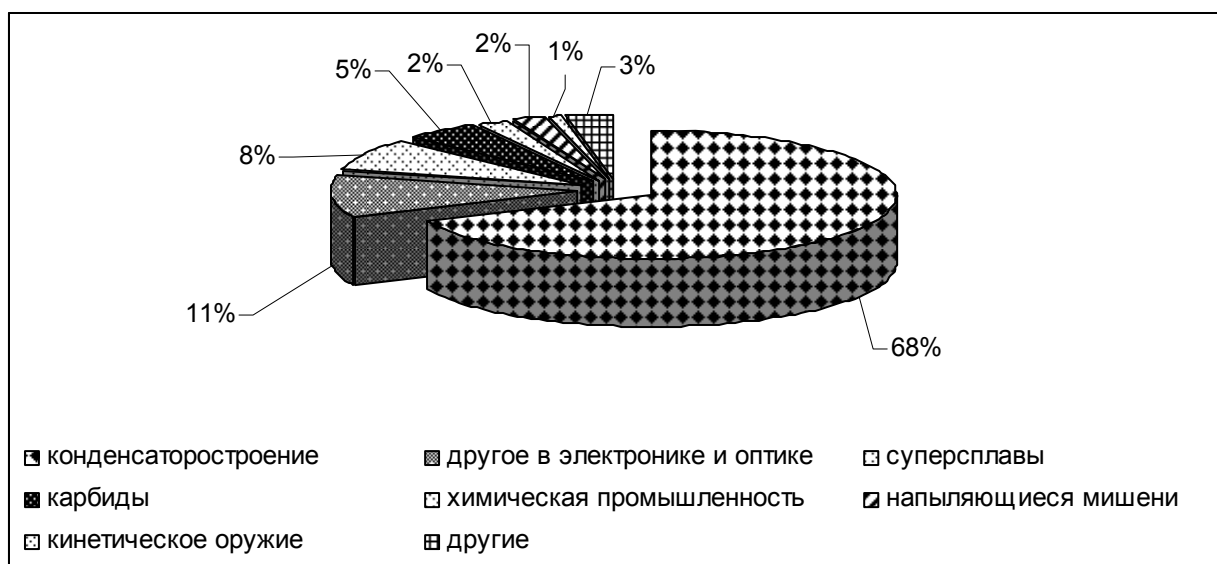


Рис. 1. Применение танталового порошка в промышленности.

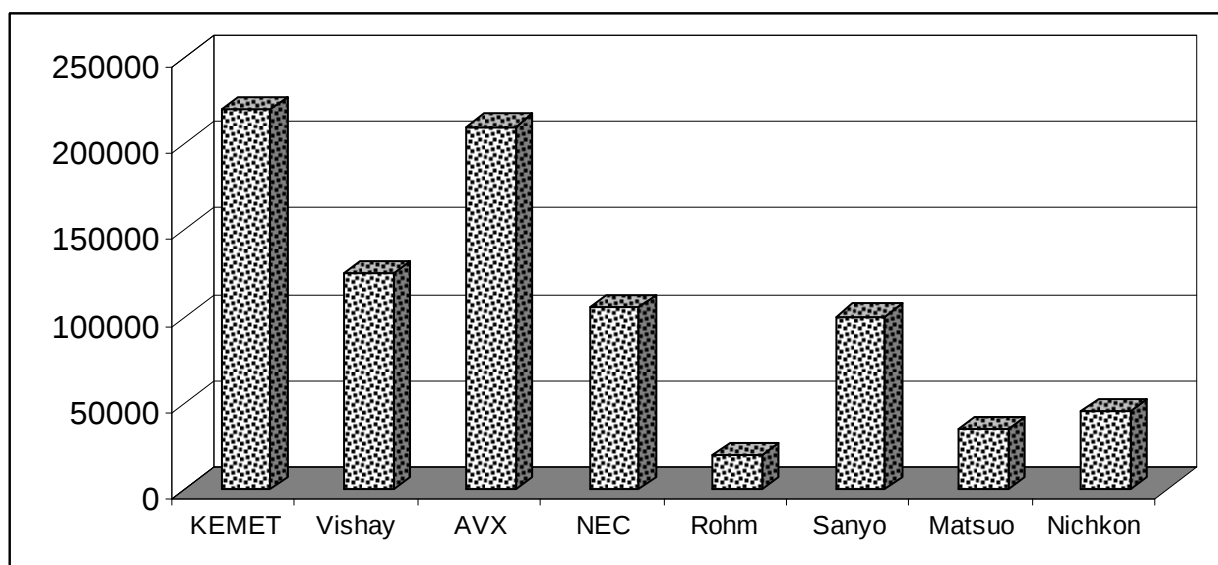


Рис. 2. Потребление порошков тантала мировыми компаниями (кг/год).

производится в Австралии, остальная часть — в основном в Бразилии, на востоке Канады, в КНР, Эфиопии и в центральном и южном регионах Африки. Другими важными источниками тантала являются оловянный шлак из Малайзии и Таиланда, а также вторичное танталосодержащее сырье [10].

В мировой танталодобывающей промышленности в настоящее время имеется целый ряд проектов строительства новых рудников в ОАЭ, Египте, Ирландии и Гренландии.

