

КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**ВЯТСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

1.2003

КИРОВ

ББК 5я5
М42

ISSN-0368-4819

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор профессор В. С. Мельников

Заместитель главного редактора профессор Б. А. Петров

Ответственный секретарь доцент Н. К. Мазина

Редакционная коллегия:

профессор С. А. Дворянский;
профессор Я. Ю. Иллек;
профессор О. В. Соловьев;
профессор П. И. Цапок.

Редакционный совет:

профессор Б. Н. Бейн, профессор Н. К. Вознесенский,
чл.-корр. РАМН, профессор В. А. Журавлев, профессор В. С. Заугольников,
профессор А. Г. Кисличко, профессор А. А. Косых,
профессор С. А. Куковякин, профессор В. И. Циркин.

Ответственный за распространение:

Г. А. Новикова

Литературное редактирование:

А. И. Крылова

Электронная версия и верстка:

А. К. Мартусевич

Учредитель Кировская государственная медицинская академия

Журнал зарегистрирован в министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Адрес редакции: 610000, г. Киров, ул. Карла Маркса, 115
тел.: (8332) 64-57-49, 64-09-76
факс: (8332) 69-07-34
e-mail: ksma@ezmail.ru
WEB-page: <http://i.am/ksma>

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Аграновский М. А., Аграновский В. М.
Новый способ лечения алкоголизма.....
- Аммосов А. Б., Дмитриев В. В., Дмитриева О. А., Гужева А. В.
Категории сложности эндохолецитозэктомии при деструктивном калькулезном
холецистите.....
- Зайцев В. Б., Мартусевич А. К., Окатьева Н. В., Литвинова М. А.
Гемеллология: прошлое, настоящее, будущее.....
- Исаханова Н. В., Рогов Л. А.
Клиническая эффективность магнито-лазерной терапии огнестрельных
ран.....
- Щукин В. М., Муратов А. В., Зохорович О. Л.
Накостный остеосинтез в лечении диафизарных переломов голени.
История вопроса и пути развития.....

ГИГИЕНА, ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Бондаренко А. Л., Тихомолова Е. Г., Широнова Н. Л.
Динамика эпидпроцесса ВИЧ-инфекции в Кировской
области.....
- Вознесенский Н. К., Чичерина Е. Н.
Клинико-патогенетическая характеристика цинкового экзогенного фиброзирующего
альвеолита у работников латунно-бронзовых
сплавов.....
- Колесников С. В.
Реорганизация структуры оказания медицинской помощи как основа ресурсосбережения
на уровне центральной районной больницы.....
- Трушков В. Ф.
Анализ зависимостей установленной среднесмертельной токсичности от термических и
термодинамических свойств химических веществ.....
- Цапок П. И., Петров Б. А.
Характеристика липидного обмена при токсикоэкологической оценке золотходов
теплоэнергоцентралей.....

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Зубков И. В., Машковцев О. В., Косых А. А., Распутин П. Г.
Перфторуглеродные эмульсии усиливают резорбцию соединительной ткани печени после
частичной гепатэктомии при хроническом гепатите у экспериментальных
животных.....
- Косых А. А., Цапок П. И., Луценко Е. В., Арасланов С. А.
Роль свободнорадикальных реакций в механизмах резорбции фиброза
печени.....
- Сазанова М. П., Циркин В. И., Дворянский С. А.
Эндогенные утероактивные факторы сыворотки пуповинной крови человека
- Свешников А. Г., Поспелов В. М., Чистяков С. В., Миронов С. В.
Влияние соединений 411, 468а и РС-24, обладающих антигипоксантами свойствами, на
содержание 11-ОКС у отравленных карбофосом крыс.....
- Свешников А. Г., Поспелов В. М., Чистяков С. В., Миронов С. В.
Влияние производных триозиноида на восстановление физической работоспособности
после тяжелых отравлений фосфорорганическими соединениями.....
- Сизова Е. Н., Циркин В. И., Костяев А. А., Дворянский С. А., Туманова Т. В., Подтетнев А.
Д.
Реакция гладких мышц на действие озона и способность β -адреносенсибилизаторов
препятствовать его β -адреноблокирующему эффекту.....

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Киселева А. Н., Резцова Е. М.

Сестринское дело: прошлое, настоящее, будущее.....

Старкова Е. В., Куковякин С. А.

Памятные даты из Вятской психиатрии.....

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Черкасов В. А., Заугольников В. С., Ефимова Н. С., Паньчик М. М., Патлусова Е. С.,
Теплова Н. Н.

Случай развития обширных скелетно-мышечных повреждения у ребенка с тяжелой
термической травмой.....

СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

Кононов С. К.

Изучение влияния ионных каналов на протекание серологических реакций и
чувствительность иммунодиагностикумов на основе гидрозольных препаратов.....

Лобастова Н. В.

Влияние базисной терапии и комбинированного лечения с полиоксонием на показатели
иммунитета у детей с бронхиальной астмой.....

Постникова Г. А.

Механизм поражения почек у больных ревматоидным артритом. Обзор литературы и
собственные данные.....

РЕЦЕНЗИЯ

на монографию д. м. н. Никитина Н. А. "Недостаточность швов дуоденальной культи в
ургентной хирургии язвенной болезни".....

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Проф. М.Л.Аграновский, В.М.Аграновский
НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛИЗМА

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,
 Республика Узбекистан

Лечение алкоголизма является одной из самых актуальных проблем не только наркологии и психиатрии, но и всей медицины.

Существующие методы лечения алкоголизма (условно-рефлекторная и сенсibiliзирующая терапия) достаточно эффективны при условии правильного их применения, включая пятилетний цикл поддерживающей терапии (4). Однако их существенным недостатком является то, что они не воздействуют на психику больного. Этому недостатка лишены методики, использующие психотерапию, – коллективная эмоционально-стрессовая гипнотерапия по методу профессора В.Е.Рожнова, кодирование по методу народного врача А.Р.Довженко, методика доктора Д. Назаралиева.

На этом же принципе основан и разработанный нами новый способ лечения алкоголизма – «двойное кодирование» (1), на который решением государственного патентного ведомства Республики Узбекистан от 23.01.97 года выдан патент на изобретение.

Цель исследования. Изучение эффективности лечения алкоголизма методом «двойного кодирования».

Лечение методом «двойного кодирования» прошли 252 больных с хроническим алкоголизмом. Первая стадия алкоголизма была диагностирована у 82 больных (32,5%), вторая стадия – у 141 больного (56,0%), третья стадия – у 29 больных (11,5%). Их возраст составил от 23 до 55 лет. Мужчин было 198 больных (78,6%), женщин – 54 больных (21,4%). Длительность систематического употребления алкоголя составила от 5 до 33 лет (в среднем 19,5±2,3).

Проведение лечебного сеанса начиналось через две-три недели после прекращения запоя или периода алкоголизации. Срок «кодирования» составил от 1 года до 10 лет.

Метод исследований. Лечение алкоголизма осуществляется за один день в три этапа. На первом этапе идёт отбор больных для лечения: проводится индивидуальная беседа с больным и родственниками с целью выяснения твёрдого, самостоятельного желания больного на лечение и установки на излечение, длительности воздержания от алкоголя, определяется стадия алкогольной болезни, выявляются осложнения и сопутствующие заболевания. Также проводится психологическое обследование пациентов для определения особенностей психологической структуры личности (2,3). Завершается этап формированием однородной лечебной группы в 5-8 человек, что на наш взгляд является наиболее оптимальным количеством, позволяющим держать всех больных в фокусе внимания, а также позволяет более целенаправленно производить лечебные внушения. При этом обязательно соблюдались два условия: искреннее желание больного на излечение и воздержание от приёма алкоголя не менее двух недель. На обследование одного больного отводится 30 минут.

На втором этапе лечения проводится коллективный сеанс глубокой гипнотерапии, во время которого больным вводится психологический «код». При этом в процессе сеанса словесным гипнотическим внушением, волей врача, суггестивными приёмами гипнотического воздействия в коре головного мозга пациентов формируется устойчивый очаг возбуждения (типа «бодрствующего очага» по И.П.Павлову), который с момента кодирования будет контролировать поведение больных в течение самостоятельно выбранного срока (6 месяцев, год, три, пять, десять лет). Психологический «код» создаёт в коре головного мозга пациентов доминантную зону возбуждения, благодаря чему своевременно гасится патологическое влечение к алкоголю. При этом происходит также и перестройка всех физиологических систем организма, нормализуются обменные процессы. «Кодирование» основано на внушении больному устойчивого отвращения к алкоголю и другим спиртосодержащим веществам. Основная формула психологического «кодирования»: «Я ввёл психологический «код», запрещающий употребление Вами алкоголя и других спиртосодержащих веществ на установленный Вами срок». Подкрепляется это осуществлением тонатофобической суггестией: у больного формируется сознание неотвратимости «наказания», вплоть до летального исхода при несоблюдении сроков «кодирования». Параллельно с этим у пациентов формируется уверенность в том, что они могут в любое время прервать ремиссию, явившись к врачу с просьбой о «раскодировании». В процессе проведения сеанса гипнотерапии врач внимательно следит за состоянием пациентов: глубиной гипнотического состояния, вегетативно-сосудистыми реакциями, проявлениями каталепсии. А также проводится психокоррекция психологических особенностей личности пациентов (мнительность, сензитивность, тревожность, эксплозивность, эмоциональная неустойчивость и др.), выявленных при психологическом обследовании на первом этапе. Продолжается сеанс гипнотерапии – 45-50 минут.

На третьем этапе проводится физиогенное «кодирование», которое осуществляется строго индивидуально. При этом болевое раздражение точек Валле и применение медикаментозных средств

сочетается световым раздражением сетчатки глаза в течение 10 секунд (модификация метода Р.А.Довженко). Продолжительность этого этапа составляет 10 минут на одного больного.

Результаты лечения. У больных первой стадией алкоголизма (82 человека) прекращение употребления алкоголя наблюдались в 99,2% случаев, лишь один больной обратился с просьбой о «раскодировании». У больных со второй стадией алкоголизма (141 пациент) эффективность лечения нашим способом составила 94,3%: 4 больных обратились с просьбой провести досрочное «раскодирование» и у 4 больных отмечались «срывы», причина которых заключалась в несоблюдении сроков воздержания от приёма алкоголя перед сеансом лечения (менее одной недели). При третьей стадии алкоголизма (29 больных) прекращение приёма алкоголя наблюдалось у 51,7%: 6 больных досрочно обратились с просьбой провести «раскодирование» и у 8 больных наблюдался «срыв», также обусловленный несоблюдением срока воздержания от приёма алкоголя перед сеансом лечения (до пяти дней).

Выводы. Общая эффективность лечения составила 91,3% (230 пациентов). Причём, при этом наблюдалось достоверно значимое число ремиссий качественно лучшего состояния, а прекращение употребления алкоголя сочеталось с исчезновением у больных патологического влечения к спиртным напиткам.

Таким образом, проведённое исследование показало высокую эффективность метода «двойного кодирования» при лечении алкоголизма.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аграновский М.Л. Способ лечения алкоголизма. – Решение государственной патентной экспертизы Республики Узбекистан. (заявка № ИН ДР 9501138.1) – Ташкент, 1997. (от 23.01.97)
2. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности (СМИЛ, Модифицированный вариант теста ММРІ). М., 1990
3. Собчик Л.Н. Метод цветных выборов (Модифицированный цветовой тест Люшера). – М., 1990
4. Иванец Н.И. с соавт. Современная концепция лечения больных алкоголизмом и наркоманиями. – Вопросы наркологии. – М., 1991. – с. 13-16.

Summary

New method for the treatment of alcoholism

M.L.Agranovskiy, V.M.Agranovskiy

Republic of Uzbekistan, Andidjan state medical institute, Department of psychiatry, narcology and medical psychology

There was carried out the analysis of efficiency of treatment of alcoholism by a new method - "double coding" on which the patent for the invention was received. 252 patients (men - 198, women - 54) with chronic alcoholism were treated by the method of "double coding". It was carried out for one day in three stages. At the first stage the psychological investigation of the patients was carried out and the medical groups were formed. At the second stage psychological "coding" in a condition of hypnosis by special suggestive techniques was carried out. At the third stage there was realized physiogenic "coding"; at which the medical manipulations were supported with a light influence on retina of eyes.

The general efficiency of the treatment is 91,3 % (230 patients). The discontinuance of the use of alcohol was combined with disappearance of a pathological inclination for alcoholic drinks.

А.Б. Аммосов, к. м. н. В.В. Дмитриев, О. А. Дмитриева, А.В. Гужва КАТЕГОРИИ СЛОЖНОСТИ ЭНДОХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Центральная районная больница, г. Котельнич

Цели и задачи работы состояли в поэтапной оценке возможности эндохолецистэктомии, в попытке классифицировать понятие «трудный пузырь» путём введения категорий сложности эндомобилизации.

Материал и методы

В условиях отделения общей хирургии медицинского учреждения районного здравоохранения с 1999 по 2001 г.г. проведено 120 лапароскопических холецистэктомий при остром калькулезном холецистите, что составило 80,55% от всех эндоопераций при холелитиазе. Это существенно расходится с данными других исследований, где доля хронической формы желчно-каменной болезни (ЖКБ) и, соответственно, плановых эндоопераций превалирует: 85,8 плановых и 14,2% экстренных [5]; 76,1 и 23,9% [4]; 87,5 и 12,5% [8], 51,9% деструктивных форм холецистита [2].

Средний возраст пациентов – 56,6 лет (младшему – 25, старшему – 82 года); чаще не везло женщинам (119 случаев); и на сегодня женский пол остается первым фактором риска желчно-каменной болезни [3], [7].

Все операции выполнялись на аппаратуре фирм “Stryker”, “Auto Suture”, “Soni”, “Wolf”, “Olympus”.

Прогрессирующий рост числа пациентов с деструктивной формой воспаления желчного пузыря в сравнении с «холодной» формой ЖКБ, невысокий процент проблем в послеоперационном периоде (лигатурные инфильтраты, гранулемы и нагноения операционных ран, грыжи, омфалиты, спаечный процесс брюшной полости, сердечно-легочные осложнения), отсутствие летальных исходов, а так же небольшой, но все же накопленный опыт позволяет представить разработанные нами категории сложности эндохолестэктомии и последующего удаления желчного пузыря, несколько отличающиеся от исследования В.П.Сажина с соавт.[6].

(Смотреть таблицы 1,2)

Примечание. По нашим данным шкала в 13-15 баллов, как правило, соответствует 1А категории сложности; 16-21 балл – 1В; 22-28 баллов – 2А; 29-34 балла – 2В; 42-47 баллов – 3А; 48-54 балла – 3В; 55 баллов и > = 4-й категории сложности.

Степень деструкции желчного пузыря оценивается эндомикроскопически. Гистологическая верификация желчного пузыря, безусловно, имеет значение в оценке сложности, но анализ ее проводится уже после факта холецистэктомии и не всегда совпадает с категорией сложности его удаления: в нашем исследовании катаральная форма зарегистрирована у 16 пациентов (13,3%), флегмонозная и флегмонозно-язвенная у 97 (80,9%), гангренозная у 7 (5,8%).

Таким образом, общепринятые критерии, как перитонит, спаечная болезнь брюшной полости, деформация брюшной стенки при грыжевых дефектах и послеоперационных рубцах, как и ожирение существенно не влияют на эндомобилизацию желчного пузыря. Степень деструкции стенки пузыря и инфильтративный процесс с визуализацией элементов треугольника Calot нами рассматриваются как основные показатели сложности при эндохолестэктомии.

120 операций начато и закончено эндоскопически. Однако еще в 4 случаях потребовалась конверсия (3,2%), которая по данным других авторов составляет 0,5% [5]; 2,8% [4]. В нашем анализе – это случай паренхиматозного кровотечения из ложа желчного пузыря в печени (по интраоперационной оценке, чревосечение было обосновано желанием подстраховаться и ушить, как оказалось, «невзрачно» кровоточащее ложе; одна из первых эндоопераций). Другой случай, так же один из первых эндопациентов, с повреждением стенки желчного пузыря и истечением желчи в полость живота (такого рода «осложнения» в дальнейшем поводом для конверсии не являлись). Третий – синдром Mirizzi (собственно, конверсия закончилась констатацией факта данного синдрома: желчный пузырь мобилизован и резецирован эндохолестэктомически, обработанный каутером фрагмент его стенки лег «заплатой» на ductus hepaticus communis, не допустив холерреи, операция закончена подведением тампона Пенроуза и трубчатого дренажа в подпеченочное пространство). Последний эпизод – обнаружение при видеолaparоскопии признаков панкреонекроза с гнойным оментобурситом: для пунктуальной ревизии и полноценной санации, взвесив pro et contra все же перешли на срединную лапаротомию, приняв коллегиальное решение.

Манипуляции во время конверсии (ассистированные и симультанные операции) обратили наше внимание и на такой факт: становящееся уже «привычным» 8-10-кратное оптическое увеличение операционной картины (при видеолaparоскопии) является неотъемлемой и при переходе к традиционной (!) минилапаротомии. С ним значительно удобнее оценить операционную ситуацию и выработать операционную программу, а провести порой «точечные» действия иначе просто не представляется возможным. Мы постоянно обращались к экрану, не переставая пользоваться аппаратурой уже после конверсии, по существу выполняя ассистированные эндооперации через минидоступ.

Вызывает тревогу оптимизм некоторых исследований [1,2] в пользу «традиционной» открытой холецистэктомии при деструктивном холецистите с перитонитом у пожилых пациентов с ожирением и легочно – сердечной недостаточностью: травматизм данного доступа прямо пропорционален тяжести послеоперационного периода и летальности пациентов с деструктивным холециститом.

Все 120 холецистэктомий, проведенных в условиях райбольницы, при деструкции желчного пузыря оценивались в соответствии с предложенными категориями сложности: 1А - 4 (3,33%), 1В – 12 (10%), 2А – 27 (22,5%), 2В – 30 (25%), 3А – 29 (24,16%), 3В – 14 (11,67%), 4 – 4 (3,33%).

Предложенные категории сложности эндохолестэктомии, надеемся, помогут в работе практических хирургов.

Выводы

1. При определённом навыке хирурга эндохолестэктомия при деструкции желчного пузыря становится операцией выбора с низким процентом осложнений и конверсии.
2. Проведена попытка классифицировать понятие «трудный пузырь» с введением категории сложности эндомобилизации желчного пузыря.
3. Спаечный процесс брюшной полости, грыжи, послеоперационные рубцы, ожирение, перитонит существенно не влияют на сложность эндомобилизации желчного пузыря.
4. Основными формами деструкции желчного пузыря по нашим наблюдениям является флегмонозно-инфильтративная стадия воспаления (соответственно 2А; 2В; 3А степени категории сложности).

Summary
**Categories of difficulty of endocholecystectomy at destructive
 calculous cholecystitis**

*A.V.Guzhva's V.V.Dmitriev's A.B.Ammosov
 Kotelinich Regional hospital*

On the basis of 120 cholecystectomies with complicated cholelithiasis the analysis with attempt of classification of the definition "a difficult gallbladder" is carried out by introduction of the concept of a category of complexity.

Проф., д. м. н. Зайцев В. Б., Мартусевич А. К., Окальева Н. В., Литвинова М. А.

ГЕМЕЛЛОЛОГИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

Кировская государственная медицинская академия

Рождение, постнатальный период и дальнейшая жизнь близнецов является важнейшей медико-биологической проблемой. Первые попытки теоретических обоснований по данной проблеме были предприняты более 100 лет назад Ф. Гальтоном [54], который стал основателем так называемого близнецового метода исследования, в основу которого положен факт того, что монозиготные близнецы идентичны. Дальнейшие физиологические, гинекологические и генетические исследования внесли существенный вклад в становление и развитие гемеллологии - науки о близнецах (от лат. Gemelli – близнецы) [25].

Необходимо отметить, что на ранних этапах результаты исследований в этой области использовались преимущественно генетиками, причем близнецы не выступали в качестве основного и первичного объекта исследований, а как дополнительное средство для решения своих сугубо генетических задач, а не для рассмотрения закономерностей биологии, экологии и медицинских аспектов близнецов [3, 9, 15-16, 18, 21, 28, 30, 33, 35, 41, 46, 55-56]. Изучению собственно близнецов как самостоятельного объекта исследований посвящены лишь отдельные работы [17, 19, 25, 34, 38, 49]. Количество научных учреждений, занимающихся проблемами, связанными с изучением тех или иных показателей близнецов сравнительно невелико. К подобным наиболее крупным центрам относятся Ижевская государственная медицинская академия [19] и Санкт-Петербургский государственный медицинский университет [7, 10, 12]. Интересные фундаментальные исследования по проблеме близнецов проводятся в Винницком государственном медицинском институте [25-30, 33-35, 41, 46], где разрабатываются вопросы гемеллологических особенностей детерминации и реализации признаков остеогенеза [3, 26], кардио- и ангиогенеза [34], соматотипирования и дерматоглифики в парах близнецов, как моно-, так и дизиготных [21, 27-28, 30, 33]. Были также изучены закономерности циркадианных ритмов показателей системы кровообращения как в условиях относительного физиологического и психологического покоя, так и в условиях гипоксической гипоксии (высокогорье) [47].

Имеются некоторые интегративные морфофункциональные подходы к анализу данных, полученных при помощи близнецового метода исследования. Так, было проведено сопоставление особенностей микроциркуляторного русла во взаимосвязи с гистологической и патогистологической оценкой бульбоконъюнктивы глаза при привлечении гемеллологического материала. При этом авторы убедительно показывают, что и морфологические, и функциональные признаки организма человека находятся в зависимости от генетически детерминированной наследственной информации [3, 21, 25, 27-28, 30, 35, 57].

В настоящее время классический близнецовый метод значительно трансформируется, обрастая новыми подходами, обладающими большей достоверностью и информативностью конечных результатов. Например, разработан метод оценки полового диморфизма, базирующийся на рассмотрении морфофункциональных, биохимических и других признаков разнополых близнецов. В данном случае обеспечивается 50%-ная общность генотипа, одинаковые условия антенатального онтогенеза и схожие – постнатального [9, 25, 27, 33, 41]. Весьма полезной следует отметить идентификацию возрастов в паре. К положительным сторонам данной методики можно отнести отсутствие в необходимости сложной диагностики зиготности и возможность применения в любых регионах [25, 27].

Удачной модификацией близнецового метода является использование однополых дизиготных близнецов в качестве модели для исследования закономерностей акселеративного и ретардативного развития популяции. Одним из возможных применений данного подхода служит изучение синостозирования и старения трубчатых костей человека [3, 20, 25, 26].

Интересные результаты получены при использовании близнецового метода в сравнительном контроле по близнецу. В соответствии с требованиями этого подхода рассматривается степень воздействия внешнесредовых факторов на критерии функционального состояния, качества жизни и заболеваемости однойцевых близнецовых пар, находящихся в различных условиях и месте проживания. Широта возможностей методического приема позволяет оценивать большую гамму влияний, в том числе экологических, химических, физических, фармакологических и т. д. Некоторые исследования, имеющие

в своей основе данный подход, посвящены определению степени реального воздействия различных программ физической культуры на организм человека, в частности, на его остеометрические параметры [3].

Весьма перспективным усовершенствованием является метод альтернативных признаков [25, 48]. Задачи близнецового метода в данном случае сводятся, во-первых, к достаточно традиционному исследованию конкордантности признаков между моно- и дизиготными близнецами (изучение значимости генетической изменчивости в отношении подверженности различным заболеваниям); рассмотрению пенетрантности, т. е. оценки вероятности проявления признака в популяции; а также при установлении условий проявления определенного признака. По мнению некоторых авторов, последняя проблема в настоящее время особенно актуальна [7, 10, 16, 26, 29, 48].

Представляет интерес также комплексный подход сбора анамнестического и фактического материала, выражающийся в методе исследования близнецовых семей. Этот прием позволяет, наряду с необходимыми показателями жизнедеятельности близнецов, исследовать их генеалогические особенности. В этом случае достигается сочетанность обоих методик, что дает более информативные и достоверные результаты [25-26]. На основе данного приема были изучены факторы, индуцирующие изменение пальцевой дерматоглифики [28, 30, 55-56].

Прошлое, которое можно назвать периодом классической теоретической гемеллологии, в большинстве своем, связано с использованием моно- и дизиготных близнецов в различных исследованиях и экспериментах. Несмотря на значительные результаты, достигнутые в данной области, практически все они касаются либо параблизнецовой тематики, либо относятся к другим областям медицинской и биологической науки. Следовательно, непосредственное изучение особенностей и закономерностей многоплодной беременности и близнецов требует дальнейший тщательных и всесторонних исследований.

К наиболее важным медико-биологическим аспектам в исследовании близнецов относятся изучение особенностей их психоземotionalной сферы и социального статуса, выявление наиболее характерных особенностей воздействия на их организм экологической, в том числе и антропогенной нагрузки, что имеет существенное значение для практической гемеллологии.

Экологическая обстановка может оказывать ярко выраженное негативное влияние на различные показатели, связанные с антенатальным развитием, рождением и постнатальным онтогенезом близнецов [7, 13, 20, 22-23, 31, 44, 50, 51].

Целенаправленные исследования в этом направлении показали четкую корреляцию эколого-зависимых воздействий на течение и исход беременности, в том числе и многоплодной [31, 44, 50, 51]. На многочисленном материале прослежена зависимость между характером и тяжестью патологии беременности и загрязнением окружающей среды в месте проживания беременных [50, 51]. При этом важным фактором, определяющим негативные последствия в развитии внутриматочной гипоксии плода и асфиксии новорожденных, гипотрофии плода, а также выраженные в значительной степени при многоплодной беременности недоношенность, внутриутробные пороки развития и перинатальные потери, является фаза беременности, в которой произошло неблагоприятное воздействие [51]. При загрязнении окружающей среды некоторыми металлами (свинец, цинк, кадмий, медь и другие) негативно влияющие на экологическую обстановку, роженицам предлагается применять препараты глицина и лимонтар [50].

Большой интерес представляет исследование постнатального онтогенеза и особенности дальнейшего жизненного пути близнецов. Установлена значительная доля осложненных родоразрешений, включая родовые травмы и асфикцию близнецов при многоплодии [4, 32, 49, 52], что в свою очередь негативно влияет на здоровье матери и последующую жизнь близнецов [11-12, 17, 39, 49, 52].

В соответствии с концепцией "здоровье здоровых" [14], приобретающей особую актуальность для нашей страны в связи с высоким уровнем как детской, так и общей смертности при низком уровне рождаемости, насущной задачей становится изучение путей сохранения и укрепления здоровья населения, в том числе и близнецов, составляющих на 1999 г. 1,52% от всей численности россиян [2, 14, 22-23, 42, 47, 49]. Хотя вредные воздействия экологических факторов не вызывают сомнений, количество исследований, посвященных этой проблеме, недостаточно [31, 50, 51]. Причем большинство работ по эколого-зависимой патологии посвящено лишь одиночно рожденным [2, 13, 22-23, 44]. В отношении Кировской области в этом направлении имеется интересный фактический материал по антропометрическим особенностям детей, но, к сожалению, в нем отсутствуют данные градации по плодности беременности, в результате которой появились на свет исследуемые дети [2]. В плане же изучения эколого-ассоциированной патологии моно- и дизиготных близнецов опубликованы лишь единичные работы [50, 51].

Большое значение для практической гемеллологии имеет выяснение профессионально-анамнестических особенностей родителей на формирование и детерминацию плодности беременности, а также зиготности близнецов. Профессии будущих родителей в значительной мере могут способствовать повышению вероятности возникновения многоплодной беременности, что достоверно подтверждается

большим риском осложнений при вынашивании, родоразрешении и пери- и постнатальном онтогенезе близнецов [32, 52].

Трудовая деятельность обычно сопряжена со взаимодействием с физическими (температура, влажность, давление и т. д.), химическими (активные элементы воздуха, воды, почвы, различные материалы), биологическими и другими факторами, несущими отрицательные последствия для организма работающих [50]. Многие профессии сейчас отнесены к разряду потенциально связанных с риском для здоровья людей, занятых на этих производствах [5, 45]. Это обуславливает важность более подробного изучения подобных влияний с целью их компенсации, а по возможности и их полного устранения.

Особое значение имеет гинеколо-акушерский аспект разрешения многоплодной беременности. На этом этапе по многим параметрам возникает значительный риск развития осложнений [7, 10, 49, 52]. До настоящего времени имеет продолжаться дискуссия о показаниях к применению и необходимости искусственного (кесарево сечение) и стимуляции естественного родоразрешения [49, 52], хотя абсолютно безопасным нельзя признать ни один из этих подходов. Фактически приблизительно половина родов, завершающих многоплодную беременность, сейчас проводится с использованием кесарева сечения [52]. Естественное родоразрешение сопряжено с меньшим риском для матери по сравнению с выполнением кесарева сечения, но в большей мере грозит родовыми травмами потомству [49]. В связи с этим рекомендуется применение кардиотокографического контроля при таких родах, расширение показаний к кесареву сечению и высокопрофессиональное оказание акушерской помощи в стационаре [52].

Заслуживает внимания также аспект определенного роста доли рождений близнецов в результате использования современных репродуктивных технологий. Вследствие значительного снижения репродуктивных возможностей населения популярность и распространение приобретает экстракорпоральное оплодотворение и стимуляция овуляции, которые резко повышают вероятность формирования близнецов [39, 43, 58].

Следовательно, достижения гемеллологии как теоретической базы широко используются для развития других смежных дисциплин, в то время как ее самостоятельность как науки о близнецах сформировалась еще не до конца. Окончательный переход от теоретической к практической гемеллологии даст возможность улучшения жизни и совершенствования способов лечения близнецов, снижению количества родовых травм и их постнатальных осложнений и станет действенным щитом в становлении эффективной системы мониторинга по этой категории людей.

Среди рассмотренных нами 17 пар монозиготных и 24 пар дизиготных близнецов, зарегистрированных как учащихся или учившихся в школе №47 г. Кирова, 14 и 19 пар соответственно имели наследственную предрасположенность. В числе родителей 14 монозиготных пар с подобной наследственностью отцами-близнецами были трое, а с отягощенным наследственным анамнезом (первое-третье поколение) зарегистрированы 8 отцов. Девять матерей рассмотренных 14 монозиготных пар были либо сами близнецами (2), либо имели близнецовый отягощенный анамнез (7). Среди 19 дизиготных близнецовых пар 14 отцов либо сами являлись близнецами (5), либо имели близнецов в своем генеалогическом древе (9). Из 12 матерей указанных дизиготных пар близнецами являлись трое, а девять были отягощены близнецовым анамнезом. Важным представляется тот факт, что у 6 пар монозиготных и 7 пар дизиготных близнецов у обоих родителей выявлены в анамнезе близнецовые семьи.

При этом экологическая обстановка и антропогенная нагрузка на родителей не была однозначной, и связана с проживанием последних, как в отношении монозигот, так и дизигот, в разных районах города, а в 2 случаях - и за пределами г. Кирова.

Определенный интерес представляет изучение профессиональной принадлежности родителей близнецов. В частности, установлено, что родители 5 пар монозиготных и 7 пар дизиготных близнецов на момент или до их зачатия работали на одном из Кировских химических предприятий. Труд последних был непосредственно связан с контактом с токсическими веществами различной химической природы (фенол, бензол, оксиды цинка, марганца, свинца, других тяжелых металлов). Кроме того, в цехе, где работали родители близнецов, были зарегистрированы еще 2 случая близнецовых родоразрешений. Следовательно, только 3 монозиготных (из 17) и 5 дизиготных (из 24) близнецовых пар не имели наследственной предрасположенности, а были обусловлены до конца не выясненными причинами, поэтому эту группу можно обозначить как близнецовые пары неясной этиологии. В это понятие может быть включен комплекс причин, обуславливающих возникновение многоплодной беременности: профессиональный статус родителей, негативные условия района их проживания, состояние и материальное благополучие семьи, здоровье отца и матери близнецов.

Исследование изучаемого нами феномена чрезвычайно высокой плотности моно- и дизиготных близнецов в школе №47 г. Кирова представляет значительный интерес в плане его использования в качестве модели для раскрытия основных закономерностей возникновения многоплодной беременности, ее протекания, последующего родоразрешения и развития близнецов, а также мониторинга различных состояний.

Литература:

1. В. В. Абрамченко Перинатальная фармакология. СПб. Изд. "Logos", 1994. - 372с.
2. Л. П. Абросимова, Е. В. Кабирова, Т. А. Симанова с соавт. Физическое развитие детей Кировской области // Гигиена и санитария. - 1998. - №2. - С. 30-32.
3. Ю. С. Антипов Адаптивные изменения скелета кисти при занятиях по различным программам физического воспитания. В кн: "Проблемы физиологии развития". М.: АПН, 1977. - С. 35-38.
4. Ф. Ариас Беременность и роды высокого риска. Пер. с англ. М., 1989. - 533с.
5. В. Г. Артамонова, Н. Н. Шаталов Профессиональные болезни М.: Медицина, 1994. - 416с.
6. А. С. Батуев, О. И. Полякова, А. А. Александров Влияние "социального стресса" во время беременности крысы на уровень тревожности потомства // Журн. высш. нервн. деят. - 2000. - Т. 50, вып. 2. - С. 281-286.
7. О. Л. Белоног, И. В. Карева, М. А. Овсянникова с соавт. Структура обращаемости беременных в медико-генетический кабинет акушерско-гинекологической клиники / Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней. - 1997. - С. 91-92.
8. И. И. Бенедиктов, С. А. Шадрин, Д. И. Бенедиктов Акушерская фармакотерапия. Свердловск. Изд. Уральского университета. - 1988. - 264с.
9. Н. П. Бочков, А. Н. Чеботарев Наследственность человека и мутагены внешней среды. - М.: Медицина. - 1989. - 421с.
10. В. Г. Вахарловский, Н. Г. Кошелева Из практики медико-генетического консультирования в акушерстве / Генофонд населения Санкт-Петербурга и прогнозирование его динамики. СПб, 1996. - С. 16-17.
11. В. Г. Вахарловский, Н. Г. Кошелева, М. Е. Гусева с соавт. О некоторых спорных вопросах медико-генетического консультирования, связанных с приемом лекарственных препаратов во время беременности // Проблемы репродукции. - 1999. - №3. - С. 17-21.
12. В. Г. Вахарловский, О. В. Кузнецова, Э. В. Хоменко с соавт. Лекарства, беременность и плод / Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней. - 1997. - С. 100-101.
13. И. Л. Винокур, Р. С. Гильденскиольд, Г. В. Гуськов с соавт. Антропогенная нагрузка на урбанизацию территории и здоровье населения // Гигиена и санитария. - 1997. - №6. - С. 49-52.
14. В. П. Войтенко Здоровье здоровых. - Киев: Здоровья, 1991. - 384с.
15. О. Е. Вязов Иммунология эмбриогенеза М.: Госмедиздат, 1983. - 368с.
16. Генетические опасности (Материалы НКДАР. Приложение). - М.: Наука, 1988. - 68с.
17. В. И. Дуло, Вл. И. Дуло Акушерство СПб.: Питер. - 2002. - 258с.
18. С. И. Жук Наследственная обусловленность лактации. // Педиат., акуш. и гин. - 1988. - №4. - С. 51-52.
19. В. П. Иванов Физическое развитие и заболевания близнецов в постнатальном онтогенезе. - Ижевск. - 1999. - 115с.
20. И. Н. Ильченко, Ю. И. Прокопенко, В. П. Ильин с соавт. Результаты изучения эколого-зависимых отклонений в состоянии здоровья детей дошкольного возраста // Педиатрия. - 1999. - №3. - С. 88-93.
21. С. А. Кабанова Возрастные особенности наследования морфологических признаков лица. / Материалы I съезда геронтологов и гериатров УкрССР. Киев, 1988. - С. 95.
22. Т. А. Кирилкина, Ж. Г. Чарыева, Е. Н. Кутепов Факторы риска, влияющие на состояние здоровья детей // Гигиена и санитария. - 1999. - №6. - С. 43-47.
23. А. П. Кирющенко Влияние вредных факторов на плод. М., 1988. - 216с.
24. А. П. Кирющенко Основы фармакотерапии при беременности // Акушерство и гинекология. - 1988. - №1. - С. 68-75.
25. Б. И. Коган Близнецы, близнецовый метод исследований – проблемы, подходы, перспективы // Морфология. - 1993. - Т. 105, №7-8. - С. 151-156.
26. Б. И. Коган Наследственная обусловленность роста и старения скелета на разных этапах онтогенеза // Арх. Анатомии. - 1984. - Т. 86, вып. 2. - С. 58-65.
27. Б. И. Коган Степень индивидуализации соматических признаков у близнецов разных возрастных групп / Материалы всес. конф. "Критерии анатомо-антропометрического контроля в спорте". М., 1982. - С. 76-77.
28. Б. И. Коган, З. З. Гальперина Влияние X-хромосомы на признаки пальцевой дерматоглифики украинцев Подолья // Генетика. - 1989. - Т. 25, №4. - С. 720-726.
29. Б. И. Коган, И. Д. Кухар Особенности размеров, формы и положения сердца у близнецов и одиночнорожденных детей в подростковом возрасте // Педиатрия. - 1988. - №12. - С. 19-21.
30. Б. И. Коган, Б. А. Никитюк, З. З. Гальперина Влияние половых хромосом на некоторые признаки дерматоглифики // Вопросы антропологии. - 1986. - вып. 6. - С. 136-140.

31. Е. В. Коськина Гигиеническое обоснование комплексной системы профилактики заболеваемости беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: Автореф. дисс. ... д. м. н. - Омск, 1996. - 38с.
32. Н. Г. Кошелева Профилактика перинатальной заболеваемости и смертности. - М., 1989. - 369с.
33. Г. Б. Курашвили Влияние наследственных факторов на развитие компонентного состава массы тела в подростковом возрасте / Материалы все. конф. "Возрастные особенности физиологических систем детей и подростков". М., 1985. - С. 203-204.
34. И. Д. Кухар, Б. И. Коган Возрастные особенности сердца у близнецов и одиночнорожденных // Врач. дело. - 1986. - №5. - С. 84-86.
35. Ю. М. Мостовой, Б. И. Коган, Б. М. Пухлик с соавт. Изучение клинико-генетических характеристик при заболевании органов дыхания // Проблемы туберкулеза. - 1987. - №3. - С. 31-33.
36. Г. Р. Новиков Клинический и нейропсихологический анализ некоторых психических функций у детей 6-7 лет // Журн. высш. нервн. деят. - 1999. - Т. 49, вып. 6. - С. 944-950.
37. И. Г. Павлова Влияние измененного гормонального фона в системе мать-плод на развитие нейрона // Морфология. - 1992. - Т. 102, №4. - С. 25-33.
38. Г. В. Парамей, Д. Н. Бимлер, И. О. Миславская Восприятие цвета у близнецов // Журн. высш. нервн. деят. - 2000. - Т. 50, вып. 5. - С. 819-832.
39. Н. М. Побединский, Е. С. Ляшко, С. Ю. Титов с соавт. Использование репродуктивных технологий и результаты родов при многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. - 2001. - №5. - С. 16-19.
40. И. И. Полетаева Генетика поведения // Журн. высш. нервн. деят. - 2000. - Т. 50, вып. 1. - С. 17-28.
41. Ф. З. Савранский Возрастная характеристика степени наследственной обусловленности болезней парадонта / Материалы I съезда геронтологов и гериатров УкрССР. Киев, 1988. - С. 230.
42. Г. А. Самсыгина, Г. М. Дементьева, А. Г. Талалаев Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз // Педиатрия. - 1999. - №5. - С. 4-6.
43. А. В. Светлаков, М. В. Яманова, А. Б. Егорова с соавт. Молекулярно-биологические аспекты имплантации у человека и животных // Проблемы репродукции. - 2002. - №2. - С. 16-24.
44. Г. И. Сидоренко, Г. И. Румянцев, С. М. Новиков Актуальные проблемы изучения воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения // Гигиена и санитария. - 1998. - №4. - С. 3-8.
45. И. Б. Солдатов, В. А. Данилин, Ю. В. Митин Профессиональная патология верхних дыхательных путей в химической промышленности М.: Медицина, 1986. - 189с.
46. М. Г. Суслов Близнецовые исследования, как методический прием анализа механизмов формирования суточных ритмов кровообращения / Материалы 2-го симпозиума СССР-ГДР. Тюмень, 1982. - С. 76-77.
47. А. Г. Сухарев Научные концепции укрепления здоровья детей и подростков // Гигиена и санитария. - 2000. - №3. - С. 43-44.
48. Ф. Фогель, А. Матульски Генетика человека. / Пер. с англ. М.: Мир, 1990. - Т. 1. - С. 275-297; Т. 3. - С. 366.
49. О. Г. Фролова, С. В. Глиняная, И. А. Ильичева с соавт. Многоплодная беременность: вопросы методологии и эпидемиологии // Акушерство и гинекология. - 2001. - №2. - С. 3-5.
50. Л. В. Цаллагова Особенности антенатальной охраны плода в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Акушерство и гинекология. - 1999. - №1. - С. 23-25.
51. Л. В. Цаллагова Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, работающих и проживающих в зонах экологического риска // Акушерство и гинекология. - 1999. - №3. - С. 56-57.
52. Е. А. Чернуха, С. К. Кочиева, Н. А. Короткова Родоразрешение при многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. - 1997. - №6. - С. 25-28.
53. Н. А. Юрина, И. Г. Павлова Влияние измененного гормонального фона в системе мать-плод на развитие нейроглии // Морфология. - 1992. - Т. 102, №5. - С. 30-41.
54. F. Galton The history of twins as a criterium of the relative powers of nature. J. Anthropol. Inst., 1875. - N 5. - p. 391-400.
55. F. J. Kallman The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families. Am. J. Psychiatry, 1946, vol. 103, N 3. - p. 118-121.
56. H. Luxemburger Untersuchngen an schizophrezen Zwillingen und ihren Geschwistern zur Prufung der Realitat von Manifestations-schwankungen. Z. Gesamte Neurol. Psychiat., 1935. - Bd. 154. - S. 51-394.
57. P. Propping, J. Kruger Uber die Haufigkiet von Zwillingsgeburten. Detsch. Med. Wochenschr., 1976. - vol. 101. - p. 506-512.
58. W. William, Yr. Beck Obstetrics and gynecology. 1996. - 462p.

Summary

Gemellology: past, present and the future

Zaitsev V. B., Martusevich A. K., Okatieva N. V., Litvinova M. A.

Kirov State Medical Academy

Twins, postnatal period and their further life are actual medical and biological problems now. Not so long ago gemini's tests were used only as supplemental method for genetic problems decision. However, phenomenon of plural pregnancy requires direct and independent research. The most important aspects of practical gemellology include peculiarities of gemini's psychoemotional, social status and external (ecological) influence on them.

We have carried out investigation with 17 monozygotic and 24 dizygotic pares of twins from Kirov school №47. Here we analyzed complex of factors which may cause multiple pregnancy (hereditary predisposition, ecological factors, professional anamnesis and health-status of parents).

Further development of practical gemellology will be an important step in health and life improvement, treatment and monitoring of gemini.

Н. В. Исаханова, Л. А. Рогов

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТНО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН

Войсковая часть 3713

Магнитно-лазерная терапия (МЛТ)- это безвредный, безболезненный и достаточно эффективный метод физиотерапевтического воздействия, который прекрасно сочетается со многими другими методами лечебного воздействия и успешно дополняет их. Механизм его “работы” базируется на тех физических и химических реакциях, которые происходят в клетках нашего организма при воздействии на них светом.

МЛТ, воздействуя на живую клетку человеческого организма при различных заболеваниях, ведет к тому, что ее функции нормализуются в самые короткие сроки. Можно сказать, что МЛТ “помогает” клетке, поврежденной воспалительным процессом, поскорее “прийти в себя”, кроме того, клетка, состоящая на 70-80% из воды и жидких веществ, является носителем лазерной “памяти”. Эта “память” может перемещаться с потоком крови, передавая целостную “информацию” отдаленным от места воздействия тканям и органам.

Живой организм чутко реагирует на небольшие энергетические воздействия, каковые оказывает свет, целым каскадом изменений на уровне клетки, ткани, органа: увеличивается скорость кровотока, в результате чего воспалительный процесс быстрее “сходит на нет”. Конечный эффект МЛТ не заставит себя ждать: понизится болевая чувствительность; уменьшится отек тканей, то есть воспалительный процесс; ускорится рост поврежденной ткани; произойдет иммунокоррекция организма.

Нами представляется возможность изложить особенности применения МЛТ в комплексном лечении огнестрельных ран мягких тканей у военнослужащих, поступивших на лечение в военный госпиталь из Чеченской Республики.

Отличительной особенностью огнестрельных ран является то, что при них наблюдаются обширные повреждения тканей распространяющихся далеко за пределы первичного раневого канала. Лечение раневого процесса имеет свои особенности, которые обусловлены инфицированием раны, нарушением кровообращения в зонах повреждения тканей, выраженном воспалительном процессе и болевым синдромом. Заживление огнестрельных ран на фоне традиционного лечения требует хирургического вмешательства и в последующем, наложение поздних вторичных швов, что существенно удлиняет сроки выздоровления раненых.

В военном госпитале на лечении находились 141 раненых и больных из района боевых действий через 1-3 дня после оказания первой врачебной и квалифицированной медицинской помощи. Из них отобрано на МЛТ 27 раненых в возрасте от 20 до 40 лет имеющих пулевые и осколочные ранения мягких тканей конечностей, которым хирургическая обработка ран в районе боевых действий (или на этапах медицинской эвакуации) не проводилось

В хирургическом отделении госпиталя всем раненым этой группы проведена ревизия и дренирование раневого канала с последующим назначением антибиотиков. Через 2-3 дня после отхождения из раны гнойного отделяемого, начинали сеансы МЛТ аппаратом “МИЛТА” (магнитно-инфракрасной лазерной терапии) с длиной волны 0,89 мкм, мощностью излучения 4 Вт в импульсе, частотой 50 Гц, с экспозицией 3-10 минут. Перед сеансом МЛТ проводили туалет раны. На раневую поверхность накладывалась стерильная марлевая повязка в два слоя или при небольших ранах (до 10 см²) – марлевая салфетка. Раны с площадью до 10 см² облучались контактно, а более 10см² - сканирующим методом. Сеансы МЛТ проводились ежедневно.

После второй - третьей процедуры купировался болевой синдром и уменьшалась инфильтрация тканей. Края раны начинали сближаться и эпителизоваться. Площадь раны уменьшалась на 1/3-2/3 с

последующим ростом грануляций и эпителизацией с образованием нежного рубца. На раны от 5- 10 см² требовалось 7 сеансов, от 10- 20 см² – 10 сеансов МЛТ. При наличии ран с дефектом тканей от 20-50 см² сеансы МЛТ оказались недостаточно эффективными в достижении противовоспалительного эффекта. Наряду с ростом грануляций и эпителизации краев ран, недостаточно быстро уменьшался отек тканей, в связи с чем, края раны не сближались. Для ускорения дегидратации тканей дополнительно подключали сеансы СВЧ и УВЧ на область раны, чередуя с сеансами МЛТ. При этом интенсивно начинало отходить серозное отделяемое из раны, края сближались, раневой канал заполнялся грануляциями и рана эпителизовалась с образованием нежного рубца. Четверым больным с обширными ранами после сеансов МЛТ для завершения эпителизации проведены сеансы ультразвука и дарсанвализации тканей вокруг раны. В целом для полного заживления таких ран требовалось 20-24 дня.

В заключение хотелось бы отметить, что представленная методика лечения исследована далеко не в полном объеме, но клинический эффект показал принципиальные возможности МЛТ в комплексном лечении огнестрельных ран.