Мировая добыча тантала составляет порядка 415–420 тонн в год. Основными мировыми фирмами-переработчиками танталита, колумбита и других сырьевых материалов тантала в настоящее время являются фирмы: Cabot Corp. (США), H.C. Starck (ФРГ), Mitsui Mining and Smelting и Mingxia Nonferrous Metals Co [6].

Мировые компании заинтересованы в разработке и эксплуатации новых редкометаллических рудников. В первую очередь, это связано с возрастанием спроса на тантал в электронике. За последние пять лет новые месторождения тантала были приняты к разработке в Бразилии, Египте, США, Центральной Африке.

Австралийская компания Gipsland Ltd. совместно с Египетским правительством приступила к разработке месторождения Ави Даввав (расположено в 75 км от порта Quseir на Красном море). Запасы этого месторождения по оценке международных экспертов составляют около 40 млн. тонн руды с 250 г/т Ta_2O_5 . Одно это месторождение обеспечит 10 % сегодняшнего мирового спроса на тантал.

А в 55 км от Красного моря расположено другое богатейшее месторождение тантала — месторождение Ghurayah. Его запасы составляют 385 млн. тонн руды с 245 г/т Ta_2O_5 . Кроме тантала данное месторождение содержит ниобий, цирконий, уран, олово и другие цветные металлы. Бразильская компания Raparapana в настоящее время приступила к освоению оловянно-танталового месторождения Питинга (Pitinga) в штате Амазонас. Через десять лет мощность этого рудника по танталовому концентрату составит 22 тыс. тонн [1].

В России планируются к разработке танталосодержащие месторождения в Восточном Саяне, на Алдане, в Северном Прибайкалье, в юго-восточной Туве и на севере Якутии. В настоящее время разведаны следующие ниобий-танталовые месторождения: Ловозерское (Мурманская обл.), Катугинское (Читинская обл.) — 0,019 % Ta_2O_5 , Среднезимиинское (Восточный Саян) — 0,024 % Ta_2O_5 , Ковдорское (Мурманская обл.) — 0,012 % Ta_2O_5 , Вуориярвинское (участок Тухта — Вара) — 0,013 % Ta_2O_5 , Себляврское (Мурманская обл.) — менее 0,012 % Ta_2O_5 , Гулинское (Западное Прианбарье) и др. В России для производства тантала в основном используется лопаритовый концентрат Ловозерской горно-обогатительной компании (из которого, кроме тантала, извлекают еще ниобий, редкоземельные металлы, титан, стронций, торий и т.п.). Ловозерский ГОК, расположенный на Кольском полуострове, — это наиболее крупный

ниобий-танталовый рудник. Возраст Ловозерского массива — 300 млн. лет (открыт в 1934 году) [2].

Два крупнейших производителя тантала в настоящее время — фирмы HC Starck/Bayer (Германия) и Cabot Performance Materials (США) [8]. Эти две компании суммарно производят 85 % мирового порошка, проволоки и оксидов. Третье место в списке крупнейших производителей тантала прочно занимает ОАО «Силмет» (Эстония) с объемом производства 70-80 т/год металлического тантала.

Основным потребителем тантала на сегодняшний день остается Япония (для которой электроника — то же самое, что нефть для арабских стран). Японский экспорт танталовых продуктов в КНР составил в 2004 году 12 тонн, в Индонезию — 8 тонн. Выпуск японских танталовых конденсаторов значительно увеличился в последние годы в дочерних фирмах азиатского региона (КНР, Индонезия, Филиппины, Тайвань, Таиланд). Всего в 2004 году японский экспорт металлического и порошкового тантала составил 260000 кг (2002 г. — 108000 кг; 2003 г. — 251900 кг).

Ежегодно в мире производится около 1400 тонн тантала, емкость рынка растет на 3–5 % в год.

В последние годы на рынок выходят также китайские и российские производители и казахстанский Ульбинский металлургический завод (УМЗ), входивший раньше в производственную систему СССР [10].

В России в 2000 г Орловский ГОК в Читинской области был куплен частными компаниями (иностранными инвесторами) и переименован в Ново-Орловский по производству танталовых концентратов, и начался процесс его возрождения с запуска старой обогатительной опытной фабрики № 1. В настоящее время заканчивается восстановление танталовой секции фабрики № 2. Большое внимание уделяется восстановлению проектной схемы первичного обогащения и тщательной настройке оборудования для обеспечения более эффективной работы, главным образом, шестикамерных гидравлических классификаторов и концентрационных столов СКО-22. Намечается усовершенствование технологии получения танталовых концентратов за счет внедрения магнито-гравитационной технологии. Планируется также внедрение технологии флотационного извлечения лепидолита из хвостов гравитационного обогащения. В настоящее время ведутся работы по использованию для флотационной доводки черновых концентратов катионного собирателя Ta-Nb «Флон», разработанного Гиредметом [6].

Другое предприятие в России ЗАО «Российские редкие металлы» («Росредмет») запускает в Красном Селе линию по производству порошка тантала. До запуска этой линии так называемый высокоемкий чистый тантал в России не производили, выпускали лишь полуфабрикат — пентохлорид тантала и низкоемкий (осколочный) танталовый порошок. После распада СССР предприятия, способные выделять в промышленных масштабах чистый тантал, остались в Казахстане и Эстонии. В то же время

Таблица 1

Порошок танталовый металлургического сорта А, Б, В (химический состав, %)

Класс	Ta	Nb	N	O	C	Fe	Si	Ti	Na	S	P	Ca
А	99,0	0,1	0,5	0,5	–	0,07	0,05	–	0,07	0,01	0,01	0,05
Б	99,5	0,05	0,2	0,3	–	0,01	0,01	–	0,02	0,005	0,005	0,002
В	98,6	0,1	0,5	0,5	0,2	0,07	0,05	0,02	0,02	–	–	–

спрос на тантал на внутреннем рынке после резкого спада в середине 90-х гг. неуклонно растет [1].

С 2002 года ЗАО «Российские редкие металлы» является постоянным членом Международного Танталового Клуба (Tantalum-Niobium International Study Center (TIC)). На данный момент из производителей порошка в СНГ только ЗАО «Российские редкие металлы» и КАЗАТОМПРОМ («Ульбинский металлургический завод», Казахстан) являются постоянными членами TIC.

Акционерное общество «Ульбинский металлургический завод» (АО «УМЗ») расположено в г. Усть-Каменогорске Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан. С 1997 года предприятие входит в состав Национальной Атомной компании «КАЗАТОМПРОМ», представляющей интересы Республики Казахстан в атомной промышленности. Официальной датой рождения Ульбинского металлургического завода считается 29 октября 1949 года. В тот день на склад предприятия была поставлена первая продукция [2, 5, 15].

К началу 70-х гг. УМЗ вошел в число крупнейших в мире производителей изделий из урана, бериллия и тантала.

Акционерное общество «Ульбинский металлургический завод» — это уникальное предприятие, имеющее более чем 60-летний опыт производства и поставок продукции мирового уровня.

Конденсаторы из высокоспециализированного металла электроники производятся из порошка чистого металлического тантала, одним из поставщиков которого и является казахстанский завод. Ульбинский металлургический завод (УМЗ) по объемам поставок танталовой продукции находится, по оценкам фирмы RIR, на четвертом месте в мире после «H.C.Starck» (подразделение «Bayer A.G.»), «Cabot Supermetals», «Ningxia Non-Ferrous Metals».

Танталовое производство в Восточном Казахстане — единственное в СНГ и одно из крупнейших в мире, оснащенное мощным современным оборудованием, способным перерабатывать любое тантал-ниобийсодержащее сырье в слитки, чипсы, порошки, прокат. Кроме этого, подразделение имеет современное производство плавиковой кислоты [11, 19].

Казахстанский завод имеет полный цикл производства — от переработки сырья любого вида до выпуска конденсаторных порошков, плоского и круглого проката.

Ключевой компетенцией танталового производства УМЗ является выпуск высокочистого

металлического тантала (99.995% Ta), налаженный с 2008 года в новом цехе по производству высокочистых танталовых порошков [17].

В таблице 1 представлен химический состав новых высокочистых танталовых порошков, выпускаемых на УМЗ, в зависимости от сорта.

Парк электронно-лучевых печей УМЗ вместе с печами его партнера (КазНиобийИХМЗ) сопоставим с парком печей всех производителей тантала и ниобия в мире [16].

В настоящее время на УМЗ продолжается работа по разработке технологий и оборудования для получения конкурентоспособной продукции, используемой в производстве танталовых конденсаторов, организован опытно-промышленный цех по производству танталовой продукции, востребованной на мировом рынке электроники [13].

Таким образом, представленный выше материал наглядно показывает высокий интерес и спрос на тантал. В последние годы также активно развиваются экспериментальные разработки высокоэффективных радиоэлектронных изделий, микросхем нового поколения и разработки в области магнитометрии на основе критических прорывных технологий. Все это позволяет с надеждой смотреть на перспективное будущее тантала — уникального металла XXI века.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ercos планирует значительно увеличить производство танталовых и ниобиевых конденсаторов. — Режим доступа: <http://www.metallurgica.ru>.
2. Атомная промышленность. — Режим доступа: <http://www.kazatomprom.kz>.
3. Атомная стратегия. — 2006. — № 20.
4. Пархоменко Ю.Н. Получение порошковых материалов на основе ниобия, тантала и кобальта для изделий электронной и электротехнической промышленности с высокими эксплуатационными характеристиками. — Режим доступа: <http://www.giredmet.ru>.
5. По итогам I квартала 2006 года доход УМЗ от реализации продукции вырос на 38 % (Информационное агентство Kazakhstan Today). — Режим доступа: <http://www.rosinvest.com>.
6. По материалам «Proceedings of international Symposium on Tantalum and Niobium» (San Francisco, USA). — 2000.
7. По материалам ВНИИ неорганических материалов им. А.А. Бочвара.
8. Популярная библиотека химических элементов. Тантал. — Режим доступа: <http://www.armz.ru>.