Использование методов, направленных на коррекцию стрессовой реакцией тканей и интенсивность воспалительной реакции в зонах огнестрельной раны, позволяет избежать повторных оперативных вмешательств при огнестрельных ранениях мягких тканей и значительно сократить сроки лечения раненых. В связи с чем, мы считаем, что одним из таких доступных методов может быть МЛТ ран с ее биостимулирующим эффектом.

Литература:

1. “Очерки военно-полевой хирургии” под ред. Ю.Г. Шапошникова М. Воениздат. 1977 г. стр.15-29
2. В.Е. Илларионов “Основы лазерной терапии” М. 1992 г. стр. 3-12, 65-70.
3. Бадиков В.Д., Крылов К.М., Миннуллин И.П. “Микрофлора огнестрельных и минно-взрывных ран у пострадавших при длительной их задержке на догоспитальном этапе”. Военно-медицинский журнал №9 М. 1996 г. стр. 34-38.
4. Брюсов П.Г., Руденко М.И. “Современная проблема интенсивной терапии в военно-полевой хирургии”. Военно-медицинский журнал №6 М. 1998 г. стр. 21-26
5. М.А. Берглезов, В.В. Вялько, В.И. Угневенко “Низкоэнергетические лазеры в травматологии и ортопедии” М. ЗАО “РИЯД” 1998 г.

Symmary

The clinical potency of magnetic – laser therapy (MLT) of bullet wounds.

N.V. ISAHANOVA, L.A. ROGOV

Military hospital 3713

The peculiarity of using of MLT in the medical treatment of service-men with bullet wounds of soft tissues is presented. They were brought to the hospital from Chechnya. 27 of 141 patients with bullet and shrapnel wounds of soft tissues received MLT. Especially we dealt with the wounds of upper and lower extremities. It must be mentioned that patients did not receive management of wounds in the hostilities area. The positive effect of using of MLT helped in healing of wound (< 50 centimeters) and let us avoid repeated surgery.

Щукин В.М., к.м.н. Муратов А.В., к.м.н. Зорохович О.Л.

НАКОСТНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ГОЛЕНИ. ИСТОРИЯ ВОПРОСА И ПУТИ РАЗВИТИЯ

Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, г. Москва

Городская клиническая больница № 33 им. А.А.Остроумова, г. Москва

Кировская государственная медицинская академия

Восстановление целостности костной структуры и непрерывности диафиза костей голени после их травматического повреждения является одной из актуальных задач современной травматологии. Это обусловлено значительной частотой данного вида повреждений (до 14% по данным НИИСП им. Н.В.Склифосовского от всех травм опорно-двигательного аппарата) и высокой функциональной значимостью сегмента голени для локомоторного аппарата человека.

Общая временная нетрудоспособность с диафизарными переломами костей голени колеблется в широких пределах. При изолированных переломах большеберцовой кости без смещения костных отломков - 3-4 месяца, при переломах со смещением костных отломков - до 5-7 месяцев, а иногда достигает и 9-10 месяцев. (4)

Существенные трудности, возникающие при выборе методов лечения и последующей реабилитации (либо их неадекватность), приводят к развитию неудовлетворительных исходов и осложнений, основными из которых являются несросшиеся переломы голени, формирование ложного сустава, нагноение мягких тканей и остеомиелит.

Процент первичного выхода на инвалидность в результате диафизарных переломов голени составляет от 5% до 39,9%. В структуре инвалидности вышеуказанные повреждения варьируют от 7,0% до 37,6% всех травм опорно-двигательного аппарата (4).

Несросшиеся переломы, ложные суставы, остеомиелит - эти отрицательные последствия ведут от временной к стойкой утрате трудоспособности, что крайне неблагоприятно в нынешних социально-экономических условиях, когда основным критерием для выбора способа лечения являются возможно быстрое, полное физическое восстановление и уменьшение сроков медицинского наблюдения и затрат на лечение.

Среди современных хирургических методов лечения переломов костей конечностей на костный остеосинтез металлическими пластинами продолжает по праву занимать ведущую роль.

История остеосинтеза насчитывает более 100 лет. Одним из первых ученых применявшим пластинки из железа, латуни, меди был Lambotte (1890), который установил, что лучшим материалом для имплантации является нержавеющая сталь.

В России внутренний остеосинтез впервые был применен Н.В.Склифосовским и И.И.Насиловым. В 1875 году использован «русский замок»

Металлическими штифтами осуществляли металлоостеосинтез А.А.Кузьмин (1893 г.), И.И.Спижарный (1913 г.), Я.Г.Дубров (1946 г.), Ф.Р.Богданов (1949 г.), И.Л.Крупко (1954 г.) и др. (6)

В 1958 г. Х.С.Рахимкуловым предложена компрессирующая пластина, в которой в качестве стягивающего механизма использован принцип эксцентрика. Аналогичный принцип был применен Л.И.Ципоркиным.

Создание компрессии за счет съемного устройства предусмотрено в конструкции А.А.Крылова.

К настоящему времени предложено несколько десятков разновидностей наkostных пластин.

I группа. Накостные фиксаторы выполняющие роль шин - Ленна, Шерманна, Полякова.

II группа. Накостные компрессирующие фиксаторы:

1. Фиксаторы с эластической компрессией - пластины Эггерса, Ганеманна, Дани.

2. Пластины с механизмом компрессии, расположенным на пластине:

а) Пластины с одномоментной компрессией - пластины Danis, Х.С.Рахимкулова, Л.И.Ципоркина, В.М.Демьянова;

б) Фиксаторы с постоянно действующей компрессией - Ulrich, балка Шевца-Заньковского, пластины Нигматуллина.

3. Пластины с применением съемного компрессора - пластины Ткаченко, Каплана-Антонова ЦИТО, Крылова, Müller.

4. Пластины с одновременным использованием механизма компрессии на самой пластине и съемного компрессора - пластины Анкина-Спасова (1).

Но и по сей день универсального способа остеосинтеза пока еще, к сожалению, не существует. Поэтому методики, материалы, способы металлоостеосинтеза постоянно совершенствуются, и усилия врачей направлены на улучшение результатов лечения.

По словам Н.Н.Приорова (1956) именно "исходы - показатель качества лечения переломов".

В целях улучшения качества сращения переломов в 1958 г. Швейцарской ассоциацией остеосинтеза - АО (ASIF) были выработаны и сформулированы 4 основных принципа оперативного лечения переломов костей, которые выдержали испытание временем.

Принципы эти следующие:

– Анатомичная репозиция фрагментов кости.

– Стабильная фиксация, удовлетворяющая местным биомеханическим требованиям.

– Сохранение кровоснабжения фрагментов кости и мягких тканей посредством атравматичной хирургической техники.

– Ранняя, активная безболезненная мобилизация мышц и суставов, смежных с переломом, предотвращение развития болезни перелома.

Для достижения оптимальной механической прочности необходимо полное восстановление кортикального слоя по окружности в сочетании с аксиальной (осевой) и межфрагментарной компрессией.

При проведении любого вида оперативного лечения переломов костей необходимо не нарушить равновесия между созданием идеальной механической конструкции и кровоснабжением сопоставляемых костных фрагментов.

При лечении переломов костей голени используется так называемая биологическая фиксация.

Биологическая фиксация – это металлоостеосинтез с минимальным нарушением кровоснабжения кости. Имеются два вида биологической фиксации. Первый - это применение гибких, моделируемых по форме кости, пластин с ограниченным контактом с прочной наkostной их фиксацией. Второй - использование монолитных жестких мостообразных пластин.

Гибкие пластины были задуманы как попытка "защиты от механических перегрузок" (стресса), но часто вызывали кортикальный остеопороз вместо того, чтобы уменьшить его. Это связано с сосудистыми нарушениями прочно закрепленной пластиной, препятствующей нормальному кровотоку (3).

Динамические компрессионные пластины с ограниченным контактом /LC-DCP/, имеющие плоскую нижнюю поверхность, прочно прилегая к кости, сохраняют надкостничный кровоток. Они вызывают кортикальный остеопороз в меньшей степени и позволяют находящемуся под пластиной кортикальному слою кости участвовать в формировании костной мозоли. Возможности предупреждения кортикального остеопороза под накостной пластиной является предметом значительного научного интереса и клинического изучения.

Второе направление мысли привело к созданию мостообразных пластин. (Müller and Witzel – 1984 г., Heitemeyer and Heirholzer - 1985 г.), а также к созданию "волнообразной" пластины (Brunner and Weber - 1981 г.). Суть идеи заключается в оставлении зоны перелома нетронутой путем фиксации пластины к интактной части кости дистальнее и проксимальнее перелома на 3-х - 4-х винтах.

В результате внутренняя часть пластины, нефиксированная к кости, перекрывает обширную область перелома, не вызывая концентрации напряжений, которые способны вызвать усталостные разрушения. Она обеспечивает лучшие условия для кровоснабжения в восстанавливающейся ткани и получает дополнительные механические преимущества в виде подпорки со стороны вновь образующейся ткани, благодаря принципу рычага.

Применяемые сегодня имплантаты едва ли отвечают всем необходимым требованиям остеосинтеза

Лучшие фиксаторы закупаются за рубежом, и на это расходуются большие материальные средства, что обуславливает необходимость вести собственные разработки конструкций фиксаторов с оптимальными биомеханическими свойствами, проводить тщательные исследования и внедрять их в серийное производство.

Задача состоит в том, чтобы создать для применения в клинике пластины, обеспечивающие устойчивый остеосинтез переломов длинных трубчатых костей, с оптимальными геометрическими размерами и минимальным числом винтов, позволяющих проводить раннее восстановительное лечение без дополнительной внешней иммобилизации.

Заложенные и реализованные в пластине для накостного компрессионно-динамического остеосинтеза НКДО (патент РФ 2121816 Зоря В.И., Ульянов А.В. – 1996 г.) новые идеи и принципы лечения переломов костей предплечья позволяют нам с конструктивными добавлениями расширить область применения и использовать её для фиксации переломов голени.

На наш взгляд основными преимуществами пластины НКДО являются:

- требующий минимума дополнительного инструментария, чрезвычайно удобный способ создания компрессии и дистракции при репозиции;
- высокая точность репозиции, требующая меньшего скелетирования отломков, травматизации мягких тканей и повреждения надкостницы;
- приближение по биомеханическим свойствам к синтезируемой кости;
- способность воспринимать и поглощать динамические, в том числе и пиковые (ударные) нагрузки, возникающие при ранней реабилитации больных.

Последнее свойство очень важно именно для костей нижних конечностей, так как дополнительные инерционные нагрузки на выпрямленную нижнюю конечность при ходьбе могут существенно превышать статическую нагрузку только от веса тела.

Рессорная конструкция компрессионно-динамической пластины позволяет использовать ее при многооскольчатых переломах трубчатой кости или в качестве дистрактора. То, что диафизарная пластина имеет элементы листовой рессоры, конструктивно защищает ее от усталостного перелома, позволяет уменьшить осложнения после удаления.

Данный вид остеосинтеза удобен еще и тем, что позволяет осуществлять репозицию различных вариантов смещения отломков костей голени, как правило, с захождением друг за друга. Пластина позволяет дистрагировать отломки, сопоставлять их и компрессировать с последующим динамическим обездвиживанием сегмента до полного заживления перелома (2).

Указанный накостный компрессионно-динамический фиксатор для лечения переломов длинных трубчатых костей был применен с положительными результатами первоначально для лечения переломов костей предплечья, а затем с конструктивными изменениями использован для лечения переломов костей голени 30 больных в клиниках Москвы, в городах Ульяновске и Нижневартовске.

Для наглядности приводим фотографию фиксатора с его описанием, а также фотографию фиксатора, закрепленного на большеберцовой кости (Фотографии №№ 1, 2, 3)

В нашей модификации компрессионно-динамический фиксатор представляет собой металлическую пластину, выполненную из листовой стали марки 12Х 18Н 10Т /биологически, химически и электролитически нейтрального материала/ со степенью обработки поверхности металла 10-11. Длина фиксатора для большеберцовой кости в собранном виде 15,0 см, толщина – 0,45 см. Накостная компрессионно-динамическая пластина состоит из двух деталей: основания /1/ и рейки /2/ (рис. 1)

Основание - плоская, прямоугольная металлическая пластина, скругленная на одном конце. Возле этого конца имеются 2 соосных продольной оси пластины цилиндрических отверстия с фасками под кортикальные винты А0 (3). С другого конца пластины сделан паз по типу "хвоста ласточки" (4). В основании выполнены с определённым шагом, соосно продольной оси, несколько отверстий /5/ и одно цилиндрическое отверстие /6/ со смещением от оси - под поворотный ключ.

Рейка - плоская металлическая пластина со скруглёнными концами, имеющая трапецевидную форму, что позволяет ей входить и перемещаться в пазе основания. С одного конца в рейке сделана выборка с нарезанными эвольвентными зубцами /7/. В центральной части рейки, соосно её продольной оси, с определённым шагом выполнены отверстия с фасками под кортикальные винты А0 /8/. Шаг между отверстиями в основании и в рейке неодинаков. На другом конце рейки выполнены 2 цилиндрических отверстия с фасками под винты системы А0 /9/. В собранном виде накостный компрессионно-динамический фиксатор изображён на фотографии №2. Пластина накладывается в собранном виде, устанавливаются кортикальные винты А0 в отверстия /3/ и /9/ по обе стороны от перелома. Продольное перемещение рейки относительно основания достигается поворотом специального ключа /10/, снабжённого воротком и шестерёнчатый шипом, зубцы которого соответствуют зубцам рейки. При вставлении ключа в отверстие /6/ основания, его шестерёнчатая зубчатка входит в зацепление с эвольвентными зубцами рейки /7/, при этом при вращении ключа против часовой стрелки есть возможность дистрагировать костные фрагменты, а при повороте ключа по часовой стрелке - сближать их и давать режим компрессии. После достижения хорошей репозиции и компрессии костных отломков через совпавшие отверстия основания и рейки в кость закручивают кортикальные винты, прочно и надёжно фиксируя отломки в состоянии неподвижности, таким образом, создаются условия для первичного заживления перелома.

Применение разработанной нами методики позволяет при минимуме дополнительного инструментария создавать компрессию и дистракцию при репозиции, добиваться высокой точности репозиции, требующей меньшего скелетирования отломков, травматизации мягких тканей и повреждения надкостницы с сохранением способности воспринимать и поглощать динамические нагрузки. Учитывая всё вышеизложенное, простоту конструкции и удобство работы с ней, положительные результаты применения мы считаем, что необходимо более широкое и активное внедрение данного способа в практическом здравоохранении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданович У.Я., Закиров Ю.А. Накостный компрессионный остеосинтез при лечении переломов длинных трубчатых костей // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1984 – № 6 – С.64-68.
2. Зоря В.И., Ульянов А.В. Накостный компрессионно-динамический остеосинтез при переломах костей предплечья // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н.Приорова – 1999 – № 4 – С. 18-21.
3. Мюллер М.Ф. и др. Руководство по внутреннему остеосинтезу. - М.,1996 – 750 с.
4. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей: В 3 т. / Под ред. Ю.Г.Шапошникова. - М.: Медицина, 1997, Т.2 – 589 с.
5. Скорогудаев А.В. Современный стабильно-функциональный остеосинтез при закрытых диафизарных переломах костей голени. Автореферат дис. ... канд. мед. наук М., 1994 – 60 с.
6. Ткаченко С.С. Остеосинтез: руководство для врачей, Ленинград, М., 1987 – С. 457.

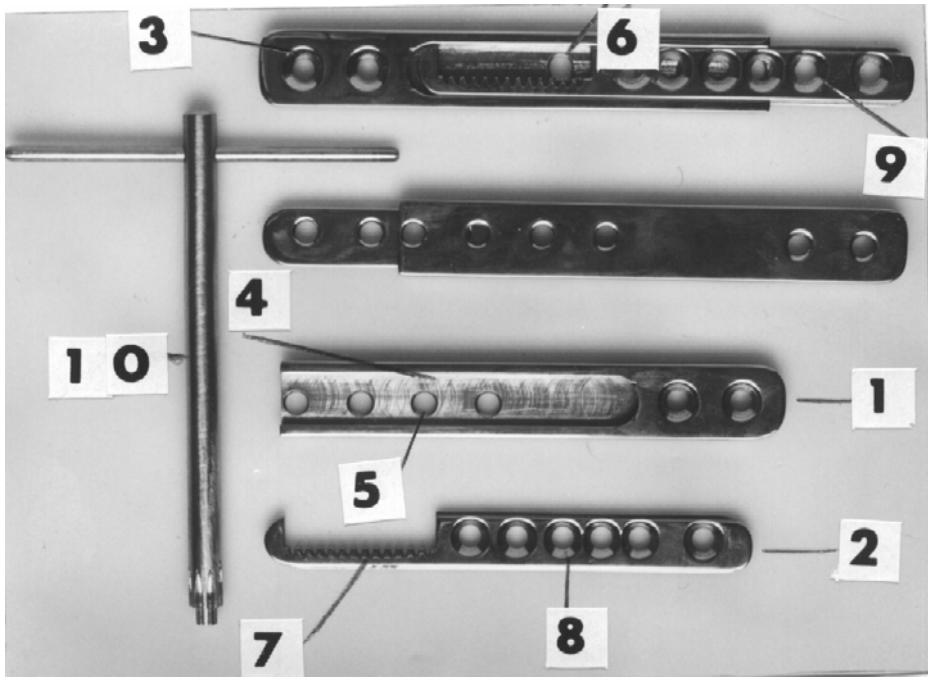
Summary

On-bone osteosynthesis in surgery of tibial fractures History of the problem and the ways of development

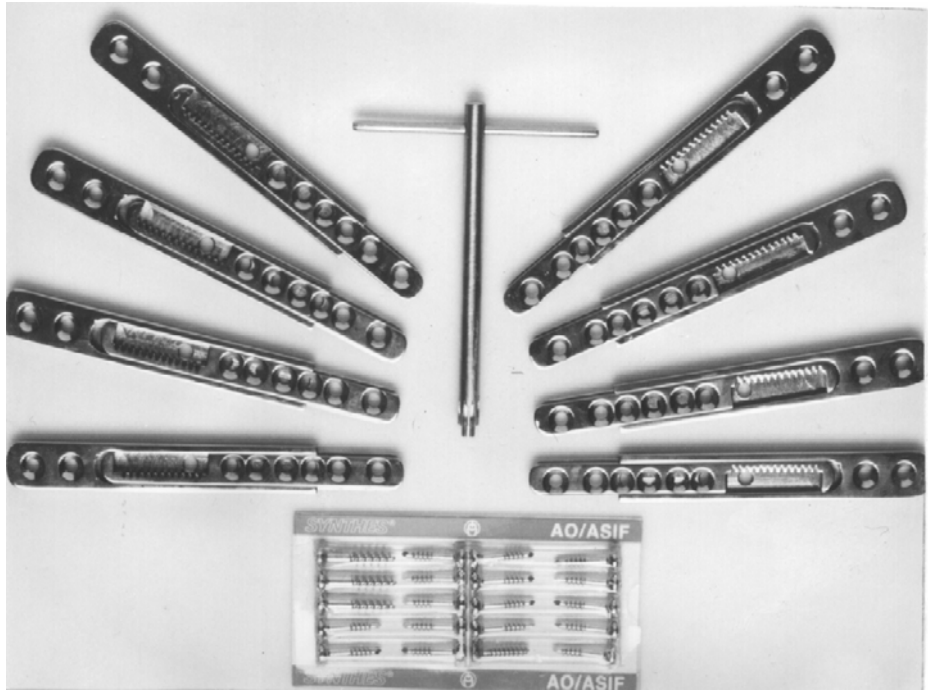
Schukin V.M., Muratov A.V., Zorokhovich O.L.

Clinical Hospital named after Botkin S.P., Moscow, Kirov State Medical Academy

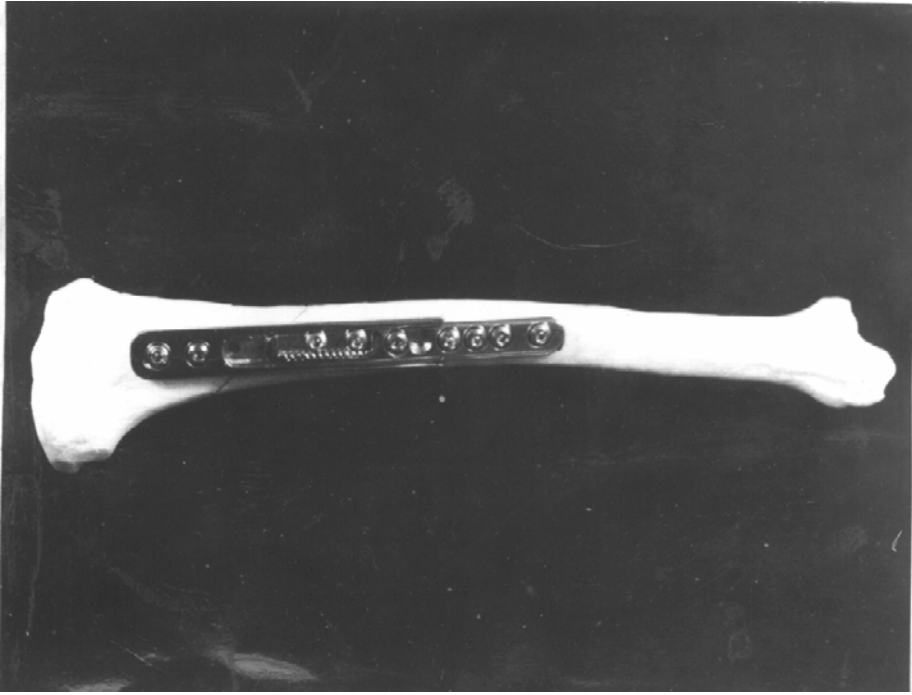
The authors give a brief analysis of the on-bone osteosynthesis problem. They also give the substantiation of an application of a modified extracortical dynamic compression fixator in surgical treatment of tibial-shaft fractures. A detailed technical description of the fixator is given.



Фотография №1.



Фотография №2.



Фотография №3.

ГИГИЕНА, ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Д.м.н Бондаренко А.Л., к.м.н. Тихомолова Е.Г., Широнова Н.Л.
ДИНАМИКА ЭПИДПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Кировская государственная медицинская академия
Кировский областной СПИД-центр

Третье десятилетие мир живет с ВИЧ-инфекцией. За это время она приобрела размах всемирной широкомасштабной эпидемии. До сих пор не найдено эффективного лечения данного заболевания. По данным Федерального научно-методического центра, в Российской Федерации на 1 января 2001г. зарегистрировано 84774 и умерло 924 инфицированных ВИЧ. В настоящее время сложившаяся ситуация с ВИЧ-инфекцией приняла катастрофический характер, в связи с высокими темпами прироста. Так, в 2000г. было выявлено в 2,7 раз больше ВИЧ-инфицированных, чем в 1999 г., и в 1,7 раз больше, чем за весь предыдущий 13-летний период. В 2000 г. пораженность населения ВИЧ в Российской Федерации составила 41,2 на 100 тыс. населения [4]. Большую тревогу вызывает поражение, главным образом, наиболее репродуктивной и трудоспособной части населения. Под угрозой находится почти 30% молодого поколения России, что еще более усугубляет демографические показатели. Данная проблема актуальна и для Кировской области, входящей в состав Приволжского региона.