9. Производство и применение тантала. — 2003. — С. 168, 169.
10. Производство танталовой продукции. — Режим доступа: <http://www.rosredmet.ru>.
11. Промышленные инновации. — Режим доступа: <http://www.Kazakhstan Today.kz>.
12. Рожко В.В. Производство металлических ниобия и тантала. — ЦНИИАтоминформ, 1994. — Вып. 2 (146). — С. 58.
13. Ситуация на мировом рынке тантала // Информационный бюллетень МЭРТ РФ. — Режим доступа: <http://www.nomad.su>.
14. Состояние, перспективы освоения и развития минерально-сырьевой базы / Е.М. Эпштейн, Т.Ю. Усова, Н.А. Данильченко [и др.] // Минеральное сырье. Серия геолого-экономическая. — М.: Изд. ВИМС, 2000. — № 8. — 103 с.
15. Судьба Орловского ГОКа по производству танталовых концентратов. — Режим доступа: <http://www.stockmap.ru>.
16. Технология тантала и ниобия. — Режим доступа: <http://www.gazeta.kz>.
17. Ульбинский МЗ планирует организовать промышленное производство танталовых порошков. — Режим доступа: www.ulba.kz.
18. Шабашов Д. RBC daily «Публикации и статьи по цветной и черной металлургии». — Режим доступа: <http://www.infogeo.ru/matalls>.
19. Шолмов К. ЗАО «Российские редкие металлы» («Росредмет») запустит в Красном Селе линию по производству порошка тантала. Мощность предприятия позволит обеспечить всю потребность российской радиоэлектронной промышленности. — Режим доступа: <http://www.symmetron.ru>.

Сведения об авторах

Омарова Динара Кимеловна — кандидат медицинских наук, докторан Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел.: 8 (701) 746-72-31, 8 (777) 261-98-08; e-mail: Dinara.Omarova@sanofi-aventis.com, omha@yandex.ru)

В.С. Половинкина, Е.Ю. Марков

ИММУНОАДЬЮВАНТНЫЕ СВОЙСТВА МУРАМИЛДИПЕПТИДА

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»
Роспотребнадзора (Иркутск)

Мурамилдипептид (МДП) — минимальная структурная единица пептидогликана, входящего в состав клеточной стенки как Грам+ так и Грам– бактерий, способен активировать системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. МДП распознается внутриклеточными Nod2-подобными рецепторами организма хозяина и инициирует сигнальный каскад реакций, приводящий к синтезу иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов и активации механизмов иммунологической защиты организма. В обзоре рассматриваются структура, функции, иммуноадагьювантные свойства МДП и его производных, а также перспективы их клинического применения.

Ключевые слова: Мурамилдипептид (МДП), Nod2-подобные рецепторы (NLR2), иммуномодулятор, адьювант

STRUCTURE AND ADJUVANTICITY IMMUNE PROPERTIES OF MURAMYLDIPEPTIDE

V.S. Polovinkina, E.Yu. Markov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (Irkutsk)

Muramyl dipeptide (MDP) is a minimal peptidoglycan motif common to Gram-negative and Gram-positive bacteria, activate both innate and adaptive immunity. MDP are recognized by Nod2-like-receptor that triggers of cell signaling pathways induction, activates of proinflammatory cytokine synthesis. In present review we consider structure, functions, adjuvanticity, immune properties and clinical usage perspectives of MDP and other muropeptides.

Key words: Muramyl dipeptide (MDP), Nod2-like-receptor (NLR2), immunomodulator, adjuvant

Достижения в области иммунохимии микроорганизмов, молекулярной генетики, биотехнологии и генной инженерии открывают новые перспективы по усовершенствованию вакцинных технологий, созданию вакцин, адьювантов и иммуномодуляторов. За последнее десятилетие разработано и клинически оценено большое число иммуномодулирующих препаратов. Их использование в терапии инфекционных и опухолевых заболеваний стало во многом стандартной процедурой. Как показали исследования, эффективными иммуномодуляторами и адьювантами являются вещества, полученные методами химического синтеза. Такие препараты обладают известным составом и строением и, как следствие, воспроизводимостью структуры и минимальным количеством примесей [7, 11]. Перспективным классом синтетических иммуностимуляторов являются мурамилдипептид (N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглютамин, МДП) и его производные, интенсивные исследования биологических и терапевтических свойств которых ведутся с 70-х годов прошлого века. Начало исследованиям было положено Е. Lederer с соавт., доказавшими, что именно МДП является компонентом, обуславливающим иммуностимулирующее действие полного адьюванта Фрейнда [23].

МДП представляет собой минимальную структурную единицу пептидогликана, обладающую адьювантной активностью. Он состоит из N-ацетилмурамовой кислоты (N-acetylmuramic acid, MurNAc), присоединенной к N-концу L-аланил-D-изоглютамин дипептида (L-alanine D-isoglutamine

dipeptide). В настоящее время установлено, что МДП обладает всеми необходимыми для патоген-ассоциированных молекулярных структур (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) свойствами, выражающимися в стимуляции врожденного иммунитета и способности формировать защиту от микробных инфекционных агентов у позвоночных животных [18, 23].

Поглощаясь клетками иммунной системы, мурамилдипептид специфически взаимодействует с Nod2-подобными рецепторами (англ. nucleotide-binding oligomerization domain receptors 2 — Nod-like-receptor 2, NLR2). NLR2-рецептор является членом семейства цитозольных белков-рецепторов (NLR), компонентов неспецифической иммунной системы, относящихся к так называемым образ-распознающим рецепторам, или PRRs (англ. pattern-recognition receptors). В состав NLR2 входят нуклеотид-связывающий домен и лейцин-богатые повторы, характерные для всех членов NLR семейства, а также 2 CARD домена (от англ. caspase-activating and recruitment domain, домен активации и рекрутирования каспазы) [24].

Взаимодействие МДП и NLR2 запускает сигнальный каскад реакций, индуцирующий экспрессию большого количества генов, в частности, генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (НО-синтазы и циклооксигеназы — ГКГС и т.д.). Активированные NLR2 олигомеризуются, образуют инфламмасому (англ. inflammasome от англ. inflammation (воспаление)) и далее взаимодей-

ствуют с RIP2-киназой (от англ. receptor-interacting protein 2 kinase, рецептор-взаимодействующая протеин 2 киназа), являющейся следующим звеном сигнального пути. Далее сигнал посредством реакций фосфорилирования и убиквитинизации поступает на транскрипционный ядерный фактор NF- κ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), TNF- α (от англ. tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли-альфа), интерферонов (INF- γ), колониестимулирующих факторов (КСФ). Результатом активации NLR2 рецепторов, является воспалительная реакция организма, опосредованная синтезом провоспалительных цитокинов и хемокинов, клетками системы врожденного иммунитета. Сигнальный каскад, индуцированный NLR2-рецепторами, также вносит свой вклад в генерацию реактивных форм кислорода и активацию NO-синтазы [3, 4, 19, 20, 24, 25]. Стимуляция мурамилдипептидом синтеза IL-1 и TNF- α усиливает антимикробную функцию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, повышает цитотоксическую активность макрофагов, NK-клеток (от англ. natural killer cells, естественные киллеры) и Т-киллеров, индукция синтеза КСФ активирует лейкопоз. Таким образом, мурамилдипептид и его производные участвуют в стимуляции всех форм противoinфекционной защиты организма: фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета [3, 4, 5, 25].

АДЬЮВАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МДП

В качестве иммуногенного адьюванта в составе вакцин МДП усиливает антимикробную активность, стимулирует активность фагоцитов, дендритных клеток (ДК), моноцитов и макрофагов, увеличивает на поверхности этих клеток экспрессию рецепторов, вовлеченных в процессы адгезии и поглощения антигенов (Аг). МДП стимулирует процессинг и презентацию входящих в состав вакцин Аг антиген-презентирующими клетками (АПК), усиливая, таким образом, индукцию антител (Ат) и Ат-опосредованную цитотоксичность. Кроме того, МДП индуцирует реакцию клеточного иммунитета, что показано кожными реакциями гиперчувствительности замедленного типа. МДП, при совместном введении с другими иммуномодуляторами и адьювантами, способен усиливать их стимулирующее воздействие на иммунную систему. При введении МДП совместно с цитокинами наблюдался синергический эффект, выражающийся в активации дифференцировки и пролиферации лимфоцитов. Многочисленные исследования на различных клеточных моделях (*in vitro*), в том числе и на линиях клеток крови человека, мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС), клеточных линиях моноцитов и макрофагов показали синергическое взаимодействие МДП и бактериального липополисахарида (ЛПС), агониста TLR4 рецепторов. В зависимости от клеточной линии, на которой проводилось исследование, наблюдалось

увеличение синтеза TNF- α (от 2 до 400 раз), IL-1 β (от 5 до 300 раз), IL-6 (от 2 до 7 раз), IL-10 (в 3 раза). На примере TNF- α и IL-1 α было показано, что эффект достигался не за счет повышения стабильности mRNA, а за счет активации транскрипции *de novo*. Исследования синергического взаимодействия МДП и CpG-олигодезоксинуклеотидов показали повышение синтеза IL-8 (в 4 раза) в опытах на клеточной линии моноцитов (monocytic cell line OCT-diff.THP-1), TNF- α (до 2000 раз) в опытах на клеточной линии РВМС [21, 22].

МДП и его структурные аналоги обладают способностью стимулировать антимикробную активность, противоопухолевый иммунитет, активировать иммунокомпетентные клетки и индуцировать синтез ряда цитокинов. Эти свойства МДП могли бы быть хорошим основанием для его клинического применения как стимулятора иммунитета при вторичных иммунодефицитных состояниях, противоопухолевого иммунитета, лейкопоза.

Мурамилдипептид является перспективным адьювантом, пригодным для создания субъединичных вакцин [1, 11, 21, 22]. На сегодняшний момент ведется ряд научно-исследовательских работ по включению МДП и его производных в состав различных вакцин, наряду с белковыми и пептидными антигенами. Так, в опытах на лабораторных животных было показано, что МДП обладает ярко выраженным адьювантным эффектом в смеси с экспериментальными субъединичными вакцинными препаратами против чумы. Было изучено действие комплекса капсульного антигена, клеточных оболочек чумного микроба с МДП *Y. pestis* EV на продукцию цитокинов разного профиля иммунокомпетентными клетками экспериментальных животных. Согласно полученным данным, МДП оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов: M-CSF (от англ. macrophage colony-stimulating factor, макрофагальный колониестимулирующий фактор), VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), IL-12, MIG (от англ. monokine induced by interferon-gamma, монокин, индуцируемый интерфероном гамма), TNF- α , IL-10, GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IFN- γ . Комплексный препарат, содержащий МДП, достоверно оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов: IL-18, IL-12, VEGF, GM-CSF, TNF- α . Совместное введение комплекса капсульного антигена и клеточных оболочек чумного микроба с МДП дает возможность оптимизировать индукцию антиген-специфического иммунного ответа [3, 12, 14, 27].