С целью изучения динамики эпидпроцесса в Кировской области нами изучены и проанализированы данные Областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом за весь период регистрации ВИЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Кировской области в период с 1989 по 2000 гг. зарегистрировано 96 ВИЧ-инфицированных в возрасте от 13 до 55 лет, причем более половины из них (57,29%) - молодые люди от 21 до 30 лет (рис. 1). По полу пациенты распределились следующим образом: 10 (10,4%) женщин и 86 (89,6%) мужчин. Большинство (80,2%) ВИЧ-позитивных являются гражданами России и 19,7% - гражданами ближнего зарубежья. Диагноз ВИЧ-инфекции был выставлен на основании клинико-лабораторных данных согласно классификации В.И. Покровского (1989 г.). При постановке на учет у 93% были выставлены П Б и В стадии и у 7% - стадия вторичных заболеваний (Ш).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1989г. у иностранного гражданина, прибывшего на работу в Кировскую область. С 1989 по 1995 гг. отмечался медленный ежегодный прирост числа ВИЧ-позитивных (рис. 2), что совпадает с темпами распространения ВИЧ в России [5]. В эти годы доминировал половой путь передачи инфекции. Однако в отличие от Российской Федерации, где распространение ВИЧ осуществлялось преимущественно среди лиц гомосексуальной ориентации [4], в Кировской области превалировали, как фактор риска заражения, гетеросексуальные контакты. Всего за двенадцатилетний период регистрации ВИЧ-инфекции в области половой путь установлен в 10 (9,6%) случаях, из них только у 3 человек имели место гомосексуальные контакты. В 1991 году выявлен и поставлен на диспансерный учет инфицированный ребенок, прибывший из нозокомиального очага. В это время на юге России регистрировались внутрибольничные вспышки ВИЧ-инфекции, связанные с многократным применением не стерильного медицинского инструментария [6].

С середины 90-х годов произошло резкое ухудшение эпидемиологической обстановки как в России, так и в области. Первый случай ВИЧ-инфекции у наркоманов в Приволжском регионе был зарегистрирован в 1995 г. в г. Кирове [3]. В 1996 г., по данным областного СПИД-центра, показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией возросли в 8 раз по сравнению с предыдущим 6-летним периодом. Подъем заболеваемости был связан с увеличением числа лиц, употребляющих внутривенные наркотики, а также с их пребыванием в неблагополучных по ВИЧ-инфекции территориях Украины. В последующие годы внутривенное введение наркотиков являлось главным фактором риска заражения ВИЧ-инфекцией. Таким образом, эпидемический процесс в нашей области вступил во вторую стадию, что повторяет закономерности эпидемии в других регионах России [1,4,7].

В Кировской области за весь период регистрации заболевания в 85,4% случаях установлен парентеральный путь заражения за счет внутривенного введения наркотических веществ, из них - 64,6% только за 2000 г. (рис. 3). Наибольшее число наркоманов заразились ВИЧ в Москве и Московской области (15 случаев), на Украине (10 случаев). На территории области заразились 16 человек, из них 14 имели общий источник заражения. Они инфицировались в одном из районных городков, куда прибыл с Украины ВИЧ-позитивный наркоман, долгие годы употреблявший внутривенные наркотики. Личный стаж наркомании зараженных ВИЧ в среднем составил около 1 года. Заражение, как правило, происходило в результате пользования общими шприцами и емкостями. В группе ВИЧ-инфицированных

наркоманов большинство составляют мужчины (92,6%), преимущественно в возрасте от 18 до 25 лет. В России потребители наркотиков среди инфицированных с известными факторами риска заражения составляют 96,8%, при этом большинство из них - также молодые мужчины [4].

В настоящее время в стране отмечается тенденция к увеличению заражения детей от ВИЧ-позитивных матерей. За 2000 г. рождено 547 детей, тогда как в 1996 г. вертикальный путь был зарегистрирован лишь в 5 случаях [5]. Начиная с 1997 года, были зарегистрированы 22 случая переливания инфицированной ВИЧ крови, в том числе 5 только за 2000 год [4]. До настоящего времени в Кировской области еще не зарегистрировано ни одного случая вертикального и трансфузионного путей передачи. Однако в 4,1% случаев не удалось достоверно установить путь передачи ВИЧ-инфекции.

За 2000г. в Кировской области выявлено 58 (60,4%) новых случаев, в том числе, у 8 (13,7%) человек прибывших из других регионов России, у 4 (6,8%) солдат срочной службы и у 22 (37,9%) лиц, находящихся в учреждении пенитенциарной системы. Кроме того, в области находится специализированное учреждение, где в настоящее время отбывают наказание еще 72 ВИЧ-инфицированных.

За последние 2 года в Кировской области умерло 3 человека (3,12%): 1 - в 1999 г., 2 - в 2000 г.

Среди 78 регионов Российской Федерации, где регистрируется ВИЧ-инфекция, Кировская область находится в предпоследнем десятке по числу выявленных ВИЧ-инфицированных (96 человек). Несмотря на малое число ВИЧ-позитивных лиц, в области прослеживаются все общие закономерности развития эпидемии ВИЧ-инфекции, вступившей в настоящее время во вторую стадию эпидпроцесса, когда вирус попадает в среду лиц, использующих внутривенные наркотики, и распространяется парентерально. Закономерности эпидпроцесса в Кировской области аналогичны и сопоставимы с другими регионами Российской Федерации [1, 2]. Независимо от географических и экономико-социальных факторов, невозможно отграничиться от нарастающей угрозы ВИЧ-инфекции. Это требует немедленных и адекватных мер профилактики.

В рамках реализации Целевой программы "Анти-ВИЧ/СПИД" Кировским СПИД-центром осуществляется ряд целенаправленных мер по снижению риска инфицирования ВИЧ среди молодежи, прежде всего подростков. Были проведены межвузовские научно-практические конференции по проблеме ВИЧ-инфекции для учащихся вузов. Среди школ города проведен конкурс плаката "Шагай в будущее без СПИДа и наркотиков". Училищем культуры, в качестве дипломной работы, подготовлен спектакль "Жизнь ради смерти", который был показан в молодежных коллективах города и в районах области. Распоряжением администрации области утверждена многопрофильная программа "Я выбираю жизнь", которая должна реализовываться всеми государственными и образовательными структурами.

Надеемся, что эта профилактическая работа явится преградой на пути распространения наркомании и ВИЧ-инфекции и позволит сформировать разумное отношение каждого к своему здоровью.

ВЫВОДЫ:

1. Проведенный анализ показывает, что темпы прироста ВИЧ-инфекции в Кировской области сохраняются и имеют тенденцию к увеличению (в 2000г. ВИЧ-инфицированных выявлено на 52,6 % больше, чем за весь предыдущий период).
2. Начиная с 1996 г., главным фактором заражения является внутривенное употребление наркотических веществ (по состоянию на 1.01.2001 г. этот путь составил 85,4% среди всех ВИЧ-позитивных), что соответствует переходу эпидемии ВИЧ-инфекции во вторую фазу эпидпроцесса.
3. Большинство ВИЧ-позитивных составляют мужчины в возрасте от 21 до 30 лет (57,3%), выявленные в бессимптомную стадию.
4. Бурное развитие ВИЧ-инфекции требует на данный момент оперативных и адекватных мер профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтырская Н.А., Сизова Н.В., Рахманова А.Г. и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998.- № 5.- С. 17-19.
2. Богач В.В., Трощенко О.Е. Развитие ВИЧ-инфекции в Дальневосточном регионе Российской Федерации. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1999. - № 1. - С. 13-16.
3. Носов Н.Н., Альтова Е.Е. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Поволжском регионе. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. -1999. - № 1. - С. 24 - 26.
4. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Голиусов А.Т., Буравцева Е.В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2001. - № 1. - С. 10-15.
5. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Савченко И.Г. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. -1998. - № 5. - С. 4-11.
6. Саухат С.Р., Гормозова Н.М., Рабинович В.Д. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 5. - С. 15-17.
7. Щербинская А.М., Кобыща Ю.В., Круглов Ю.В. и др. ВИЧ-инфекция на Украине. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998.- № 5.- С. 11-14.

Рис. 1. Возрастной состав ВИЧ-инфицированных в Кировской области на момент выявления

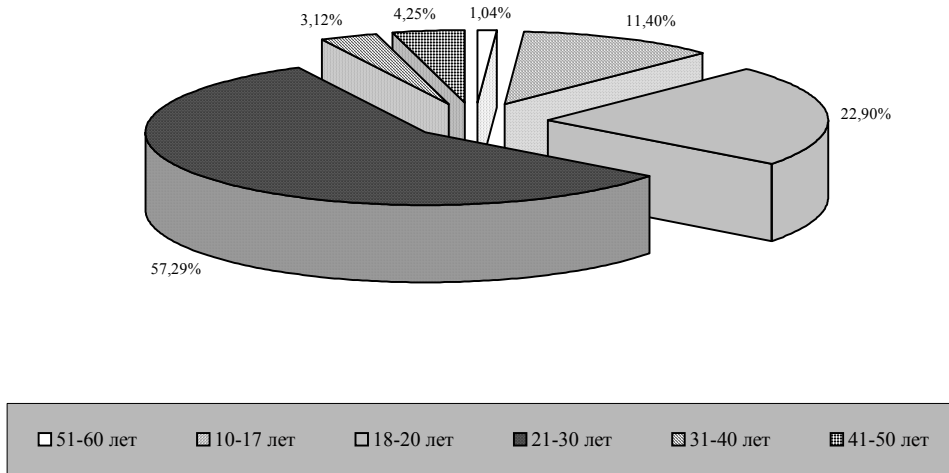


Рис. 2. Ежегодная выявляемость случаев ВИЧ-инфекции по путям передачи в Кировской области (1989-2000гг.)

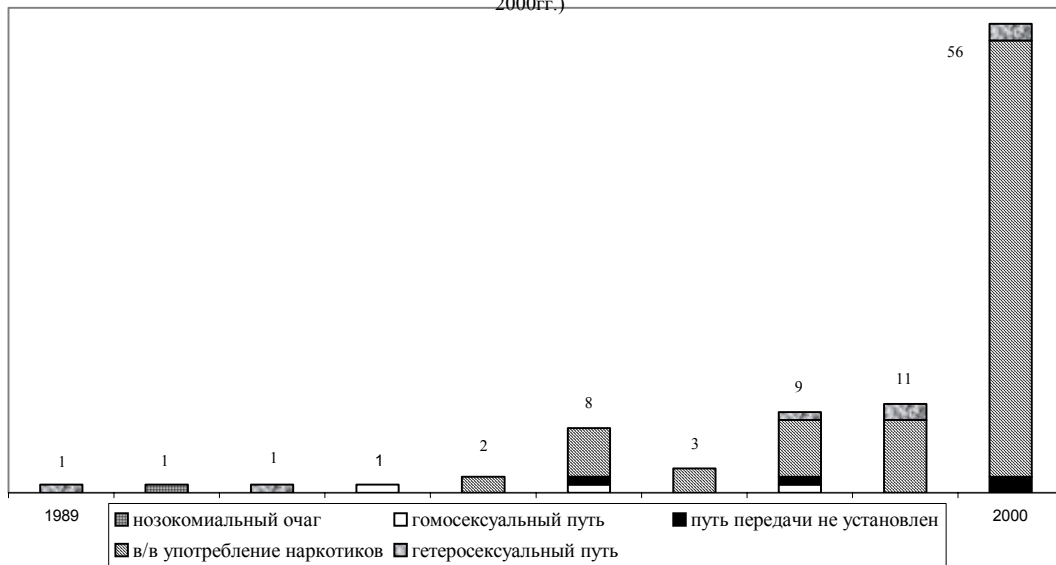
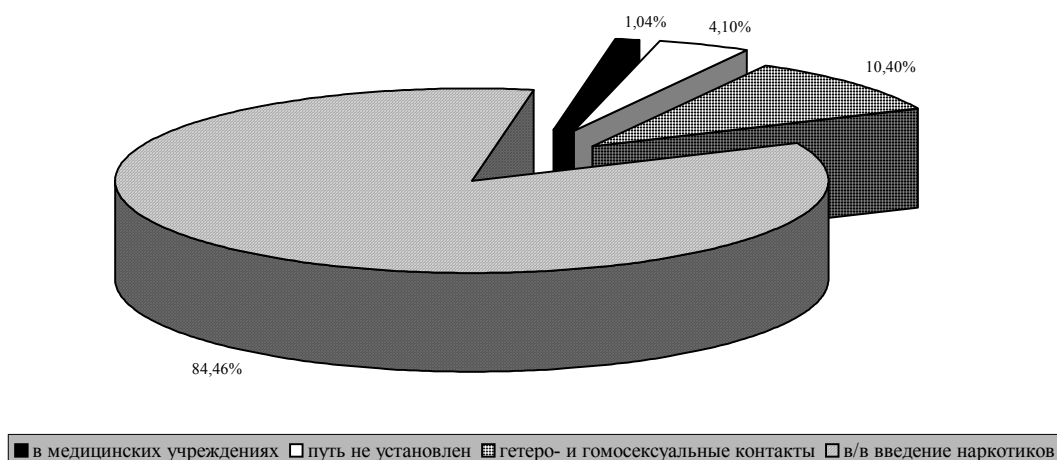


Рис. 3. Основные пути передачи ВИЧ-инфекции в Кировской области



Summary

THE DYNAMICS OF THE EPIDEMIOLOGICAL PROCESS OF AIDS IN KIROV REGION.

*Bondarenko A.L., Tikhonolova E.G., Shironina N.L.
Kirov State Medical Academy, Regional Center of AIDS, Kirov.*

The dynamics of the epidemiological process was analysed for 10 years. On the basis of the registration of AIDS in the Kirov region during this time we can distinguish 2 phases in the development of epidemiological situation. The first phase (1989-1995) is characterized as slow growth of the AIDS due to the sexual way of transmission. The strongly pronounced rise of AIDS is seen from the middle of 90th years. The growth of morbidity is associated with the young drug addicts. These facts show the 2nd phase of epidemiological process. By the year 2000 the quantity of AIDS-carriers had exceeded the level of 90-s by 5.3 times (96 people). The drug-addicts among them form 85.4 %. The aim of prevention of AIDS expansion in the Kirov region is to activate the prophylactic work among the young people.

Key words: HIV infection, drug addicts, epidemic, prophylaxis.

Проф. Вознесенский Н.К., Шамсутдинова Р.А.

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВРЕДНОСТИ – ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ**

Кировская государственная медицинская академия.

РЕЗЮМЕ:

Была изучена занятость в течение жизни у 135 человек, заболевших саркоидозом, посредством опроса и по данным медицинской документации. Выявлено, что более половины из них (54,8%) в ходе своей трудовой деятельности в период, непосредственно предшествующий заболеванию, подвергались на рабочем месте воздействию пылегазовых факторов (токсичных газообразных веществ, а также различных по происхождению аллергенов и пылевых частиц неорганической природы). Сделано заключение о том, что профессиональный контакт с различными видами аэрозолей, пылевых частиц, аллергенов является фактором риска развития саркоидоза.

ВВЕДЕНИЕ:

Среди интерстициальных заболеваний легких различают две большие группы. К первой относятся болезни с установленной этиологией, во первых - инфекционной природы: туберкулез, микобактериозы, гельминтозы, иерсинеозы, во-вторых - неинфекционной этиологии: ЭАА, лекарственные, в т.ч. ятрогенные поражения легких и пневмокониозы. Ко второй группе относятся болезни с неустановленной этиологией: саркоидоз, ИФА, редко встречающиеся заболевания такие, как гистецитоз Х, синдром Гудпасчера, альвеолярный протеиноз, идиопатический гемосидероз легких, лейомиоматоз ИФА [5, 10]. Большой интерес представляют заболевания второй группы, и, как наиболее часто встречающиеся среди них, саркоидоз и ИФА. Поиск этиологического фактора, разработка методов

дифференциальной диагностики и лечения интерстициальных заболеваний высоко актуальны в настоящее время.

Саркоидоз – болезнь Бенье-Бека-Шаумана – доброкачественное системное заболевание, в основе которого лежит поражение ретикулоэндотелиальной системы с образованием эпителиоидно-клеточных гранул без казеоза и перифокального воспаления при отсутствии микобактерий туберкулеза. Саркоидоз встречается во всех странах мира. Заболеваемость в Северной и Центральной Европе колеблется по данным разных авторов от 0,2 до 40-60 на 100000 населения [2,12,15]. В основном этим заболеванием страдают люди молодого и цветущего возраста, старики и дети заболевают редко.

До сих пор нет единого мнения об этиологии саркоидоза. На современном этапе выдвигаются 2 основные гипотезы о туберкулезной этиологии саркоидоза и взгляд на саркоидоз как на полиэтиологическое заболевание. На связь саркоидоза с туберкулезом указывают результаты многолетних исследований. Так, в крови, бронхоальвеолярных смывах и мокроте многих больных саркоидозом были обнаружены ультрамелкие формы микобактерий туберкулеза, которые при введении лабораторным животным вызывают в легких изменения, подобные гранулемам [15,16]. Вместе с тем, подтверждением гипотезы о полиэтиологичности саркоидоза является тот факт, что характерную для саркоидоза гранулему могут вызывать L-формы и ультрамелкие формы микробов, вирусы, лекарственные препараты, токсические вещества (бериллий, неорганические пыли, цирконий, силиций, фенилбутазон и другие), способные взаимодействовать с белками в качестве гаптена и придавать им антигенные свойства. На это обращают внимание в своих работах Хоменко А.Г., Шмелев Е.И. и другие авторы [6,11,12,18]. Эпителиоидно - клеточная гранулематозная реакция может развиваться и при воздействии различных грибов [1,4]. В современном обществе количество и разнообразие токсических веществ, поступающих из внешней среды в организм, постоянно увеличивается, особенно в крупных городах, промышленных центрах, по сравнению с сельской местностью. В литературе при изучении эпидемиологии саркоидоза ряд авторов указывает на более высокую заболеваемость саркоидозом среди городского населения [2,13,15,19]. На основании этого можно сделать заключение о зависимости распространения саркоидоза от загрязнения атмосферы отходами промышленных объектов, которые сосредоточены в городах. Промышленные аэрозоли, различные виды пыли, персистируя в организме, способны оказывать блокирующее действие на процессы фагоцитоза. В результате этого нарушаются процессы дезинтеграции не только пылевых частиц, но и бактериальной флоры, однако при этом сохраняется способность локализовать этиологический агент. Вокруг персистирующих частиц биологической и пылевой природы формируется своеобразная гранулематозная реакция, имеющая доброкачественный характер (т. е. не сопровождается некрозом) - так называемая саркоидная гранулема. Подобная полиэтиологичность с общим патогенетическим механизмом объясняет и отсутствие строгой морфологической специфичности саркоидной гранулемы [20]. Однотипные гранулемы описываются при различных заболеваниях [3,5,7,10,11,14,17,20]. Пока не выявлено связи заболевания саркоидозом с отдельными видами промышленности, имеются лишь единичные сведения о том, что наиболее часто заболевание встречается у лиц, работающих в деревообрабатывающей и бумажной промышленности [15].

Целью нашего исследования было подтверждение гипотезы о значимости профессиональных воздействий в развитии саркоидоза легких. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: 1 – изучить занятость больных саркоидозом в течение жизни, 2 - определить среди них процент лиц, имеющих в ходе своей трудовой деятельности контакт с промышленными вредностями, 3 - среди больных саркоидозом, имеющих контакт с вредными факторами производственной среды, выделить группы с наиболее часто встречающимися и сходными по своей природе профессиональными воздействиями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:

Наши наблюдения проводились на базе диагностического областного противотуберкулезного диспансера. За период с 1993-1995 г.г. здесь пролечено 135 больных саркоидозом. При опросе больных, а также из данных историй болезни тех больных, с кем не удалось побеседовать лично, подробно изучалась занятость в течение жизни, наличие на рабочем месте каких – либо вредностей, их характер. Были проведены клинические записи о каждом случае саркоидоза. Случай саркоидоза определяли на основании результатов гистологического исследования образцов легочной ткани, лимфоузлов, кожи, полученных с помощью биопсии или по следующим диагностическим критериям: частое несоответствие неудовлетворительного общего состояния и обширности поражения лимфоузлов и легочной ткани, повышение температуры, утомляемость, боли в суставах, похудание, кожные изменения (узловатая эритема), поражение печени, почек; рентгенологически – двухстороннее увеличение бронхо-пальмональных лимфоузлов, крупно-петлистый, а позднее мелко-петлистый рисунок легочной ткани в прикорневых и нижнемедиальных отделах и мелкие очаговые тени в более поздних стадиях; лабораторно – увеличение кальция сыворотки крови, СОЭ, незначительное увеличение гамма глобулинов, отрицательная реакция Манту [6,8,9,15,17]. Все пациенты, выявленные на момент исследования, были доступны для перспективного наблюдения. Сведения относительно даты постановки диагноза, результаты дополнительных методов исследования, на основании которых был поставлен диагноз, проанализированы из историй болезни.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ КОНТАКТЫ.

У каждого больного нами изучалась занятость в течение всей жизни и особенно подробно в период, непосредственно предшествующий заболеванию. Уточнялось наличие или отсутствие в воздухе рабочей зоны различных видов пыли, аэрозолей. Больные не знали, какое именно предположение мы проверяли. У части пациентов, с которыми не удалось побеседовать лично, профессиональный маршрут был составлен на основании записей в истории болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Среди 135 больных саркоидозом 74 человека (54,8%) в ходе своей трудовой деятельности в период, непосредственно предшествующий заболеванию, подвергались воздействию неблагоприятных факторов. У оставшихся 61 человека (45,2%) в анамнезе либо отсутствовал контакт с вредными факторами, либо профессиональный маршрут в истории болезни был описан неполно, без указания наличия или отсутствия вредных факторов в воздухе рабочей зоны. Например, инженер, бригадир - без описания характера производства.

После анализа фактора производственной среды нами было выделено несколько групп больных. В первую группу, состоящую из 25 человек (18,52 %), включены лица, контактирующие с газообразными токсическими веществами. Это рабочие гальванических цехов, цехов по производству пластмасс, радиомеханики, паяльщики, водители автотранспорта, лица контактирующие с парами хрома, хлора и т.д. Вторую группу составили 35 человек (47,3%), имеющих контакт с различными аллергенами. Из них 8 человек имели профессиональный контакт с мехом и кожами животных (в основном крупного рогатого скота), 7 человек являлись работниками столовых, пекарен, хлебозаводов и имели контакт с мучной и дрожжевой пылью, 5 – подвергались воздействию древесной пыли, 3- хлопковой пыли, 12 человек были медицинскими работниками и имели контакт с аллергенами (лекарственные препараты, дезинфицирующие средства). Третья группа – 14 человек (10,37%) включала лиц, контактирующих с неорганической пылью. Это были сварщики, каменщики, токари, строители.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования подтверждают сделанное ранее рядом авторов [12,15] предположение о том, что в развитие саркоидоза немаловажную роль играют профессиональные воздействия.

При анализе факторов производственной среды больных саркоидозом обращает на себя внимание тот факт, что эти же агенты способны вызывать экзогенный токсический фиброзирующий альвеолит. Так, общеизвестны экзогенные альвеолиты, развившиеся при воздействии древесной пыли, пыли животного и растительного происхождения, при воздействии грибов, лекарственных препаратов, бактериальной флоры [11,18]. Токсический фиброзирующий альвеолит могут вызвать некоторые медикаментозные препараты, а также токсические вещества производственной сферы (раздражающие газы, металлы в виде паров, дымов, окислов или солей, пластмассы и др.) [11,18]. Таким образом, можно отметить общность некоторых этиологических моментов для саркоидоза и альвеолитов с известной этиологией. Это наводит на мысль о том, что одни и те же факторы в зависимости от характера реактивности организма, от состояния иммунитета, генетических особенностей, определяющих реактивность, способны вызывать развитие либо экзогенного фиброзирующего альвеолита, либо саркоидоза. Определенное значение могут также иметь количество, срок экспозиции и свойства воздействующего фактора: аллергенность, токсичность, химический состав. Подтверждением этого являются результаты морфологических исследований, в которых обнаружены гранулематозные изменения в органах на определенном этапе развития экзогенных аллергических альвеолитов. Так, например, на гранулематозный характер морфологических изменений на определенных стадиях альвеолита в своих работах указывают Шмелев Е.И., Путов Н.В., гранулематозный вариант альвеолита выделяют Пауков В.С., Степанов С.А., Кауфман О.Я. Эпителиоидно-клеточную гранулему наблюдали при экзогенном аллергическом альвеолите Ерохин В.В., Уварова О.А., Гедымин Л.Е., Двороковская И.В., Эккерт Х. В наших исследованиях из 74 больных саркоидозом, имеющих контакт с производственными вредными факторами, у 34 была проведена биопсия легочной ткани или внутригрудных лимфоузлов или кожи, при которой были обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы. На современном этапе отсутствуют четкие морфологические критерии, позволяющие отличить саркоидную гранулему от таковой при экзогенном аллергическом, токсическом и идиопатическом фиброзирующем альвеолитах. Поэтому проблема поиска морфологических особенностей гранулемы и поиска этиологического агента в прижизненных биоптатах при гранулематозных заболеваниях легких высоко актуальна в настоящее время, так как позволит верифицировать наличие дополнительного фактора риска, а также определить его природу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Быков В.Л., С.Е. Хохлов, Е.Н. Пахомова, Е.В. Величко . Гистологический, гистохимический и ультраструктурный анализ развития кандидозных гранулем. //Архив патологии, 1990 г. №8. –с.52-55.