МДП также является кандидатом в адьюванты для экспериментальной вакцины против туберкулеза. Для повышения адьювантной активности МДП иммобилизовали на полилактид-ко-гликолидных микросферах. Ингаляционный способ введения аэрозоля обеспечил целевую доставку микросфер, содержащих МДП, к альвеолярным макрофагам, с которыми связаны основные морфофункцио-

нальные изменения в легких при туберкулезе [29]. Новый нетоксичный мурамилдипептид (НТ-МДП), ковалентно связанный с рекомбинантным протективным антигеном *Bacillus anthracis* (РА83), является основой экспериментальной субъединичной вакцины от сибирской язвы. В опытах на лабораторных животных было показано, что НТ-МДП, мощный индуктор синтеза нейтрализующих Ат, оказывает ярко выраженное адъювантное воздействие, превосходя такие традиционные адъюванты как соединения алюминия. Простота получения НТ-МДП и конструкции (НТ-МДП)-(РА83), также свидетельствует о том, что НТ-МДП является многообещающим кандидатом в адъюванты для вакцины против сибирской язвы [28].

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МДП

В настоящее время синтезировано несколько десятков производных МДП с улучшенными фармакодинамикой, фармакокинетикой и биологической доступностью, обладающих большей иммуностимулирующей активностью и меньшими побочными эффектами по сравнению с исходным препаратом. Некоторые производные МДП уже нашли клиническое применение в России или за рубежом, другие проходят клинические испытания.

Разрешение на медицинское применение имеют такие препараты, как ромуртид (N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин-N6-стероил-L-лизин) в Японии и гилмурид (β-гептилгликозид-МДП), ликолипид (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин, глюкозаминил-МДП, ГМДП) — в России. Последний в настоящее время проходит клинические испытания в США, Англии, Австралии и Дании. За рубежом внедрены в клиническую практику или находятся на завершающих этапах клинических испытаний такие препараты, как мурабутид (N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин-α-p-бутиловый эфир), 6-O(тетрадецилгексакандеканоил)-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (вещество В30-MDP).

Ромуртид (N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин-N6-стероил-L-лизин, название химического соединения — муруктазин, название лекарственного препарата — ромуртид) является первым иммуномодулятором мурамилдипептидного происхождения, разрешенным для медицинского применения. В доклинических исследованиях ромуртид повышал резистентность мышей к инфекциям, вызываемым *Corynebacterium kutscheri*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* [1, 11, 13]. Ромуртид оказывал существенный синергический эффект в защите животных от инфекции в комбинации с антибиотиками: цефазолином, гентамицином, амфотерицином В. В процессе доклинических и клинических исследований было установлено, что ромуртид является мощным индуктором синтеза IL-1, IL-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в

культуре моноцитарно-макрофагальных клеток, стимулятором лейкопоэза [1, 9, 11, 16]. Полученные данные позволили сделать вывод, что ромуртид является высокоэффективным лекарственным средством для восстановления числа лейкоцитов у онкологических больных после химио- или радиотерапии.

Доклинические и клинические исследования показали, что ромуртид является перспективным адъювантом. Разрабатываются методики применения этого производного мурамилдипептида для усиления эффекта противовирусных вакцин, в частности экспериментальных вакцин против гепатита В [1, 9, 11, 13, 16, 18].

Ликолипид (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин, ГМДП), по сравнению с МДП, обладает более высокой иммуностимулирующей активностью и слабой пирогенностью. Ликолипид способен стимулировать развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. При иммунизации мышей БЦЖ этот препарат увеличивает в 3 раза синтез фактора, угнетающего миграцию макрофагов [1]. Ликолипид вызывает 2–5-кратное усиление антителиобразования к корпускулярным и растворимым антигенам. В доклинических исследованиях выраженный стимулирующий эффект был выявлен при использовании ликолипада как адъюванта в экспериментальной ВИЧ-вакцине, содержащей рекомбинантный антиген gp120 [1, 11]. Стимулирующий эффект этого препарата был примерно в 2 раза выше, чем у МДП. Данные исследования показывают, что ликолипид является перспективным адъювантом, пригодным для использования в составе широкого спектра вакцин. Ликолипид обладает также и антиинфекционной активностью. Его применение за 1–4 дня перед введением смертельной дозы *E. coli* или *Ps. aeruginosa* защищает от 60 до 100 % животных от гибели, причем ликолипид и в этом тесте более эффективен, чем МДП [1]. Ликолипид обладает и противовирусной активностью, подавляет распространение вируса гриппа в организме зараженных мышей. Ликолипид — эффективный иммуномодулятор, он с большим успехом применяется в комплексе с антибактериальными и противовирусными средствами, например, при лечении герпетических инфекций.

Ликолипид является лекарственным средством, способствующим стимуляции лейкопоэза. Ежедневное введение ликолипада облученным животным в дозе 100 мкг в течение 8 дней достоверно увеличивает как общее число лейкоцитов, так и число нейтрофилов на 6–7-й день после облучения.

Кроме того, ликолипид обладает противоопухолевой активностью, тормозит рост некоторых перевиваемых опухолей, проявляет синергизм с другими противоопухолевыми агентами и иммуностимуляторами. Так, однократная инъекция циклофосфида за 1 ч до введения ликолипада значительно ингибирует рост карциномы Льюиса LLC. В доклинических исследованиях комбинация ЛПС и ликолипада полностью излечивала от тимомы

EL-4, от саркомы Мс-11, у вылеченных мышей развивался противоопухолевый иммунитет.

Результаты доклинических экспериментов и клинических испытаний показали высокий иммуностимулирующий эффект ликопида. В настоящее время его применение разрешено при вторичных иммунодефицитных состояниях. Основными показаниями к назначению ликопида являются хронические неспецифические заболевания легких в стадиях обострения и ремиссии, острые и хронические гнойно-воспалительные процессы (постоперационные, посттравматические, постраневые), трофические язвы; туберкулез; острые и хронические вирусные инфекции, такие, как генитальный и лабиальный герпес, герпетические кератиды и кератоувеиты, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция; поражения шейки матки, вызванные вирусом папилломы человека, бактериальные и кандидозные вагиниты, урогенитальные инфекции [8, 9, 10, 13].

Мурабутид (Франция) зарекомендовал себя как препарат, стимулирующий неспецифическую резистентность к вирусным инфекциям. Доказана его способность подавлять репликацию вируса иммунодефицита человека I типа в макрофагах и дендритных клетках. Данный препарат является перспективным адъювантом [30].

6-О(тетрадецилгексадеканойл)-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (вещество В30-MDP) проходит 1-ю фазу клинических испытаний как адъювант в противогриппозной вакцине. Вакцина содержит гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа, которые инкорпорированы в холестероловые частицы (виросомы). В30-MDP, в составе этой вакцины, способствует индукции более сильного антителообразования по сравнению с обычной вакциной [1, 8, 10, 11, 26, 30].

Действующим началом Гилмурида является амфифильный гликозидный дериват МДП (β -гептилгликозид-МДП). Высокая биодоступность и биологическая эффективность и низкая токсичность гилмурида при пероральном приеме позволили внедрить это иммуностропное вещество в клиническую практику. Применение гилмурида в лечении и реабилитации больных в резидуальную фазу хронического описторхоза вызывало стойкое восстановление угнетенной фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, нормализовало сывороточную концентрацию IgA, IgG и IgM, абсолютное и относительное число CD4⁺ лимфоцитов и соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺/CD8⁺).

Гилмурид зарекомендовал себя как эффективный препарат для профилактики и коррекции иммунных и гематологических расстройств, вызванных химиотерапией злокачественных опухолей.

Гилмурид применялся в комплексной терапии хронического гепатита С, при этом была продемонстрирована высокая эффективность препарата, отмечен выраженный противовирусный эффект, вероятно, связанный с известной способностью мурамилдипептидов индуцировать продукцию ин-

терферонов, а также с активацией специфических иммунных реакций в отношении вируса и инфицированных вирусом клеток. При применении Гилмурида не выявлено отрицательных клинико-лабораторных побочных эффектов. На данный момент завершающий этап проходят работы по созданию на основе β -гептилгликозид-МДП, помимо парафармацевтика, иммуностропного лекарственного средства [1, 2, 4, 5, 6, 13, 15, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, благодаря широкому спектру иммуностимулирующих свойств, МДП и его производные являются перспективными иммуностропными лекарственными препаратами, адъювантами в составе ряда вакцин. Дальнейшие направления исследований иммуностимуляторов этого класса связаны с поиском новых эффективных производных МДП, изучением механизмов их воздействия на различные звенья иммунитета, а также с разработкой вопросов их клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т., Пинегин Б. Мурамилдипептиды — иммуностропные лекарственные средства нового поколения // Венеролог. — 2006. — № 6. — С. 11 — 15.
2. Биологическая активность аномерных пар липофильных гликозидов N-ацетилмурамил-L-аланин-D-изоглутамина / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. — 2008. — Т. 145, № 5. — С. 561 — 564.
3. Влияние субклеточных фракций чумного микроба на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками белых мышей / В.С. Половинкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 3, Ч. 1. — С. 217 — 220.
4. Действие гликозидов мурамилдипептида на пролиферацию лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2 / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. — 2002. — Т. 134, № 8. — С. 186 — 190.
5. Действие циклоалкилгликозидов мурамилдипептида на антибактериальную резистентность мышей и продукцию цитокинов мононуклеарами человека / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. — 2009. — Т. 148, № 10. — С. 426 — 429.
6. Караулов А.В., Калюжин О.В., Земляков А.Е. Биологическая активность гликозидных производных N-ацетилмурамил-L-аланин-D-изоглутамина // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — № 1. — С. 12 — 24.
7. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммуноотерапия: вчера, сегодня, завтра // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 140 — 149.
8. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамил дипептида (ликопида) / В.Т. Иванов [и др.] // Клиническая медицина. — 1997. — № 3. — С. 11 — 15.
9. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонаталь-

ных пневмониях и способы иммунокоррекции / М.В. Дегтярева [и др.] // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2. — № 1. — С. 69–76.

10. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликолипид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике / Л.И. Винницкий [и др.] // Вестник РАМН. — 1997. — № 11. — С. 46–48.

11. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. — 1996. — № 8. — С. 7–12.

12. Получение микрокорпускулярного антигенного комплекса, способного формировать напряженный иммунитет против чумы на фоне экстренной неспецифической профилактики / В.С. Половинкина [и др.] // Журнал инфекционной патологии. — 2009. — Т. 16, № 3. — С. 178–179.

13. Производные мурамиддипептида в клинике / А.В. Караулов [и др.] // Актуальные вопросы клинической медицины. — 2002. — Т. 2. — С. 93–100.

14. Протективная активность субклеточных фракций *Yersinia pestis* при экспериментальной чуме у белых мышей / Е.Ю. Марков [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 123–127.

15. Стимуляция резистентности мышей к бактериальной инфекции гликозидами мурамиддипептида / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. — 2003. — Т. 135, № 5. — С. 531–535.

16. Azuma I. Review: Inducer of cytokines in vivo: overview of field and romurtide experience // Int. J. Immunopharmacol. — 1992. — Vol. 14. — P. 487–496.

17. Effects of Glymurid on cellular and humoral components of the immunity *in vivo* / O.V. Kalyuzhin [et al.] // Allergy. — 1999. — Vol. 54, N 6. — P. 93.

18. Enhancing activity of mycobacterial cell-derived adjuvants on immunogenicity of recombinant human hepatitis B virus vaccine / Y. Koike [et al.] // Vaccine. — 1998. — Vol. 16, N 20. — P. 1982–1989.

19. Geddes K., Magalhães J.G., Girardin S.E. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors // Nat. Rev. Drug Discov. — 2009. — Vol. 8. — P. 465–479.

20. Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome / F. Martinon [et al.] // Curr. Biol. — 2004. — Vol. 14. — N 21. — P. 1929–1934.

21. Jiang Z., Koganty R.R. Synthetic vaccines: the role of adjuvants in immune targeting // Curr. Med. Chem. — 2003. — Vol. 10. — P. 1423–1439.

22. MDP and other muropeptides — direct and synergistic effects on the immune system / S. Traub [et al.] // J. Endotoxin Res. — 2006. — Vol. 12, N 2. — P. 69–85.

23. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives / F. El-loulou [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1974. — Vol. 59. — P. 1317–1325.

24. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine / T. Petnicki-Ocwieja [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106, N 37. — P. 15813–15818.

25. Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens / J.C. Sirard [et al.] // PLoS Pathog. — 2007. — Vol. 3. — P. 1829–1836.

26. Phase 1 clinical tests of influenza MPD-virosome vaccine (KD-5382) / M. Kaji [et al.] // Vaccine. — 1992. — Vol. 10. — P. 663–666.

27. Protective activity of *Yersinia pestis* EV antigenic complex with the immunostimulators and combined use of doxycycline / E. Yu. Markov [et al.] // Sci. J. Cent. Infect. Dis. Natur. Foci. — 2005. — P. 176–184.

28. Rapid generation of an anthrax immunotherapy from goats using a novel non-toxic muramyl dipeptide adjuvant / C.D. Kelly [et al.] // J. Immune Based Ther. Vaccines. — 2007. — Vol. 5, N 11. — P. 1–8. — Режим доступа: <http://www.jibtherapies.com/content/5/1/11>.

29. Screening for potential adjuvants administered by the pulmonary route for tuberculosis vaccines / C. Wang [et al.] // AAPS J. — 2009. — Vol. 11, N 1. — P. 139–147.

30. The synthetic immunomodulator murabutide controls human immunodeficiency virus type 1 replication at multiple levels in macrophages and dendritic cells / E.C. Darcissac [et al.] // J. Virol. — 2000. — Vol. 74, N 17. — P. 7794–7802.

Сведения об авторах

Половинкина Валерия Сергеевна — научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-38, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: valerisa@list.ru, adm@chumin.irkutsk.ru)

Марков Евгений Юрьевич — доктор биологических наук, заведующий биохимическим отделом ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-I с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: scrrs.irk@gmail.ru в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm; http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn.

Таблиц должно быть не более 3 — 4-х. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5 × 22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (Excel, Statistica, StatGraph и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). При необходимости прилагается почтовый конверт с маркой.

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно кратко отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме не более 12 строк. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объем оригинальных статей — 8 страниц, научного обзора литературы — 12 — 15 страниц, кратких сообщений — 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы — приводятся количественные и качественные характеристики исследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (начала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы

(фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 50 источников. Пример составления списка литературы приводится ниже.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Правила рецензирования рукописей. Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента — направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

Авторские права и ответственность. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции издавать произведение посредством его опубликования в печати.

Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации. Публикация статьи платная и составляет в 2012 году 1300 рублей (до 8 страниц включительно), свыше — производится доплата 150 рублей за каждую страницу. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 12.03.2012. Подписано в печать 26.03.2012.
Печ. л. 19,5. Усл. печ. л. 18,1. Уч. изд. л. 16,5. Зак. 030-12. Тир. 500.

РИО НЦРВХ СО РАМН
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)