2. Гамперис Ю.Л., Гайдомоненс. Эпидемиологическое исследование при саркоидозе органов дыхания. // Проблемы туберкулеза, 1982 г. №4.-с.6-7.
3. Ерохин В.В., О.А. Уварова, Л.Е. Гедымин, И.В. Двараковская, Х. Эккерт. Морфофункциональное состояние легких при ЭАА. // Архив патологии, 1986г. №7.-с.64-67.
4. Есипова И.К.. Патологическая анатомия легких.- М. Медицина, 1976г. –180 с.
5. Коган Е.А. Фиброзирующий альвеолит – современные аспекты проблемы. // Архив патологии, 1995г. – т.57 – вып. 4- с. 5-11
6. Коллектив авторов. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. // Проблемы туберкулеза, 1993г., №6.
7. Лощилов Н.А., Монаенкова А.М. Патоморфологические аспекты и классификации пневмоканиозов. // Медицина труда и промышленная экология, 1995, №5.
8. Озерова Л.В., Добычина А.И.. Варианты неблагоприятного течения саркоидоза и его дифференциальная диагностика. // Проблемы туберкулеза, 1990 г., №6.-С. 40-42.
9. Озерова Л.В.. Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение. // Проблемы туберкулеза, 1995, №4.
10. Пауков В.С., С.А. Степанов, О.Я. Кауфман. Хронические интерстициальные заболевания легких. Состояние проблемы. // Архив патологии, 1990 г. №6.-С.12-15
11. Путов Н.В., Илькович М.М.. Фиброзирующие альвеолиты.- Л. Медицина, 1986-1988.
12. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С.. Саркоидоз – М.: Медицина 1975 – 176с.
13. Стеван Голдман, Станислав Дюринч. Эпидемиологическое значение саркоидоза в Югославии // Проблемы туберкулеза, 1982, №4.-С. 12-15.
14. Хоменко А.Г. Диагностика гранулематозных болезней легких // Проблемы туберкулеза, 1991, №3.- С.5-8
15. Хоменко А.Г. Саркоидоз. – М.: Медицина, 1982.-296с.
16. Хоменко А.Г., Гольшевская В.И. Этиологическое значение ультрамелких формы возбудителя туберкулеза в развитии саркоидоза органов дыхания // Проблемы туберкулеза, 1989, №6.-С. 3-7.
17. Хоменко А.Г., Л.В. Озерова, А.И. Добычина, И.П. Старилова, В.В. Романов. Принципы дифференциальной диагностики диффузных поражений легких. // Проблемы туберкулеза, 1991, №11. С.33-36
18. Хоменко А.Г., Ст. Мюллер, В. Шиллинг. Экзогенный аллергический альвеолит.- М.: Медицина, 1987-272 с.
19. Шаркофф. Эпидемиологическое исследование саркоидоза в ГДР // Проблемы туберкулеза, 1982, №4.- С.11-13.
20. Шмелев Е.И. Проблема легочных гранулематозов в современной пульмонологии // Пульмонология, 1992, №1.-С.10-13.

С.В. Колесников

РЕОРГАНИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ КАК ОСНОВА РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЯ НА УРОВНЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

Кировская государственная медицинская академия

Одно из наиболее актуальных направлений концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации, концепции развития здравоохранения в Республике Коми на 2000-2005 годы - реструктуризация лечебно-профилактической помощи и более эффективное использование ограниченных материальных и финансовых ресурсов.

Последствия социально-экономических реформ в России негативным образом отразились на состоянии сельского здравоохранения, Республика Коми в данном случае не исключение. Постоянная дефицитность бюджета заставляет искать пути выхода из сложившейся ситуации.

Анализ деятельности лечебно-профилактических учреждений на уровне района показал общие тенденции для России и Республики, которые можно выразить одной фразой – при недостаточности средств на здравоохранение района, в районе реализуется наиболее затратная модель здравоохранения.

Структура затрат по видам медицинской помощи в районе сложилась следующим образом.

Вид медицинской помощи	Структура затрат в %			
	РФ, Факт	Республика Коми, факт	Княжпогостский район, факт	Рекомендуемый норматив
Стационарная помощь	64	65	43	50
Амбулаторно-поликлиническая помощь	27	25	34	42

Скорая медицинская помощь	9	12	23	8
---------------------------	---	----	----	---

В таблице четко прослеживается затратность модели здравоохранения реализуемая как в республике в целом, так и в районе, в частности.

Происходящие в здравоохранении процессы заставляют по-новому взглянуть на проблемы стационарной помощи. Сформировавшаяся система этапности и распределения потоков пациентов в организации медицинского обслуживания в сельской местности, несмотря на ряд недостатков, соответствовала системе жесткого государственного планирования.

В условиях рыночной экономики и муниципализации здравоохранения управленческие решения в реформировании муниципального здравоохранения и, в частности, в национальном распределении потоков пациентов необходимо принимать непосредственно на уровне муниципальных образований.

Результаты аналитических исследований, проведенных в центральной районной больнице, свидетельствуют о том, что пациентов, нуждающихся в госпитальном лечении, можно распределить на ряд категорий:

- нуждающиеся в оказании специализированной и высококвалифицированной медицинской помощи (клинический и городской уровень);
 - нуждающиеся в квалифицированной медицинской помощи (уровень ЦРБ);
 - нуждающиеся в медико-социальной помощи;
- пациенты, которым возможно оказание медицинской помощи на уровне реализации ресурсосберегающих, стационарозамещающих технологий (стационары на дому, дневные стационары в поликлинике, стационары дневного пребывания в стационарных учреждениях).

По заключению TASIC («Методы экономической оценки программ и проектов в сфере здравоохранения», под редакцией Окушко Н.Б., г. Кемерово, Сибфарм, 2000г.): «В России проблема ограниченности ресурсов стоит особенно остро не только из-за постоянного дефицита средств, но и по тому, что даже имеющиеся скудные средства не всегда используются наиболее эффективным образом».

Исходя из изложенного нами была предложена модель реструктуризации медицинской помощи района. При формировании модели учитывались материальные, кадровые ресурсы здравоохранения района, состояние базы лечебно-профилактических учреждений, обеспеченность медицинским и технологическим оборудованием.

Население района составляет 31,218 человек.

Потребность в круглосуточных койках (по методическим рекомендациям по порядку формирования и экономического обоснования территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи) 315 коек.

В соответствии с анализом уровня, структуры заболеваемости и ранжирования заболеваемости по степени тяжести с учетом факта госпитализаций и прогноза на клинический уровень (в республиканские ЛПУ) было передано по квотам 115 коек 36 % от общего количества.

Процент пациентов, лечившихся на круглосуточных койках, лечение которых возможно при реализации стационарозамещающих технологий 6 %.

Процент коек, занимаемых больными, нуждающимися в сестринском уходе (одинокие, престарелые, брошенные больные), 12 %.

Общее количество круглосуточных стационарных коек в районе (монопрофильных по основным специальностям – терапия, хирургия, детские, инфекционные, родильные, гинекологические) можно рассчитать по формуле:

$$KK_{\text{района}} = KKP_{\text{(расчетные)}} - (KCK + KCU + KC3T),$$

где КК - круглосуточные койки по монопрофильным отделениям;

KKP - расчетные койки по методике;

KCK - круглосуточные специализированные койки, которые необходимо в виде квот передать на клинический (городской уровень);

KCU - койки сестринского ухода для развития в участковых больницах, или передачи в органы социального обеспечения;

KC3T - койки, которые необходимо преобразовать в койки дневного пребывания или передать в амбулаторное звено, как койки дневного стационара.

Таким образом, оптимальное количество монопрофильных круглосуточных коек для ЦРБ района составит 140 коек (47600 койко-дней).

Исходя из стоимости круглосуточной койки, койки сестринского ухода (с учетом доплаты за счет личных средств граждан), койки по реализации стационарозамещающих технологий можно рассчитать экономический эффект, в нашем случае он составит 2485000 рублей.

Таким образом, можно говорить о том, что стационары, действующие в старом режиме, фактически не реагируют на происходящие в стране социально-экономические изменения.

Без реструктуризации медицинской помощи по видам, в пользу развития стационарозамещающих медицинских технологий и регулирования потоков пациентов надеяться на высокую экономическую эффективность здравоохранения не приходится.

Литература:

1. Управление качеством медицинской помощи в Российской Федерации, материалы ежегодной 4-ой Российской научно-практической конференции НПО «Медсоцэкономинформ», 29-30 мая 1997г., Москва, 1997г.
2. Таранов А.М., Пакунин К.Ю., Чавневцов В.Ф. Сельское здравоохранение в условиях обязательного медицинского страхования, Москва, 2000г.
3. Проект Tasic EDPUS 9702 «Российская Федерация: Поддержка управления системой здравоохранения. Методы экономической оценки программ и проектов в сфере здравоохранения».
4. Кучеренко В.З., Вялков А.И., Денисов П.Н. и соавторы Организация и анализ деятельности ЛПУ в условиях обязательного медицинского страхования, Москва, 2000г.

Проф. В.Ф.Трушков

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТЕЙ УСТАНОВЛЕННОЙ СРЕДНЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОТ ТЕРМИЧЕСКИХ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ.

Кировская государственная медицинская академия

В ряде работ [1, 2] отмечалась зависимость биологической активности химических соединений от строения и состава их молекул и вида заместителей, типа и кратности химических связей. В настоящей работе на основе анализа результатов DL_{50} и сопоставления их с расчетными и экспериментальными данными о температурных и термодинамических характеристиках делается вывод о возможности корреляции между биологической активностью вещества и его температурными и термодинамическими характеристиками. В ходе проводимых исследований нами определялись и учитывались физико-химические свойства веществ.

1. Температурные характеристики. К ним относятся:

$t_{кип}$ [С] - температура кипения,

$t_{пл}$ [С] - температура плавления

$T_{крит}$ [С] - критическая температура, то есть температура, при которой утрачивается поверхность раздела фаз.

$t_{кип}$ и $t_{пл}$ - величины экспериментальные, $T_{крит}$ рассчитывается по следующим правилам:

а) для веществ, кипящих ниже 235 К

$$T_{кр} = 1.70 T_k^2,$$

где T_k - температура кипения [градусов Кельвина].

б) при $T_k > 235$ К формула расчета зависит от состава соединений:

- для ароматических и нафтенов, не содержащих кислорода и серы:

$$T_{кр} = 1.41 T_k + 66 - R (0.386 T_k - 93),$$

где R - отношение числа нециклических атомов углерода к их общему числу в молекуле;

- для содержащих галогены и серу:

$$T_{кр} = 1.41 T_k + 66 - 11F,$$

где F - число атомов галогена или серы

- для прочих соединений:

$$T_{кр} = 1.027 T_k + 159,$$

2. Термические и термодинамические характеристики. К ним относятся:

C_p - молярная (удельная) теплоемкость [кал/моль-градус]

S - энтропия вещества [кал/моль-градус],

ΔH - энтальпия (стандартная теплота) образования вещества [ккал/моль]

$\Delta H_{исп}$ - энтальпия (стандартная теплота) испарения вещества [ккал/моль]

G - стандартный изобарно-изотермический потенциал [ккал/моль]

Расчет теплоты испарения производится по формуле:

$$\Delta H_{исп} = T_{кип} (36.61 + 19.4 \lg T_{кип}),$$

где $T_{кип}$ - температура кипения [градусов Кельвина]

Расчет изобарно-изотермического потенциала:

$$G = \Delta H - TS,$$

где

ΔH - энтальпия (стандартная теплота) образования вещества [ккал/моль]

$\Delta H_{исп}$ - энтальпия (стандартная теплота) испарения вещества [ккал/моль]

T - стандартная температура.

Значения свойств C_p , S, ΔH можно рассчитать на основе строения молекулы вещества и свойств веществ, лежащих в основе соответствующего гомологического ряда: для ациклических - метан, ароматических - бензол, нафтенов - нафталин, циклических - циклопентан, аминов - метиламин, диметиламин, триметиламин, амидов - формамид.

В величины соответствующих свойств вводятся поправки на удлинение углеводородной цепи, замещение простых связей двойными, тройными и т.п.

1) Выбирается исходное вещество, из которого минимальным количеством замещений можно получить искомое соединение. Таких исходных веществ, охватывающих все основные классы органических соединений, справочная таблица на выбор предлагает девять: метан, циклопентан, бензол, нафталин, метиламин, диметиламин, триметиламин, диметиловый эфир, формамид.

2) Последовательным введением групп $-CH_3$ (без учета практической возможности или невозможности такого замещения) строится углеродный скелет, причем введение иных заместителей предполагается возможным только взамен групп $-CH_3$. На каждую введенную или замещенную группу $-CH_3$ вводится поправка, соответствующая табличной величине (ΔH , S, величинам коэффициентов уравнения $C_p = A + B T + C T^2$)

3) При введении поправок учитывают:

- первичное замещение, то есть введение одной группы $-CH_3$ вместо атома водорода у основного вещества,

- вторичное замещение - введение второй и последующих групп $-CH_3$, с учетом типовых чисел, показывающих, с каким количеством углеводородных групп соединен атом. Для атома углерода, в котором происходит замещение, типовое число обозначается А, для соседнего - В. Если соседних атомов несколько, берется максимальное значение В. В зависимости от сочетания А и В, предусматриваются разные поправки:

Группа	$-CH_3-$	CH_2	$-CH$	$-C-$	Ароматическое кольцо
Типовое число	1	2	3	4	5

4) После построения углеродного скелета простые связи замещают кратными там, где это необходимо, и вносят соответствующие связевые поправки, также зависящие от типовых чисел А и В.

5) Затем замещают группы $-CH_3$ другими заместителями там, где это необходимо, и вносят соответствующие поправки.

Высокая сходимость данных определена и для многих других соединений: ацетон, метиламин, этилбензол, стирол и т.п.

Для оценки влияния различных параметров состава и строения молекулы проанализированы несколько гомологических рядов соединений. В ходе исследований установлено, что совпадение точек изменения наклона (излома) на графиках DL_{50} с графиками термических и термодинамических свойств свидетельствует о несомненной связи между этими параметрами.

Для нециклических веществ такая закономерность наблюдается в "спиртовых", нитро-, кетонных и эфирных рядах и совпадает с проявлениями индуктивного эффекта по углеродной цепочке (простой либо разветвленной). На проявление той же зависимости в аминных рядах оказывают соответствующее влияние проявления полярного эффекта, в рядах с кратными связями оказывает влияние мезомерный эффект. Проявления всех указанных эффектов перераспределения электронной плотности на графиках токсикологических характеристик совпадают с графиками термических и термодинамических свойств.

При введении нескольких заместителей с различными эффектами, результирующее изменение термодинамических и токсикологических характеристик в точности совпадает с результирующими изменениями электронной плотности в молекуле.

Полярный эффект наблюдается и в фенильных производных, но он существенно ниже, чем в веществах нециклического ряда, так как оттягивание электронной плотности значительно "тормозится" бензольным кольцом. Однако и в этом случае при наличии углеводородных заместителей полярный эффект может быть в достаточной степени выражен, и чем более близкие позиции занимают заместители в кольце, тем он более выражен.

В целом на основании проведенных исследований термодинамических свойств может быть сделан следующий ряд выводов.

Выводы

1. Токсичность в гомологических рядах согласуется с электроотрицательностью заместителей.
2. Установлено "торможение" электронной плотности бензольными кольцами.
3. Определено конкурирующее влияние второго заместителя (в бензольной группе или углеводородной цепи), а также аналогичное влияние последующих заместителей.
4. Установлено минимальное влияние на токсичность введения углеводородных (обладающих положительным индуктивным эффектом) в бензольное кольцо.

Литература

1. Беспаятнов Г.П., Кротов Ю.А. Предельно-допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде. - Л. - Химия. - 1985. - С. 4-36.
2. Голубев А.А., Люблина Е.Н., Толоконцев Н.А., Филлов В.А. Количественная токсикология. - Л. - Медицина. - 1973. - с. 252.

Summary

The analysis of correlation between LD50 and physical and thermodynamical characteristics of chemical agents

V.F. Trushkov

Kirov State Medical Academy, Department of hygiene and ecology

The accordance of physical and thermodynamical characteristics of organic compounds (molar heat-capacity, enthalpy, entropy, standart isobaric-isothermic potential) with values of their toxicity is established. The correlation between bio-toxicological and thermodynamical values is sufficient for prognostic purposes.

Профессор П. И. Цапок, профессор Б. А. Петров

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ТОКСИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЗОЛОТХОДОВ ТЕПЛОЭНЕРГОЦЕНТРАЛЕЙ

Кировская государственная медицинская академия

Среди важных экологических проблем г. Кирова и области, требующих неотложного решения, является загрязнение окружающей среды отходами, образующимися при сгорании топлива на тепловых энергостанциях (ТЭЦ), поскольку значительные количества зольных отходов не утилизируются, а складываются на золоотвалах, откуда попадают в воду, почву, а также содержатся в виде пыли в воздухе [1,2]. В г. Кирове эксплуатируются ТЭЦ-4 и ТЭЦ-5, в г. Кирово-Чепецке – ТЭЦ-3, выбросы, которых в атмосферу ежегодно составляют около 45 тыс. т. загрязняющих веществ, в том числе – 15 тыс. т. сернистого ангидрида, 1,5 тыс. т. оксида углерода, 8 тыс. т. диоксида азота и около 8,5 тыс. т. прочих загрязнителей [3,4]. Золоотвалы ТЭЦ-3, расположенные в водоохранной зоне р. Вятка, представляют особую опасность, на них за весь период эксплуатации накоплено около 11 млн. т. золошлаковых отходов. С другой стороны, разнообразие качественного и количественного состава зольных отходов ТЭЦ существенно затрудняет гигиеническую оценку характера и степени опасности данных отходов для организма человека и окружающей его природной среды. А это обуславливает необходимость проведения специальных исследований отвалных отходов золы в каждом конкретном случае [1].

Целью настоящей работы было изучить показатели липидного обмена в сыворотке крови и установить их роль при проведении токсико-экологической оценки золоотходов ТЭЦ и установлении их класса опасности.

С помощью современных спектральных и физико-химических методов [5] изучен химический состав и растворимость зольных отходов, определен класс их опасности расчетным методом, а также на основе экспериментальных исследований на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 140 белых крысах-самцах с исходной массой тела 220-250 г, из них 110 – составили 3 подопытные группы, которым соответственно вводили образцы проб отвалных зольных отходов твердого топлива ТЭЦ-3, ТЭЦ-4 и ТЭЦ-5, отобранные в местах складирования.

Токсикологический эксперимент включал следующие этапы:

1. Установление параметров токсичности трех образцов отходов золы по летальному эффекту (LD50).
2. Изучение общетоксического действия и кумулятивных свойств зольных отходов ТЭЦ в условиях подострого эксперимента.

Определение среднесмертельных доз (LD50) проведено при внутрибрюшинном введении образцов золы белым крысам, содержащимся на стандартной диете в условиях вивария. Данный способ введения является наиболее приемлемым для оценки токсического действия малорастворимых веществ в остром опыте, так как при этом исключается быстрая элиминация из организма и имеется возможность изучить эффекты после однократного введения [6].

Образцы золы тщательно измельчали, растворяли раствором 0,85% натрия хлорида и стерилизовали автоклавированием при 120°C в течение одного часа. Концентрация образцов определялась путем высушивания до постоянной массы в вакуумном эксикаторе. В эксперименте изучены дозы: 2,0; 4,0; 8,0 и 10,0 г/кг массы тела. Контрольным животным вводили внутрибрюшинно 5 мл 0,85% раствора натрия хлорида. Наблюдение за животными в остром опыте осуществлялось в течение 15 дней. В ходе наблюдения обращали внимание на поведение, состояние, внешний вид, наличие аппетита, реакцию на внешние раздражители.

В условиях подострого эксперимента изучено общетоксическое действие зольных отходов топлива при пероральном введении. Данный способ наиболее адекватно соответствует реальному пути

поступления в организм человека зольных отходов ТЭЦ. Образцы проб золы, предварительно подвергнутых тщательному измельчению, вводили крысам натошак в виде водных растворов эмульсий, полученных встряхиванием в течение 30 мин на аппарате Шютель с помощью металлического зонда непосредственно в желудок. Доза образцов золы составляла 5,0 г/кг массы тела животных. Кормление животных проводилось спустя 3 часа после введения образцов золы по стандартному рациону вивария [7]. В ходе эксперимента ежедневно проводили наблюдение и оценку клинического состояния животных. Через 5 суток такая же доза образцов золы (5,0 г/кг) вводилась внутривентрикулярно повторно. Срок наблюдения за животными составлял 14 суток, последующие 10 дней являлись восстановительным периодом.

В ходе подострого эксперимента с целью выявления токсического эффекта зольных отходов определялись весовые коэффициенты внутренних органов: печени, сердца, почек, легких, селезенки, а также биохимические показатели сыворотки крови.

В работе использованы информативные классические и современные биохимические методы исследования липидного обмена [8 – 12].

Изучено содержание тотальных липидов, триацилглицеролов (ТАГ), общего холестерина (ХС) и его фракций – свободного и эфирсвязанного, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), церулоплазмينا и конечных продуктов липопероксидации, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК ап). Все полученные данные подвергнуты математической обработке.

Результаты исследования и их обсуждение.

Для понимания возможного механизма действия изучаемых зольных отходов нами изучен химический состав золы теплоэнергоцентралей. На ТЭЦ-3, ТЭЦ-4 и ТЭЦ-5 в качестве основного топливного материала используется, соответственно, уголь Челябинского, Богословского и Кузнецкого месторождений. Проведенные результаты изучения химического состава показали, что отвальные зольные отходы изучаемых ТЭЦ по своему вещественному составу были относительно близки в количественном отношении. Основными компонентами являются оксиды кремния (46,7 – 57,0%), алюминия (19,0 – 40,0%), железа (4,8 – 12,1%), кальция (3,2 – 4,4%), магния (1,4 – 2,5%), калия (1,7 – 1,9%). Кроме указанных оксидов, химический состав зольных отходов характеризовался присутствием целого ряда химических веществ (мышьяк, фтор, тяжелые металлы, бериллий, гафний, литий и другие), однако в количестве весьма незначительном, составляющем от сотых до тысячных процентов. Полученные нами данные согласуются с результатами литературы о том, что химические элементы в зольных отходах находятся в виде оксидных соединений. При изучении растворимости золоотходов теплоэнергоцентралей, установлено, что в водную вытяжку переходит менее одного процента, содержащихся в золоотходах веществ, из них на долю микроэлементов приходится не более 0,005% от всей массы складированной на золоотвале золы. Суммарный индекс токсичности, рассчитанный по трем приоритетным компонентам (оксиды кремния, алюминия, железа) для изученных зольных отходов ТЭЦ варьирует от 5,4 до 9,9 и согласно требованиям «Временного классификатора токсичных промышленных отходов» соответствует 3 классу опасности. Вместе с тем, приоритетные компоненты, по которым были рассчитаны индексы токсичности – оксиды кремния, алюминия, железа, судя по данным литературы, являются нетоксичными для человека и теплокровных животных, особенно при пероральном пути поступления в организм, вследствие практического отсутствия всасывания в желудочно-кишечном тракте. Следовательно, полученные расчетным методом данные не позволяют объективно судить о реальной опасности зольных отходов ТЭЦ. Более приоритетным способом определения класса токсичности промышленных отходов является экспериментальный способ с использованием лабораторных животных.

Тщательное клиническое наблюдение за белыми крысами, которым в условиях острого эксперимента внутрибрюшинно были введены три образца препаратов зольных отходов ТЭЦ в дозах 2 – 4 – 6 – 8 – 10 г/кг массы тела, показало, что только введение препаратов золы в дозе 8 – 10 г/кг вызывало у ряда животных кратковременное угнетение поведенческих реакций. В дальнейшем поведение данных животных не отличалось от поведения животных, которым были введены меньшие дозы препаратов золы и от поведения животных контрольной группы. Гибели животных не наблюдали ни в одной из подопытных групп в течение 15 дней эксперимента, что позволяет отнести отвальные зольные отходы ТЭЦ-3, ТЭЦ-4, ТЭЦ-5 к категории нетоксичных.

В ходе проведения подострого эксперимента при пероральном введении трех образцов зольных отходов ТЭЦ в суммарной дозе 10 г/кг массы тела гибели животных не наблюдалось.

Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие липидный метаболизм и состояние оксидантно-антиоксидантной системы организма, представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, большинство изучаемых показателей практически не претерпевали достоверных изменений в ходе проведенного эксперимента. Так, уровень общих липидов, ТАГ, ЛПНП, свободного ХС и церулоплазмينا существенно не изменился в сыворотке крови ни в одной из подопытных групп по сравнению с контролем. Что касается содержания общего ХС, так динамика данного показателя характеризовалась уменьшением и параллельным снижением содержания эфирсвязанного ХС у животных, которым перорально вводили образцы золоотходов ТЭЦ.

Наиболее выраженные сдвиги претерпевали показатели оксидантно-антиоксидантной системы организма. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) определяли хемиллюминесцентным методом по максимальному показателю фотовспышки I_m , дающему оценку содержания первичных продуктов перекисного окисления [13,14]. Известно, что одним из эффектов липопероксидации является появление хемиллюминесценции при рекомбинации пероксидных радикалов с образованием неустойчивого тетроксидов, распад которого сопровождается выделением кванта света. Оценка конечных продуктов ПОЛ производилась спектрофотометрически по определению содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК ап). Антиоксидантную активность (АОА) оценивали методом хемиллюминесценции по показателю светосуммы за 60 сек (S), ее величина указывает на содержание радикалов, находящихся в конце свободнорадикальных реакций, и поэтому обратно пропорциональная АОА. Кроме того, оценку активности антиоксидантной системы давали по отношению I_m/S [15]. Определение общей светосуммы хемиллюминесценции (S) сыворотки крови показало, что она более чем в 2 раза превысила уровень контрольных белых крыс. Аналогичную направленность претерпевали показатели, характеризующие конечные продукты липопероксидации (ТБК ап) и максимальной фотовспышки (I_m)

АОА при этом была достоверно сниженной во всех группах подопытных животных по сравнению с контролем.

Известно, что активация процессов ПОЛ приводит к нарушению структурной и функциональной ориентации мембран, мембранного транспорта, модификации клеточных белков и развитию преморбидных и патологических состояний [13, 14]. Промежуточные и конечные продукты ПОЛ: гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот, малоновый диальдегид (МДА) и продукты, ассоциированные с ТБК, диеновые конъюгаты и др. являются мутагенами [16, 17]. Наибольшую опасность в этом отношении, по-видимому, представляют альдегиды, которые за счет образования белковых сшивок способны инактивировать ферменты, обеспечивающие целостность генетических структур [17, 18].

В конечном итоге, токсическое действие зооотходов может быть связано с развитием реакций липопероксидации и соответствующей дестабилизацией мембран, а также деполяризацией полисахаридов и нарушением структуры межклеточного матрикса [19].

Таблица 1

Показатели липидного обмена в сыворотке крови белых крыс при пероральном введении зооотходов ТЭЦ (в дозе 10 г/кг массы тела) ($X \pm S_x$)

Показатели	Контроль	ТЭЦ-3	ТЭЦ-4	ТЭЦ-5
Общие липиды г/л	3,13±0,26	3,76±0,44	3,52±0,32	3,28±0,44
ТАГ, ммоль/л	1,38±0,12	1,52±0,16	1,54±0,12	1,45±0,15
Общий ХС, ммоль/л	0,89±0,12	0,53±0,15*	0,49±0,14*	0,57±0,11*
Эфирсвязанный ХС, ммоль/л	0,54±0,06	0,36±0,03*	0,32±0,08*	0,37±0,09*
Свободный ХС, ммоль/л	0,32±0,08	0,20±0,04	0,17±0,08	0,24±0,10
Коэффициент эстерификации	61,0±5,0	67,9±2,4	65,3±2,3	64,9±3,1
ЛПНП, г/л	0,068±0,007	0,071±0,008	0,070±0,008	0,066±0,009
АОА (I_m/S)	0,143±0,012	0,097±0,009*	0,079±0,008*	0,077±0,009*
S, имп./мин	1157±45,4	2138±46,9*	2375±54,9*	2572±58,2*
I_m , имп.	166±3,6	209±5,6*	189±4,2*	198±6,8*
Церулоплазмин, г/л	87,5±15,7	93,9±17,2	90,1±10,7	84,6±10,8
ТБК ап, мкмоль/л	3,12±0,79	7,99±0,62*	6,42±0,82*	6,12±0,56*

* - различия статистически достоверны

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что показатели липидного метаболизма в сыворотке крови белых крыс, которым перорально вводили золаотходы ТЭЦ, особенно, характеризующие состояние оксидантно-антиоксидантного баланса, несмотря на отсутствие явного токсического эффекта, требуют дальнейшего глубокого изучения механизмов выявленных сдвигов.

Литература

1. Цапок П.И., Петров Б.А. Определение токсичности золаотходов методом хемиллюминесценции //Материалы научной сессии. Кировский филиал АЕ РФ, Вятское региональное отделение РАЕН. – Киров, 2001. – с. 251-252.
2. Цапок П.И., Петров Б.А. Токсико-гигиеническая оценка золаотходов теплоэнергоцентралей //Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Приволжского Федерального округа: Мат. межрегион. науч.-пр. конф., посвящ. 80-летию санитарной службы России. – Киров, 2002. – с.166 – 168.
3. О состоянии окружающей природной среды Кировской области в 1998 году: региональный доклад. – Киров, 1999. – 160 с.
4. О состоянии окружающей природной среды Кировской области в 1999 году: региональный доклад. – Киров, 2000. – 168 с.
5. Методические рекомендации для структурно-функциональной оценки процессов адаптации при воздействии химических факторов окружающей среды. – М., 1987. – 32 с.
6. Каспаров А.А., Саночкин Н.В. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М., 1986. – с. 45-53.
7. Цапок П.И., Трушков В.Ф., Россинский А.П., Кадырматова Т.П. Сравнительная токсикология и биохимия комплексного воздействия модифицирующих композиций на лабораторных животных. – Ланимология. – 1993. - № 1. – с. 100.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Том 2. – Мн.: Беларусь, 2000. – 463 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. /Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
10. Клинический диагноз – лабораторные основы. /Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 320 с.
11. Цапок П.И., Галкин А.А. Хемиллюминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови //Информационный листок № 175-98 Кировского ЦНТИ. – Киров: ЦНТИ, 1998. – 3 с.
12. Цапок П.И., Гуляева С.Ф., Головина Н.С., Тукмачев О.А. Биохимическое обоснование метаболических свойств минеральной воды «Нижне-Ивкино» //Вятский медицинский вестник. – Киров. – 1999. - № 4. – с. 57 – 60.
13. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.А. и др. Свободные радикалы в живых системах. Биофизика: Итоги науки и техники. ВИНТИ АН СССР. – М., 1991. – т. 29. – с. 1-252.
14. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови //Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1999, №2. – с. 15-22.
15. Луценко Е.В. Влияние оптического излучения спектрального диапазона 600-750 нм на свободнорадикальные процессы печени в ходе ее регенерации //Автореф. дисс... канд. биол. наук. – Киров, 2002. – 16 с.
16. Mc Cord J.M. Human Disease, Free Radicals, and the Oxidant/Antioxidant Balance //Clin. Biochem. – 1993. – vol. 26, №5. – p. 351 – 357.
17. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. – М.: Медицина. – 1998. – с. 328.
18. Imlay J.A., Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity //Science. – 1988. – vol. 210, № 9. – p. 1302 – 1309.
19. Дорманчева Е.И., Цапок П.И., Петров Б.А. Оценка биохимического статуса населения, проживающего в районе с аномальным содержанием в почве мышьяка //Вятский медицинский вестник. – Киров, 2002. - № 2. – с. 30 – 32.

Summary

Characterization of lipid metabolism based on toxicological and biochemical estimation of ash wastes of heat and power plants

Professor P.I. Tsapok, Professor B.A. Petrov.

Department of Biochemistry, Department of Public Health and Public Health Organisation, Kirov State Medical Academy.

Characteristics of lipid metabolism based on toxicological and hygienic estimation were studied. The role of cholesterol and its fractions, malonic dialdehyde, diene conjugates, α -tocopherol and blood serum ceruloplasma as criteria for determination of a hazard class of ash wastes was shown.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

И.В. Зубков, О.В. Машковцев, профессор А.А. Косых, д.м.н. П.Г. Распутин.
**ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ УСИЛИВАЮТ РЕЗОРБЦИЮ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ.**

Кировская государственная медицинская академия

До настоящего времени основным методом хирургического лечения объемных образований печени является резекция органа.

Несмотря на успехи в развитии хирургической гепатологии, оперативные вмешательства на печени, в первую очередь, обширные резекции, остаются одними из самых сложных в абдоминальной хирургии и сопровождаются высокой летальностью и большим числом послеоперационных осложнений (3).

Подавляющий процент в общей структуре послеоперационных осложнений, по многочисленным данным, приходится на острую печеночную недостаточность и гнойно-воспалительные осложнения. Исследованиями последних лет установлено, что развитие печеночной недостаточности ставят в зависимость от функционального состояния органа до операции. Известно, что при очаговых поражениях печени определяется неспецифический реактивный гепатит. Последний представляет собой вторичный гепатит, отражающий реакцию печеночной ткани на внепеченочное заболевание, которое приводит к фиброзированию печени.

Важнейшим критерием благополучия послеоперационного периода является адекватная репаративная регенерация печени, которая нарушается при развитии печеночно-клеточной недостаточности.

Одним из проявлений хронического воспаления является активация мезенхимальных клеточных элементов, синтезирующих коллаген и гликозаминогликаны. При длительном либо периодически повторяющемся воздействии патогенного фактора в печени формируется фиброз.

Открытым остается вопрос о конкретных механизмах резорбции избыточно накопленной соединительной ткани в печени. Для этого важно знать состав новообразующейся соединительной ткани и ее свойства.

Фиброзные изменения, особенно на ранних стадиях, - процесс обратимый. С целью стимуляции обратного развития явлений фиброза применяются различные лечебные мероприятия. В клинической практике для предотвращения фиброза применяют лекарственные препараты: глюкокортикоиды, гонадотропин человека; физиотерапевтические средства: облучение области печени красным светом, гелий-неоновым лазером, которые наряду с основным их действием блокируют синтез коллагена.

В этом контексте представляет интерес изучение эффективности использования эмульсий перфторорганических соединений при обширных резекциях печени (ОРП). Перфторуглеродные эмульсии (ПФУЭ) относятся к кровезамещающим средствам и, как показало исследование их свойств, обладают полифункциональным действием. Изучение перфторана – первого отечественного кровезаменителя этого класса, разрешенного к клиническому применению (Регистрационное удостоверение МЗ РФ №96/50/10 от 13.02.96.) – выявило у него газотранспортные, противошоковые, иммунотропные свойства, а также способность к стимуляции роста тканей.

Голубев А.М. в 1993 году показал, что при взаимодействии макрофагов с частичками перфторуглеродов (ПФУ) ведет к появлению так называемых «перфторофагов» – макрофагов, содержащих вакуоли с частичками ПФУЭ. Важным является тот факт, что на месте вторичных гранулем, представляющих из себя скопления лимфоцитов, заместивших перфторофаги, не образуется соединительной ткани, в гранулемах практически отсутствуют фибробласты, не наблюдается образование коллагена (1).

Однако исследований по влиянию перфторана на соединительную ткань при обширных резекциях печени не проводилось.

Эксперименты проводились на 136 белых беспородных крысах. С целью создания модели хронического гепатита (ХГ) животным в течение 5 недель было выполнено 20 подкожных инъекций по 0,3 мл 65% раствора четыреххлористого углерода в растительном масле. Динамику коллагеновых белков оценивали по содержанию гидроксипролина печени, который является специфичной для коллагена аминокислотой. О количестве основного вещества судили по содержанию гексозаминов (ГА) в навеске печени которое отражает суммарное количество гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов.

Все животные были разделены на три группы, из которых первые две являлись контрольными. Животные 1-й группы были приняты за исходный уровень ХГ. Животным с ХГ (II группа) производили

резекцию печени в объеме 50%, а животным III группы - резекцию и введение ПФ. Забои животных производились на 2, 3, 7 и 30 сутки.

Была изучена морфометрически соединительная ткань печени, митотический индекс и подсчитано количество нормальных гепатоцитов. Проведено биохимическое исследование печени на маркеры соединительной ткани.

По полученным данным количество соединительной ткани в печени интактных крыс было $0,109 \pm 0,015$ усл. единиц, процентное содержание нормальных гепатоцитов $88,2 \pm 0,45\%$, а их митотический индекс (МИ) $0,4 \pm 0,02\%$. Гидроксипролин и гексозамины печени составили $1,94 \pm 0,11$ мг/г., и $9,59 \pm 0,63$ мг/г соответственно.

Исходный уровень патологии показал, что объемная плотность соединительной ткани оказалась равной $0,192 \pm 0,023$ усл. единиц, что в 1,8 раз выше, чем у нормальных животных ($P < 0,05$), количество нормальных гепатоцитов (НГ) и МИ составило $38,79 \pm 1,642\%$ и $2,21 \pm 0,062\%$ соответственно.

Биохимические исследования показали, что уровень гидроксипролина ткани печени на высоте патологии составил $2,63 \pm 0,26$ мг/г, и был достоверно выше нормы на 35% ($P < 0,05$), а количество гексозаминов $16,05 \pm 2,47$, что достоверно выше нормы почти на 70% ($P < 0,05$). Динамика тканевого гидроксипролина в обеих группах исследования была сходной за исключением достоверно низкого показателя к 30-м суткам в основной группе, относительно нормы и группы контроля (Рис.1). Если же взять во внимание динамику гексозаминов, то можно отметить, что в группе без введения перфторана этот показатель во все сроки исследования был достоверно выше нормы (Рис.2). Согласно теории В.В. Серова (1981) коллагенсинтезирующие клетки предварительно создают своеобразную матрицу из гликозаминогликанов и гликопротеинов, которая затем необходима для правильной ориентации и самосборки коллагеновых фибрилл (7). С учетом выше приведенных собственных показателей и данных литературы можно сказать, что резекция усиливает процессы резорбции в раннем послеоперационном периоде, но этот эффект не стойкий.

Через 48 часов после операции объемная плотность соединительной ткани печени уменьшилась на 35% от исходного уровня и составила $0,125 \pm 0,031$ усл. ед. Схожую динамику имело содержание гексозаминов. В тоже время отмечалось статистически значимое снижение тканевого гидроксипролина на 40%. Количество НГ ко 2-м суткам резко снизилось относительно исходного уровня патологии и нормы ($P < 0,001$). Митотическая активность гепатоцитов через 48 часов увеличилась в 4 раза.

В группе с введением перфторана наблюдалась сходная динамика за исключением не столь резкого падения НГ (в 2 раза против 5 в группе без введения перфторана). Также отмечено, что МИ был выше, чем в предыдущей группе 2 раза и выше нормы почти в 400 раз.

На 3-и сутки в I-й группе животных объемная плотность соединительной ткани несколько увеличилась, на 7-е сутки оставалось на том же уровне, при этом показатель все еще не отличался от исходного уровня патологии ($p > 0,05$). В группе с введением перфторана к 3-м суткам определяется нормализация исследуемого показателя, а к 7-м суткам он составил $0,078 \pm 0,0008$ усл. единиц, что было достоверно ниже нормы. Дальнейшую динамику объемной плотности волокнистых структур можно проследить по графику (рис. 3).

Количество НГ в группе сравнения к 3-м суткам увеличилось в 3 раза относительно предыдущего срока наблюдения, оставаясь достоверно ниже нормы ($P < 0,001$), что сочеталось с незначительным повышением МИ. В группе с введением перфторана в этот срок наблюдения исследуемые показатели имели сходную динамику, но прослеживались достоверно высокие показатели МИ и НГ разница ($P < 0,001$ и $P < 0,05$ соответственно).

К 7-м суткам в обеих группах наблюдалось значительное падение МИ, однако в основной группе МИ был в 2 раза выше, чем в группе сравнения

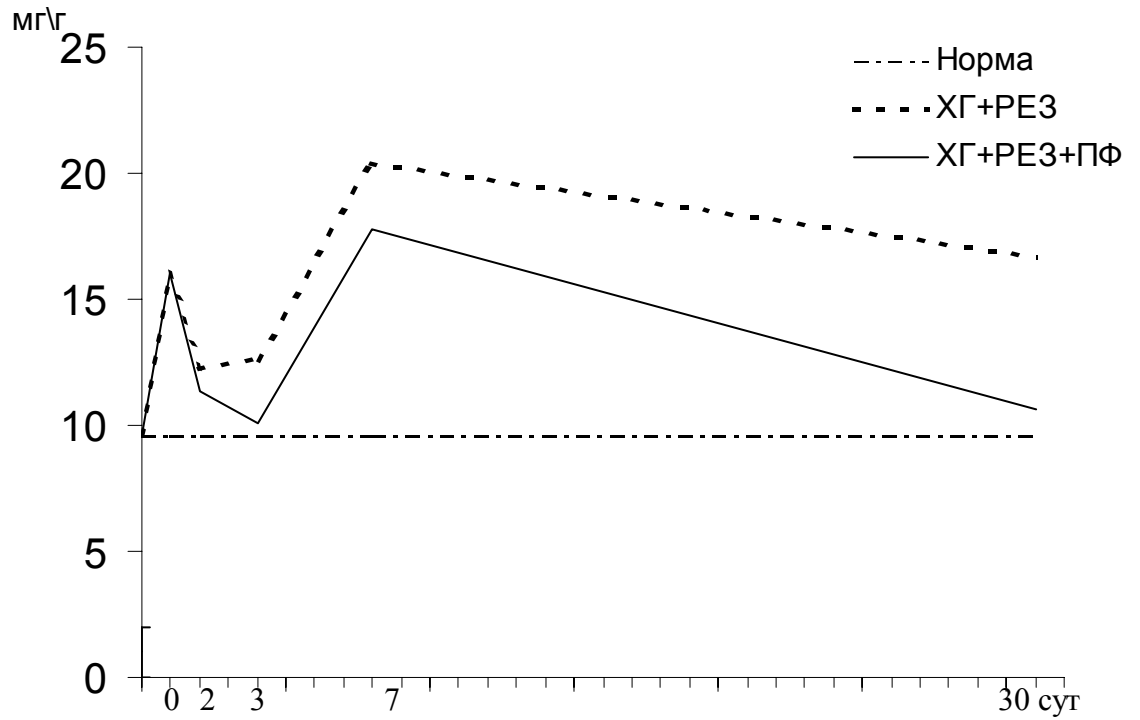


Рис.1. Сравнительная динамика тканевого гидроксипролина печени крыс, с хроническим гепатитом после резекции органа и группы после резекции и введения перфторана.

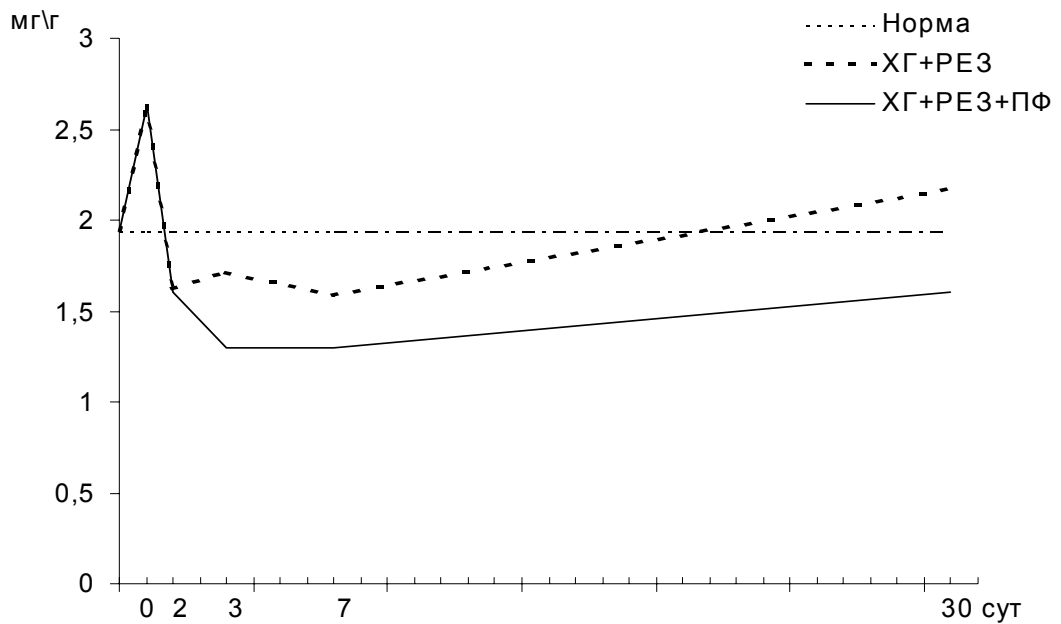


Рис.2. Сравнительная динамика тканевых гексозаминов печени крыс, с хроническим гепатитом после резекции органа и группы после резекции и введения перфторана.

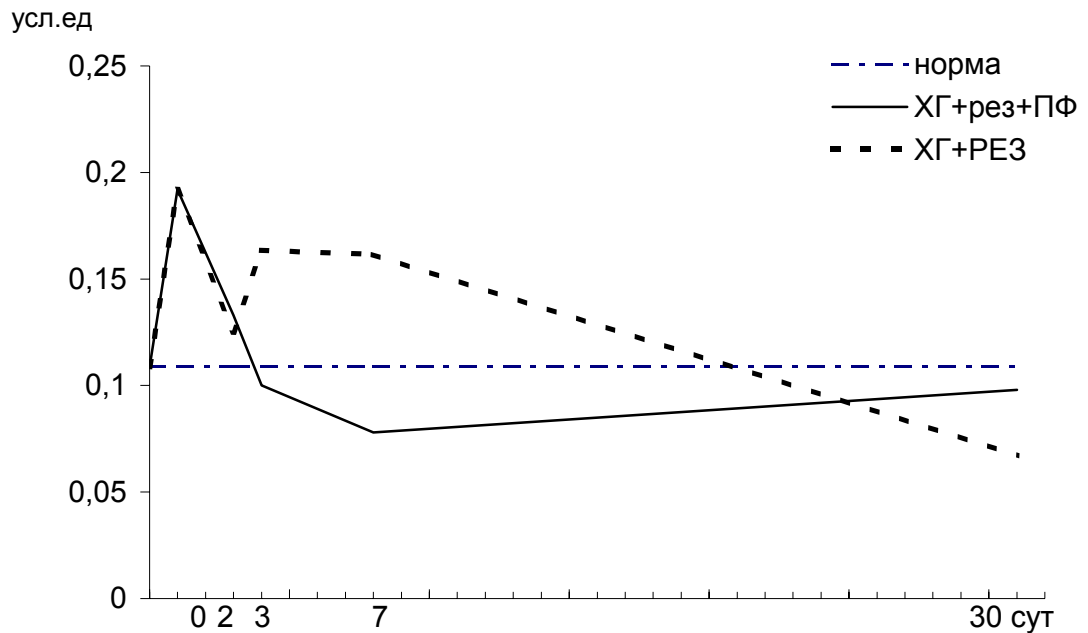


Рис.3. Динамика объемной плотности волокнистых структур соединительной ткани печени крыс, с хроническим гепатитом после резекции печени и группы после резекции и введения перфторана.

($P_3 < 0,001$), что сочеталось с уменьшением количества нормальных гепатоцитов в группе сравнения и увеличением в основной которые составили $9,06 \pm 2,022\%$, и $72,37 \pm 2,385\%$ соответственно. К 30-м суткам количество НГ в основной группе нормализовалось, а в группе сравнения было достоверно ниже нормы. Митотический индекс через месяц после операции был достоверно выше в обеих группах исследования (табл. 1)

Резюмируя вышесказанное, полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием перфторана происходит снижение количества соединительно-тканых волокон и основного белка соединительной ткани, а также усиливается регенерация гепатоцитов, что подтверждается данными литературы (6).

Одним из основных, на наш взгляд, механизмов ведущих к усилению резорбции соединительной ткани, является активация цитохром Р-450 зависимой монооксигеназной системы. Важной особенностью является то, что активация индукторов цитохрома Р-450 приводит к увеличению относительной массы печени, которое обусловлено как гипертрофией, так и гиперплазией гепатоцитов (5). Известно, что индукторы микросомальных монооксигеназ активируют купферовские клетки которые запускают процессы, направленные на резорбцию соединительной ткани (2, 4).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей нормального количества гепатоцитов и митотического индекса экспериментальных животных

Сутки/ Показатель		2-я группа (хронический гепатит + резекция)	3-я группа (хронический гепатит + резекция +перфторан)
Норма	НГ	$88,2 \pm 0,45\%$	$88,2 \pm 0,45\%$
	МИ	$0,04 \pm 0,002\%$	$0,04 \pm 0,002\%$
0-сутки	НГ	$38,79 \pm 1,642$	$38,79 \pm 1,642$
	МИ	$2,21 \pm 0,062$	$2,21 \pm 0,062$
2-сутки	НГ	$6,91 \pm 0,274$	$17,80 \pm 2,00^{***}$
	МИ	$8,19 \pm 0,409$	$15,08 \pm 0,174^{***}$
3-сутки	НГ	$20,24 \pm 0,981$	$23,63 \pm 0,445^{***}$
	МИ	$10,29 \pm 0,218$	$16,57 \pm 0,233^{***}$
7-сутки	НГ	$9,06 \pm 2,022$	$72,37 \pm 2,385^{***}$
	МИ	$1,64 \pm 0,005$	$3,03 \pm 0,098^{***}$
30-сутки	НГ	$77,54 \pm 1,166$	$79,67 \pm 0,163^{**}$
	МИ	$0,64 \pm 0,048$	$3,28 \pm 0,010^{***}$

Примечание:

0-сутки – исходный уровень патологии

* - достоверность различий между группой “хронический гепатит + резекция + перфторан” и нормой

** - достоверность различий между группами “хронический гепатит + резекция + перфторан” и “хронический гепатит + резекция”.

Таким образом, применение перфторана при ОРП, как кровезаменителя с полифункциональным действием значительно усиливает процессы фиброклазии патологически измененной печени.

Литература:

1. Голубев А.М. Итоги и перспективы изучения влияния фторуглеродных кровезаменителей на биологические системы // Перфторорганические активные среды для медицины и биологии: Сб. научных трудов. – Пушино, 1993. – С. 88-93.
2. Далгатов Г.Д., Гумерова А., Шахназарова М.Д. и др. Побочный эффект применения перфторуглеродной эмульсии важнее основного? // Перфторорганические соединения в биологии и медицине: Сб. научных трудов. – Пушино, 2001. – С. 83-88.
3. Журавлев В.А. Радикальные операции у “неоперабельных” больных с очаговыми поражениями печени. – Киров: Изд-во “Вятка”, 2000. – 224 с.
4. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 475 с.
5. Образцов В.В., Гришанова А.Ю., Мишин В.М. Индукция микросомной монооксигеназы полностью фторированными органическими соединениями (обзор) // Вопр. мед. химии. – 1989. - № 3. – С. 9-18.
6. Распутин П.Г. Применение эмульсий перфторорганических соединений в резекционной хирургии печени: Дис. ... докт. мед. наук. – Пермь, 2000. – 340 с.
7. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. – М., Медицина, 1981. – 312с.

Summary

Perfluorocarbon emulsions strenthen the resorbtion of conjunctive tissue of the liver after partial hepatectomy in experimental animals with chronic hepatitis

Zubkov I.V., Mashkovtsev O.V., Kosykh A.A., Rasputin P.G.

Kirov State Medical Academy

Key words: conjunctive tissue, perfluorocarbon emulsions, partial hepatectomy, chronic hepatitis.

Intraoperative introduction of perfluorocarbon emulsions strengthens the resorbtion of conjunctive tissue during partial hepatectomy. It is proved by the content of hydroxprolinum and hexosamines of the liver and also by the measurement of volumetric density of fiber structures of the liver and by rise of mitotic activity of liver cells.

Проф. А.А. Косых, проф. П.И. Цапок, к.б.н. Е.В.Луценко, к.м.н. С.А.Арасланов

РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В МЕХАНИЗМАХ РЕЗОРБЦИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Кировская государственная медицинская академия

В настоящее время исследованиями многих авторов убедительно показано, что фиброз и цирроз печени обратимы. В определенных условиях соединительная ткань, избыточно разросшаяся при хроническом гепатите и циррозе печени, может подвергаться резорбции, а структура печени восстанавливаться. Однако механизмы регуляции процессов восстановления и резорбции фиброза остаются наиболее сложными и наименее изученными. Изучается роль системы иммуногенеза, нервной системы, эндокринной регуляции, роль межтканевых взаимоотношений в регенерирующей печени. С этой целью предлагаются различные методы стимуляции регенерационного процесса как модели, на которых изучаются механизмы регенерации. Одним из таких методов является облучение области печени красным светом различного спектрального диапазона.

В настоящем исследовании была выбрана именно данная модель, позволяющая понять роль свободнорадикальных реакций в механизмах резорбции соединительной ткани в процессе регенерации нормальной и патологически измененной печени. Обоснованием выбранной модели явились данные о том, что облучение красным светом гелий-неонового лазера ($1 - 15 \text{ мВт/см}^2$ в течение 30 с - 15 мин) надчревной области у крыс снижало уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в митохондриях и клетках печени (Н.Д.Девятков и др, 1987). По другим данным, облучение гелий-неонового лазера (ГНЛ) вызывает реактивацию супероксиддисмутазы, предварительно инактивированную в кислой среде (Е.А.Горбатенкова, Ю.А.Владимиров и др., 1989). С.М.Зубкова с соавт. (1981) и другие исследователи считают, что важную роль в адсорбции излучения ГНЛ играет гемсодержащий фермент каталаза, у

которой хромофорная группа в активном центре имеет в области 628 нм один из максимумов поглощения энергии. При облучении происходит активация этого фермента. Полагают, что супероксиддисмутаза и каталаза являются основными ферментами, нейтрализующими активные формы кислорода и перекиси, образующиеся при повреждении клеток печени. Известна активация ГНЛ церулоплазмينا, выделенного из плазмы человека (Л.А. Александрова и др., 1989). Как считают авторы, в механизм фотореактивации этого белка вовлечены ионы Cu^{2+} , т. к. их связывание снимает эффект активации.

В печени крыс после резекции и предварительного облучения ГНЛ и гамма-лучами митотический индекс гепатоцитов увеличивается с $10,3 \pm 3,0\%$ до $18,1 \pm 2,4\%$. Лазерное облучение крыс с хроническим гепатитом уменьшает явления белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, способствует уменьшению некрозов и воспалительной инфильтрации печени (М.Ф. Попова и др., 1985).

Как показали дальнейшие исследования, низкоинтенсивное лазерное излучение при действии на биоткани вызывает широкий спектр фотофизических и фотохимических изменений, что определило использование его в физио- и рефлексотерапии для стимуляции жизненно важных процессов при лечении многих заболеваний (В.Е.Илларионов, 1992), в том числе хронических заболеваний печени (Ф.А.Ильхамов и др., 1990). Лазеротерапия, проведенная у больных с повреждениями печени после оперативных вмешательств, способствовала более ранней нормализации иммунологических показателей крови и восстановлению адекватной моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Эффект наступал уже через 3-4 часа после первого сеанса. Лазеротерапия позволила также снизить количество гнойных осложнений с 28,5 до 14,7% (Р.Б.Алиханов и др., 1997).

В научном обзоре "Роль антиоксидантных механизмов в реакциях организма на действие низкоинтенсивного лазерного излучения" Л.Л.Гончарова с соавт. (1994) приходит к выводу, что влияние лазерного излучения на антиокислительные и свободнорадикальные процессы может осуществляться как непосредственно поглощением света определенными фоторецепторами, так и опосредованно - через адаптивные механизмы, в частности, нейроэндокринные. Однако им не принадлежит исключительная роль в генерализации лазерного излучения. Актуальными являются исследования механизмов прямого действия низкоинтенсивного красного света на антиокислительные и свободнорадикальные процессы.

В настоящем исследовании показана роль свободнорадикальных и антиоксидантных процессов в механизмах резорбции соединительной ткани печени при облучении эпигастральной области низкоинтенсивным красным светом видимого диапазона (600 - 750 нм).

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах обоего пола. У животных вызывали токсический хронический гепатит путем введения им подкожно 65% раствора тетрахлорметана в дозе 0,1 мл на 100 г массы тела 4 раза в неделю. Всего сделано 20 инъекций. Одной группе животных после прекращения введения токсина область эпигастрия облучали красным светом в течение 2-х мин. ежедневно. Количество сеансов изменялось в зависимости от срока забоя от 2-х до 10-ти. Мощность источника излучения составила 13,32 мВт, площадь облучаемой поверхности 4 см². Плотность потока мощности 3,3 мВт/см². Доза облучения за один сеанс составила 0,396 Дж/см². Поглощенная доза за один сеанс с учетом коэффициента пропускания составила около $0,142 \pm 0,223$ Дж/см².

Вторая группа животных с хроническим гепатитом служила контролем. Забой животных обеих групп производили через 2, 3, 7 и 30 сут. после окончания введения токсина.

В сыворотке крови животных определяли продукты перекисного окисления липидов хемилуминесцентным методом по максимальному показателю фотовспышки I_m , дающему оценку содержания первичных продуктов ПОЛ. Оценка конечных продуктов ПОЛ производилась по содержанию малонового диальдегида (МДА). Активность антиоксидантной системы (АОС) оценивали методом хемилуминесценции по показателю светосуммы за 60 секунд (S). Ее величина указывает на содержание радикалов, находящихся в конце цепи свободнорадикальных реакций, и поэтому обратно пропорциональна антиоксидантной активности (Ю.А.Владимиров, А.И.Арчаков, 1972). Кроме того, антиоксидантную активность оценивали по отношению I_m/S (К.Н.Конторщикова, 2000) и по содержанию церулоплазмينا (ЦП), как одного из основных ферментативных антиоксидантов.

Состояние соединительной ткани оценивали по содержанию гидроксипролина (метод J.Bergman, R.Loxley, 1970, в модификации А.А.Косых, 1974) и гексозаминов (метод R.Gatt, E.R.Bergman, 1966) в ткани печени, а также на гистологических срезах, окрашенных по Ван-Гизон, с последующим морфометрическим анализом объемной плотности волокнистых структур.

Результаты исследований ПОЛ у животных с хроническим гепатитом после окончания введения тетрахлорметана (табл. 1) показали снижение I_m на 16,5%, а содержание МДА также имело некоторую тенденцию к снижению. В то же время при почти неизменных показателях S и I_m/S содержание церулоплазмينا в 2,5 раза превышало нормальные величины. Эти данные свидетельствуют об активации АОС при патологии и практически полной компенсации свободнорадикальных реакций. Облучение красным светом эпигастральной области уже через 2-е суток стимулировало реакции свободнорадикального окисления и АОС. Показатель I_m увеличился почти на 18%, а содержание МДА

почти в 4 раза снизилось по сравнению с контрольными животными ($P < 0,05$). Однако активность АОС у облученных животных в этот период оказалась значительно выше, чем у необлученных. Показатель S снизился по сравнению с контролем в 1,4 раза при неизменном показателе I_m/S , а содержание церулоплазмينا превысило уровень контрольных животных в 6 раз.

В течение первой недели показатели хемилюминесценции сыворотки крови у облученных животных закономерно снижались. Показатель I_m снизился к 7 суткам на 11% по сравнению с контролем. Уровень МДА в этот период снизился более, чем в 2 раза, а содержание церулоплазмينا в 5 раз превысило уровень контроля при неизменных показателях S и I_m/S .

Таблица 1

Динамика показателей перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы у контрольных животных с хроническим гепатитом и облученных

Группа Животных	Срок забоя (сут)	I_m (имп.)	МДА мкмоль/ Мл	S (имп.)	I_m/S	Церулоплазмин (мг/ л)
Интактные		188±12,3	10,2±1,78	2753±247,2	0,070 ±0,006	212,6 ±3,57
Хр.гепатит (контроль)	0	157 ±6,5	9,3 ±1,51	2646± 228,7	0,062 ±0,003	527,2 ±50,06
	2	163 ±8,1	25,2 ±4,35	3598 ±441,0	0,047± 0,005	47,8 ±9,22
	3	168± 6,2	21,7 ±1,05	3216 ±126,4	0,052 ±0,000	64,1± 4,94
	7	164 ±7,2	18,1± 0,87	2627 ±321,1	0,056± 0,005	62,1 ±8,34
	30	160 ±15,0	17,3 ±1,31	2890 ±394,8	0,056± 0,003	62,3 ±4,78
Хр.гепатит + облучен	2	192 ±11,7	6,6± 1,24	2646± 228,7	0,055 ±0,004	293,1± 47,05
	3	158 ±3,6	6,2 ±0,66	3086 ±87,3	0,051 ±0,001	374,1± 30,59
	7	148 ±3,9	8,3 ±1,86	2680 ±67,3	0,057 ±0,001	315,0 ±48,71
	30	185 ±6,8	5,2 ±0,77	3059 ±285,5	0,061 ±0,004	226,0 ±54,54

К 30 суткам у облученных животных, получивших по 10 сеансов фототерапии, показатели хемилюминесценции сыворотки крови нормализовались, содержание МДА снизилось, и было в 3 раза ниже, чем у контрольных животных на этот срок и даже ниже, чем в норме почти в 2 раза. Нормализация процессов свободнорадикального окисления проходила на фоне практически полной нормализации активности АОС. Все показатели АОС не отличались от нормальных ($P > 0,05$). В то же время у контрольных животных такой нормализации не произошло. Показатель I_m не отличался от исходной величины, полученной после окончания затравки животных тетрахлорметаном, а содержание МДА почти в 2 раза превышало исходный уровень и в 1,7 раза превышало норму. Процессы свободнорадикального окисления протекают на фоне сниженной активности АОС. Показатели S и I_m/S не отличаются от исходных, а содержание церулоплазмينا оказалось ниже исходных значений в 8,5 раза и ниже уровня нормы более, чем в 3 раза.

Приведенные данные свидетельствуют о некоторой активации свободнорадикальных процессов в первые 2-е суток под влиянием облучения области печени красным светом и соответственно повышения активности АОС. В последующие сроки происходит подавление процессов ПОЛ на фоне повышенной активности АОС. К 30-м суткам у облученных животных все показатели ПОЛ и АОС приходят к норме.

У животных с хроническим гепатитом содержание соединительной ткани по данным морфометрии увеличилось почти в 2 раза (табл.2), содержание гидроксипролина в ткани печени возросло в 1,4 раза, а содержание гексозаминов - в 1,7 раза по сравнению с нормой ($P < 0,05$).

Через 2-е суток после окончания введений тетрахлорметана у контрольных животных по всем изучаемым показателям состояния соединительной ткани в печени достоверных изменений не произошло, хотя и наметилась тенденция к снижению. У облученных животных в этот период отмечалось значительное снижение уровня гидроксипролина в ткани печени (в 3 с лишним раза), уровня гексозаминов в 1,5 раза и снижение объемной плотности соединительной ткани почти в 2 раза.

Таблица 2

Динамика основных показателей соединительной ткани печени крыс с хроническим гепатитом и после облучения

Группа Животных	Срок забоя (сут)	Рст. (усл.ед.)	Гидроксипролин мг/г	Гексозамины Мг/г	Относит. масса печени (%)
Интактные		0,109±0,014	1,94±0,11*	9,59±0,63*	3,44±0,12
Хр. гепатит	0	0,192±0,023*	2,63±0,26*	16,05±2,74*	4,01±0,29
	2	0,217±0,095*	2,03±0,18	13,71±1,13*	4,00±0,22*
	3	0,205±0,006*	1,56±0,21	17,22±1,58*	4,22±0,25
	7	0,175±0,044	1,26±0,17*	17,38±1,62*	3,96±0,17
	30	0,232±0,059*	2,13±0,19	13,33±1,73*	3,10±0,08

Хр.гепатит + облучение	2	0,106±0,024	0,86±0,10*	10,79±2,32	4,17±0,50*
	3	0,171±0,044	1,00±0,17*	10,08±1,71	3,12±0,31
	7	0,105±0,034	0,93±0,16*	6,14±1,37	3,67±0,15
	30	0,198±0,035*	1,31±0,18*	7,08±0,63	3,01±0,18

Примечание: *- различия достоверны по сравнению с нормой (P <0,05)

В течение первой недели (3-и и 7-е сутки) у облученных животных существенных изменений в содержании гидроксипролина в ткани печени не произошло. Его уровень оставался ниже, чем у контрольных животных и ниже, чем в норме. У необлученных животных в этот период также происходит достоверное снижение уровня гидроксипролина, но значительно меньше, чем у облученных. Содержание гексозаминов в печени облученных животных к концу недели снижается в 2,6 раза по сравнению с исходным уровнем и в 2,8 раза по сравнению с контролем на этот же срок. При этом объемная плотность соединительной ткани у облученных животных практически нормализовалась, а у контрольных необлученных крыс сохранялась на исходных показателях.

К 30-м суткам содержание гидроксипролина и гексозаминов в печени облученных животных оставалось ниже нормальных значений, а объемная плотность волокнистых структур нормализовалась (P >0,05). У контрольных необлученных животных все изучаемые показатели были значительно выше нормального уровня и практически не отличались от исходных на высоте развития патологии, т.е. сразу после окончания введения тетрахлорметана.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом гепатите наступает некоторая стабилизация уровня ПОЛ, что компенсируется повышением активности АОС. В течение месяца после отмены токсина на фоне подавленной активности АОС несколько активируются процессы ПОЛ, о чем свидетельствуют данные по содержанию в сыворотке крови МДА, отражающих уровень конечных продуктов ПОЛ. Об отсутствии активных восстановительных процессов в печени, поврежденной тетрахлорметаном, говорят и данные по состоянию соединительной ткани. Нормализации структуры печени за этот период не происходит.

Облучение области печени красным светом уже после двух сеансов вызвало увеличение первичных продуктов реакции ПОЛ и активацию АОС, что способствовало значительной перестройке соединительной ткани органа, снижению объемной плотности волокнистых структур. Наиболее значительные изменения в состоянии соединительной ткани печени после облучения произошли в ее биохимических показателях. Содержание гидроксипролина, отражающего уровень коллагенизации стромы, значительно снизилось и нормализовалось только к концу месяца, т.е. после прекращения облучения. Реакция основного вещества соединительной ткани, о чем свидетельствуют данные по уровню гексозаминов, была аналогичной. Самые низкие показатели гексозаминов были также к концу недели, когда животные получили 7 сеансов облучения. К 30-м суткам изучаемые показатели приблизились к уровню интактных животных. Характерно, что уровень церулоплазмينا - белка, вырабатываемого гепатоцитами и являющегося одним из основных ферментативных антиоксидантов, был значительно выше, чем у контрольных необлученных животных. Этот факт свидетельствует об активации АОС под влиянием облучения.

Следовательно, облучение области печени светом красного диапазона вначале усиливает реакции свободнорадикального окисления, активирует АОС, а затем подавляет перекисное окисление липидов и, тем самым, предохраняет гепатоциты от повреждения, блокируя фиброгенез. Более конкретные механизмы влияния красного света на процессы фиброгенеза и фиброклазии в печени объяснить пока не представляется возможным. Однако на основании литературных данных и собственных исследований можно высказать некоторые соображения.

Во-первых, одним из биоэффектов красного света спектрального диапазона 600 - 750 нм является стимуляция синтеза ДНК и РНК (Т.И.Кару, 1986, 1989). Действительно, в первые 48 часов после начала облучения происходит некоторое увеличение относительной массы печени, что связано, в основном, с пролиферацией гепатоцитов. По нашим данным в печени в этот период наблюдается масса митозов (С.А.Арасланов, 2001). Вероятной причиной этих изменений является индукция активных форм кислорода (Е.В. Луценко, 2002).

Во-вторых, как показали исследования Л.А.Буткова и М.А.Савченковой (1983), красный лазер стимулирует функции соединительной ткани и снижает активность фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Низкие дозы излучений ГНЛ стимулируют фагоцитарную активность как полиморфноядерных, так и мононуклеарных лейкоцитов (J. Luza, J. Hubacek, 1996). Применение красного света (0,62 - 0,66 мкм) мощностью 2,5 мВт в импульсном режиме стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у крыс (О.В.Столбовская и др., 1999). Ранее нами было показано, что одним из механизмов резорбции избыточно разросшейся соединительной ткани при хроническом гепатите и циррозе печени является активация клеток Купффера (А.А.Косых, 1992). В то же время при облучении области печени красным светом на ультрамикроскопическом уровне нами была обнаружена фрагментация и разволокнение коллагеновых волокон в непосредственной близости от клетки Купффера.

Литература:

1. Александрова Л.А., Басиладзе Л.И., Шабуневич Л.В., Жуманкулов М.С. Фотоактивирующее действие излучения НЕ-НЕ лазера на церулоплазмин человека: Цит. по Н.Ф.Гамалея, отв. ред. Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь. Киев.- 1989.- С.3-4.
2. Алиханов Р.Б., Нестеров А.О. Лазеротерапия в комплексном лечении больных с повреждениями печени//Студ. мед. наука - 97: Матер. конф. ММСИ.- М.: 1997.-С.53.
3. Арасланов С.А. Влияние оптического излучения в спектральном диапазоне 0,6 - 0,75 мкм на соединительную ткань регенерирующей печени в норме и при хроническом токсическом гепатите / Автореф. дисс. канд., М.-2001.
4. Бутков Л.А., Савченкова М.А. Влияние излучения ГНЛ на общую регенерационную способность и клеточную иммунную реактивность человека//Тез.докл. Всесоюзной конф. по применению лазеров в медицине. - Красноярск, 1983.- С.107.
5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах.- М., 1972.
6. Гончарова Л.Л., Покровская Л.А., Ушкова И.Н., Малькова Н.Ю. Роль антиоксидантных механизмов в реакциях организма на действие низкоинтенсивного лазерного излучения / Международные медицинские обзоры. - 1994.- Т. 2.- № 1.- С. 15-19.
7. Горбатенкова Е.А., Владимиров Ю.А., Парамонов Н.В., Азизова О.А. Красный свет гелий-неонового лазера реактивирует супероксиддисмутазу//Бюлл. эксперим. биологии и медицины.-1989.- Т.107.- № 3.- С.302-305.
8. Девятков Н.Д., Зубкова С.М., Лапрун И.Б., Макеева Н.С. Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения// Успехи совр. биологии, 1987.-Т.103.- № 1.- С.31-43.
9. Зубкова С.М., Лапрун И.Б., Соколова З.А., Попов В.И. Окислительные и синтетические процессы в ткани печени и головного мозга при воздействии облучения гелий-неонового лазера// Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.- 1981.- № 4.- С.24-31.
10. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии.- М.: Изд-во "Респект" Объединения "ИНОТЕХ-Прогресс", 1992.-123 с.
11. Ильхамов Ф.А., Постолов А.И., Калим Ю.И., Макаров К.И. Низкоэнергетическое лазерное излучение в хирургии печени и желчевыводящих путей//Сов. медицина.- 1990.-№ 3.-С.34-37.
12. Кару Т.И. О молекулярном механизме терапевтического действия излучения низкоэнергетического лазерного света // Докл. АН СССР. - 1986.- Т.291.- № 5.- С. 1245-1249.
13. Кару Т.И. Регуляция клеточного метаболизма низкоинтенсивным лазерным светом//Методы лазерной биофизики и их применение в медицине: Матер. докл. 1-й республиканской школы-семинара. - Тарту,1989.-С. 15-22.
14. Контгорщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учебное пособие. – Нижний Новгород, 2000.- С.21.
15. Косых А.А. Модифицированный метод определения оксипролина в моче//Лабораторное дело. - 1976.-№ 12.-С.715-717.
16. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М.-1992.
17. Луценко Е.В. Влияние оптического излучения спектрального диапазона 6000750 нм на свободнорадикальные процессы печени в ходе ее регенерации /Автореф. Дисс.канд. Киров – 2002.
18. Попова М.Ф., Зубкова С.М., Лапрун И.Б. и др. Процессы восстановления в 7ПО-облученной ткани печени при профилактическом применении лазерного излучения // Сравнительные аспекты изучения регенерации и клеточной пролиферации.- М.-1985.-ч.2.- С.242-245.
19. Столбовская О.В., Софронова Л.А., Сыч В.Ф. и др.// Материалы междунар. конгресса "Лазер и здоровье - 99".-1999.-С. 483-484.
20. Bergman J., Loxley R. The determination of hydroxyproline in urine hydrolysates// Clin. Chem. acta.- 1970.-№ 2.-P.347-349.
21. Gatt R., Berman A rapid procedure for the estimation of amino sugar on a micro scale / Analyt. Biochem.- 1966.-Vol. 15.-P.167-171.
22. Luza J., Hubacek J. In vitro He-Ne laser effect on some immunological functions of the polymorphonuclears and monocytes in rabbits// Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.-1996.-Vol. 140.-P.43-46.

Summary

THE ROLE OF FREE RADICAL REACTIONS IN MECHANISMS OF LIVER FIBROSIS RESORPTION

*A.A. Kosykh, P.I. Tsapok, Ye.V. Lutsenko, S.A. Araslanov
Kirov State Medical Academy*

Red light irradiation causes changes in different organs. The pathogenesis of these changes is not quite clear. The current study is devoted to analysis of the influence of red light irradiation on the levels of serum

ceruloplasmin and malonic dialdehyd as well as hydroxyprolin and hexosamins in livers of rats with chronic hepatitis caused by CCL4. On the second day of red light irradiation, the level of malonic dialdehyd of serum was 4 times lower than in the control group ($P < 0,05$). The level of serum ceruloplasmin was 7 times lower than in the control group on the second day of red light irradiation ($P < 0,05$). The maximum reduction of the level of liver hydroxyprolin and hexosamins was seen on the 30th day after the beginning of red light irradiation. The amount of connective tissue became normal. The above results show that red light irradiation decreases POL due to the increase of ceruloplasmin and decrease of malonic dialdehyd. Red light irradiation of visible range results in great decrease of connective tissue of the fibrotic liver. These changes may be connected with decrease of POL levels.

Сазанова М.Л., профессор Циркин В.И., профессор Дворянский С.А.
Эндогенные утероактивные факторы сыворотки пуповинной крови человека
 Вятский государственный гуманитарный университет
 Кировская государственная медицинская академия

Введение. Ранее было установлено [1-3,5,6,8-11], что невысокие (1:10, 1:50, 1:100) разведения сыворотки крови человека повышают сократительную активность (СА) продольных полосок рога матки небеременных крыс. Подобный эффект оказывают также 10-, 50- и 100-кратные разведения мочи человека [2,10,12]. В то же время, ликвор, слюна и околоплодные воды не проявляют подобной активности [1,2,8]. Утеростимулирующий эффект сыворотки крови и мочи принято объяснять [10-12] наличием эндогенного утеростимулятора. Согласно [9,10], эндогенный утеростимулятор представляет собой водорастворимый и неустойчивый к кипячению фактор, который, возможно, является смесью олигопептидов с массой в пределах 800-2000 Д. Предполагается [8,9], что механизм действия эндогенного утеростимулятора связан с его способностью повышать кальциевую проницаемость миоцитов, поэтому он может участвовать в регуляции СА гладких мышц. Действительно, показано [5], что 10- и 50-кратные разведения сыворотки крови человека повышают СА изолированного миометрия беременных и рожаящих женщин. Таким образом, вопрос о роли эндогенного утеростимулятора при беременности и родовой деятельности имеет практическую направленность.

Исследования [1,2,4-6,8-11] также показали, что высокие (1:10³, 1:10⁴, 1:10⁶ и выше) разведения сыворотки крови, ликвора, слюны и мочи человека угнетают СА продольных полосок рога матки небеременных крыс, т.е. оказывают утероингибирующий эффект, который, как отмечено [2,3,10-12], во многих случаях снижается при блокаде β -адренорецепторов (β -АР) обзиданом. В связи с этим считается [1-3,5,9,10], что утероингибирующий эффект высоких разведений обусловлен эндогенным утероингибитором, основу которого составляют эндогенные агонисты β -АР (норадреналин, адреналин, эндогенный β -адреномиметик), которые связаны белками сыворотки крови, а их содержание в крови косвенно отражает активность симпатической системы и мозгового слоя надпочечников. Согласно [9], связанный утероингибитор устойчив к кипячению и длительному хранению, а его масса не превышает 100-150 Д.

В работах [1,4] были сделаны попытки оценить содержание эндогенного утеростимулятора и эндогенного утероингибитора в сыворотке крови женщин при слабости родовой деятельности (СРД) и угрозе преждевременных родов, а также в сыворотке пуповинной крови (СПК) новорожденных. Оказалось, что при СРД содержание эндогенного утеростимулятора было таким же, как у женщин с неосложненным течением родов, а содержание эндогенного утероингибитора – повышено [1]. У женщин с угрозой преждевременных родов содержание этих двух факторов не отличалось от женщин с неосложненным течением беременности [4]. Согласно [1], содержание эндогенного утеростимулятора в СПК при плановом кесаревом сечении было меньше, чем при экстренном кесаревом сечении или при рождении через естественные родовые пути.

Таким образом, данные литературы указывают на перспективность дальнейшего изучения вопроса о содержании эндогенных утероактивных факторов в системе «мать-плод» при физиологическом и осложненном течении беременности и родов, включая такие акушерские осложнения как СРД, поздний гестоз, анемия и фетоплацентарная недостаточность (ФПН).

Цель данной работы – оценить утероактивные свойства СПК, отражающие уровень эндогенного утеростимулятора и связанного утероингибитора в системе «мать-плод», с учетом состояния матери и характера родовой деятельности.

Методика. Исследована СПК 129 новорожденных, в том числе 37 – от здоровых женщин с неосложненным течением родов (группа 1), 26 – от женщин с СРД (группа 2), 24 – от женщин с поздним гестозом (группа 3), 21 – от женщин с анемией беременных (группа 4) и 21 – от женщин с ФПН без признаков гестоза (группа 5). СПК получали путем центрифугирования (2000 об/мин, 10 мин) пуповинной крови, взятой общепринятым способом в момент рождения (до исследования она хранилась при 4°C в течение 3-30 ч); ее разводили в 10, 50, 100, 500, 1000, 10⁴ и 10⁶ раз раствором Кребса (рН-7,4), содержащим (в мМ): NaCl – 136, KCl – 4,7, CaCl₂ – 2,52, MgCl₂ – 1,2, KH₂PO₄ – 0,6, NaHCO₃ – 4,7, C₆H₁₂O₆ – 11.

Утероактивные свойства СПК исследовали по методу [11,13] на 653 продольных полосках (длиной 8-10 мм, шириной 2-3 мм) рога матки 111 небеременных крыс, взятых в опыт в фазе метаэструса или диэструса, которую определяли по картине влагиалищного мазка. Регистрацию СА полосок проводили на 6-канальном «Миоцитографе» при 38°C и скорости перфузии раствора Кребса 0,7 мл/мин. Воздействия соответствующих разведений СПК (по 10 мин; на одной полоске по два разведения) осуществляли после установления у полосок стабильной СА. По механограммам (рис. 1) оценивали частоту генерации спонтанных сокращений (по числу за 10 мин), их амплитуду (мН) и суммарную СА, т.е. сумму фазных сокращений за 10 мин (мН/10 мин), а также рассчитывали их абсолютные и относительные (в % к исходному уровню) изменения под влиянием СПК. На основе визуально-логического анализа механограмм оценивали также вероятность проявления утеростимулирующего (рис. 2) или утероингибирующего эффектов СПК. Все результаты исследования подвергнуты статистической обработке. Различия между показателями оценивали по критерию Стьюдента и считали их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Установлено, что все исследованные полоски миометрия обладают стабильной спонтанной СА. В среднем, на 10-минутном интервале полоски генерировали $10,49 \pm 0,17$ сокращений, амплитуда которых достигала $9,33 \pm 0,92$ мН; суммарная СА составила $96,46 \pm 8,37$ мН/10 мин.

Утероактивные свойства сыворотки пуповинной крови проявлялись в изменении параметров спонтанной СА и исходного тонуса (рис. 1). Направленность и интенсивность этих изменений зависели, главным образом, от степени разведения сыворотки крови, а также от состояния матери и плода и характера родовой деятельности: СПК-1:10⁶ и СПК-1:10⁴ снижали спонтанную СА, т.е. проявляли утероингибирующее действие (это особенно характерно для СПК женщин с СРД и с анемией), СПК-1:10³ не изменяли ее, а СПК-1:500, СПК-1:100, СПК-1:50 и СПК-1:10 повышали спонтанную СА, т.е. оказывали утеростимулирующее действие (у женщин с ФПН этот эффект был особенно выражен, а у женщин с поздним гестозом, анемией или СРД – наоборот, слабее, чем у женщин с неосложненным течением беременности и родовой деятельностью). Рассмотрим более подробно эти данные.

СПК-1:10⁶, СПК-1:10⁴ и СПК-1:10³ либо не влияли на СА полосок, либо угнетали ее, т.е. оказывали утероингибирующий эффект (рис. 1А). Этот эффект наблюдался в группах 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно в 37,0%, 40,9%, 42,9%, 50,0% и 40,0% опытов (СПК-1:10⁶), в 18,5%, 36,4%, 23,8%, 35,0% и 25,0% опытов (СПК-1:10⁴) и в 14,8%, 31,8%, 19,1%, 35,0% и 10,0% опытов. (СПК-1:10³). Несмотря на то, что межгрупповые различия носят недостоверный характер, эти результаты демонстрируют тенденцию: в группах 2 и 4 (т.е. при СРД или при анемии) утероингибирующий эффект наблюдался чаще, чем в группах 1, 3 и 5.

Количественный анализ показал, что СПК-1:10⁶ во всех пяти группах достоверно снижали частоту сокращений (на 9-23% исходного уровня) и суммарную СА (на 19-28%; рис. 3А). В частности, в группах 1, 2, 3, 4 и 5 частота сокращений снижалась соответственно до $82,0 \pm 5,6\%$, $77,5 \pm 5,4\%$, $86,6 \pm 6,0\%$, $91,7 \pm 6,8\%$ и $76,7 \pm 5,4\%$ от фонового уровня, а суммарная СА – соответственно до $78,6 \pm 5,3\%$, $81,8 \pm 6,6\%$, $78,6 \pm 5,8\%$, $74,1 \pm 6,2\%$ и $72,5 \pm 6,3\%$ от фонового уровня (в обоих случаях межгрупповые различия недостоверны, $p > 0,05$). Снижение амплитуды сокращений (на 2-9%), как правило, носило недостоверный характер, за исключением группы 4, где это снижение (на 15%, т.е. до $85,0 \pm 6,0\%$ от фонового уровня) было достоверным. Таким образом, проявление утероингибирующего эффекта СПК-1:10⁶ в группах 2, 3 и 5 не отличалось существенно от подобного эффекта СПК в группе 1, а в группе 4 он был более выражен, чем в группе 1.

СПК-1:10⁴ во всех пяти группах достоверно снижали (на 11-28% от фонового уровня) частоту сокращений (соответственно до $78,4 \pm 5,3\%$, $72,2 \pm 6,1\%$, $80,7 \pm 5,8\%$, $89,1 \pm 4,9\%$ и $77,9 \pm 3,7\%$; различия между группами 2 и 4 достоверны, $p_{2-4} < 0,05$), а в группах 1, 2 и 5 – достоверно снижали (на 12-28%) суммарную СА (соответственно до $78,4 \pm 5,8\%$, $72,4 \pm 6,3\%$ и $76,6 \pm 6,8\%$; межгрупповые различия недостоверны, $p > 0,05$). Изменение амплитуды сокращений под влиянием этих разведений СПК носило недостоверный характер. В целом группы 2-5 по проявлению утероингибирующего эффекта не отличались от группы 1.

СПК-1:10³ во всех пяти группах не вызывали достоверных изменений параметров СА (рис. 3Б).

В целом, представленные данные указывают на наличие в СПК связанного утероингибитора (комплекса эндогенных агонистов β -АР, которые десорбируются при разведении СПК). Его содержание повышено при СРД и анемии в сравнении с неосложненной беременностью и родами.

СПК-1:500 оказывали утеростимулирующий эффект в 27,3-57,1% опытов (рис. 2; $p_{2-3} < 0,05$). Количественный анализ механограмм показал, что СПК-1:500 достоверно ($p < 0,05$) повышали амплитуду сокращений (на 15-21% от исходного уровня) в группах 1, 2, 3 и 5, а также суммарную СА (на 25%) в группе 5; изменения частоты сокращений во всех группах носили недостоверный характер ($p > 0,05$). Например, в группе 1 частота сокращений достигала $93,9 \pm 4,9\%$, от фонового уровня, амплитуда сокращений – $115,4 \pm 7,3\%$, а суммарная СА – $100,5 \pm 6,0\%$. В целом, исследования выявили тенденцию, свидетельствующую о том, что утеростимулирующая активность СПК-1:500 в группе 5 (при ФПН) выше, а в группе 2 (при СРД) она ниже, чем в остальных группах.

СПК-1:100 повышали спонтанную СА полосок во всех группах 55,0-81,5% опытов (рис. 2; межгрупповые различия недостоверны; $p > 0,05$), в том числе они увеличивали частоту сокращений (на 12-40% от исходного уровня; достоверно в группах 1, 4 и 5), их амплитуду (на 12-41%; достоверно в группах 1, 3, 4 и 5) и суммарную СА (на 36-110%; достоверно во всех группах; рис. 3В). Так, например, в группе 1 частота сокращений достигала $140,6 \pm 9,1\%$ от фонового уровня, амплитуда сокращений – $119,4 \pm 7,6\%$, а суммарная СА – $163,2 \pm 11,8\%$. Показано, что максимальное повышение амплитуды и суммарной СА характерно для группы 5, хотя ее различия с группами 1-4 носят недостоверный характер. Минимальное повышение частоты сокращений отмечено для группы 3 ($p_{3-1} < 0,05$). В целом, эти данные позволяют утверждать, что в сравнении с группой 1 (неосложненное течение беременности и родов) утеростимулирующая активность СПК снижена в группе 3 (при позднем гестозе) и повышена в группе 5 (при ФПН).

СПК-1:50 во всех группах проявляли утеростимулирующий эффект в 65,0-90,0% опытов (рис. 2; межгрупповые различия недостоверны, $p > 0,05$). При этом достоверно ($p < 0,05$) возрастала частота сокращений (на 30-56% от исходного уровня), их амплитуда (на 13-25%) и суммарная СА (на 57-108%). Так, в группе 1 частота сокращений достигала $147,5 \pm 9,5\%$ от фонового уровня, амплитуда сокращений – $113,3 \pm 6,4\%$, а суммарная СА – $168,7 \pm 18,4\%$. Хотя достоверных межгрупповых различий не выявлено, но отмечена тенденция, свидетельствующая о том, что утеростимулирующий эффект СПК-1:50 в группе 5 (т.е. при ФПН) выражен сильнее, чем в остальных группах.

СПК-1:10 (рис., 1Б) во всех группах проявляли утеростимулирующий эффект в 70,0-100,0% опытов (рис. 2; $p_{2-1,5} < 0,05$). Во всех группах эти разведения достоверно ($p < 0,05$) повышали частоту спонтанных сокращений (на 46-73% от исходного уровня) и суммарную СА (на 64-109%; рис. 3Г). Достоверное повышение амплитуды сокращений под влиянием СПК-1:10 (на 19-33%) отмечено в группах 2, 3, 4 и 5. Для примера: в группе 1 при действии СПК-1:10 частота сокращений достигала $171,9 \pm 12,3\%$ от фонового уровня, амплитуда сокращений – $98,1 \pm 4,8\%$, а суммарная СА – $164,2 \pm 13,9\%$.

В целом, количественный анализ механограмм выявил тенденцию, свидетельствующую о том, что в группе 5 утеростимулирующая активность СПК-1:500 и СПК-1:100 (судя по инотропному и суммарному эффекту), а также СПК-1:50 (судя по суммарному эффекту) была выше, чем в группах 1, 2, 3 и 4. С другой стороны, в группах 2, 3 и 4 утеростимулирующая активность СПК-1:500 и СПК-1:100 была ниже, чем в группах 1 и 5.

Сравнение вероятности проявления утеростимулирующего эффекта СПК-1:10, СПК-1:50 и СПК-1:100 показывает, что, как правило, при СПК-1:10 она имеет максимальные значения. Исключение представляет группа 2, в которой СПК-1:10 оказывают этот эффект реже, чем СПК-1:50 (81,8% против 70,0%). Это дает основание предположить, что в СПК-1:10 всех пяти групп содержится фактор, препятствующий действию эндогенного утеростимулятора; его предлагаем называть свободным утероингибитором. Очевидно, что в группе 2 его содержание выше, чем в других группах.

Обсуждение результатов. Таким образом, результаты исследований указывают на то, что подобно сыворотке крови беременных и рожениц, как это ранее было отмечено [1,2,4-6,8,10-12], высокие ($1:10^6$, $1:10^4$) разведения СПК способны оказывать утероингибирующий эффект, обусловленный наличием в крови связанного утероингибитора. Впервые показано, что эта активность, зависит от состояния матери и характера родовой деятельности: при СРД и анемии она выше, чем при неосложненном течении беременности и родов. Подобно [1,2,4-6,8,10-12], полагаем, что связанный утероингибитор представляет собой комплекс эндогенных агонистов β -АР, десорбированных в процессе разведения сыворотки с содержащихся в ней белков. Очевидно, что уровень связанного утероингибитора отражает активность симпатической системы и мозгового слоя надпочечников. Чем она выше, тем выше содержание связанного утероингибитора. Подобная ситуация, по нашему мнению, возникает при СРД, для которой, согласно [7], характерно развитие стресса. Кроме того, утероингибирующая активность больших разведений СПК отражает и долю агонистов β -АР, которые помимо эритроцитов связываются белками сыворотки крови. Поэтому с уменьшением числа эритроцитов в крови должна повышаться доля этой фракции агонистов β -АР. Полагаем, что подобная ситуация возникает при анемии беременных. Таким образом, представленные данные позволяют считать, что утероингибирующая активность высоких разведений СПК является индикатором стрессового состояния, но при условии, что содержание эритроцитов находится в пределах нормы.

В работе установлено, что СПК-1:500, СПК-1:100, СПК-1:50 и СПК-1:10 оказывают утеростимулирующее действие, которое, согласно [1,2,4-6,8,10-12], объясняется наличием эндогенного утеростимулятора. Таким образом, подтверждены данные [1,2,4-6,8,10-12] о способности сыворотки крови оказывать утеростимулирующий эффект, интенсивность и вероятность проявления которого по мере разведения сыворотки снижается. В то же время впервые установлено, что утеростимулирующая активность СПК зависит от состояния матери и характера родовой деятельности: в сравнении с неосложненным течением беременности и родов она снижена при СРД, анемии и позднем гестозе и повышена при ФПН.

Полагаем (подобно [9]), что эндогенный утеростимулятор – это постоянно содержащийся в крови фактор, способный повышать СА гладких мышц (в том числе матки) за счет увеличения внутриклеточного содержания свободных ионов Ca^{2+} в миоцитах (рост кальциевой проницаемости?)

угнетение работы кальциевого насоса?) или в результате активации киназы легких цепей миозина. Разделяя представление [9] об олигопептидной природе эндогенного утеростимулятора, мы предполагаем, что он может быть одним из белков системы комплемента, при контакте которого с миоцитами возрастает кальциевая проницаемость этих клеток. Возможно, именно вследствие истощения системы комплемента при позднем гестозе имеет место более низкая утеростимулирующая активность СПК.

При сравнительном анализе утероактивных свойств СПК-1:100, СПК-1:50 и СПК-1:10 впервые получены сведения о наличии в СПК (следовательно, в системе «мать-плод») свободного утероингибитора, содержание которого в сравнении с неосложненным течением беременности и родов повышено при СРД. Полагаем, что свободный утероингибитор отличается по своей природе (это не агонист β -АР) и физиологической роли от связанного утероингибитора. Наиболее вероятно, что этот фактор препятствует действию эндогенного утеростимулятора (за счет уменьшения кальциевой проницаемости миоцитов матки, активации их кальциевых насосов или ингибирования киназы легких цепей миозина) и тем самым участвует в торможении сократительной деятельности матки. Несомненно, что дальнейшее изучение вопроса о природе, месте продукции и механизмах действия свободного утероингибитора (как и эндогенного утеростимулятора) позволит глубже понять механизмы регуляции сократительной деятельности матки, а также причастность к формированию акушерских осложнений.

В этом аспекте является важным сопоставление длительности родов и содержания утероактивных факторов в системе «мать-плод» в период родовой деятельности (при учете характера родовой деятельности и наличия осложнений беременности). Клинический анализ показывает, что исследуемые группы отличались между собой по общей длительности родов. В группах 1, 2, 3, 4, и 5 она составила соответственно $551,9 \pm 24,9$; $775,1 \pm 38,4$; $429,1 \pm 20,9$; $376,4 \pm 24,5$ и $514,3 \pm 37,2$ мин ($p_{1-2,3,4} < 0,05$; $p_{2-3,4,5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$).

Согласно нашим данным, при затяжном течении родов (при СРД), снижено содержание эндогенного утеростимулятора и повышено содержание свободного утероингибитора. Такое сочетание, по нашему мнению, способствует торможению сократительной деятельности матки, что приводит к развитию СРД. Таким образом, особенности содержания утероактивных факторов при СРД косвенно указывают на их участие в регуляции сократительной деятельности матки и причастность к патогенезу СРД. Кроме того, в работе установлено, что при СРД повышен уровень связанного утероингибитора. Это можно расценивать как отражение стрессовой ситуации, возникающей при СРД.

Согласно полученным данным, при позднем гестозе снижено содержание эндогенного утеростимулятора, в то время как содержание свободного утероингибитора было таким же, как при неосложненном течении родов. С учетом того, что длительность родов у женщин при позднем гестозе была не больше (и даже достоверно меньше), чем при неосложненной беременности, представленные результаты позволяют заключить, что пониженное содержание эндогенного утеростимулятора при нормальном содержании свободного утероингибитора не приводит к пролонгированию родов. Это означает, что эндогенный утеростимулятор не является ведущим фактором, определяющим характер родовой деятельности. Наши исследования показали также, что при позднем гестозе содержание связанного утероингибитора в СПК было таким же, как при неосложненной беременности. Это означает, что при позднем гестозе незатяжные роды протекают без признаков выраженного стресса.

При анемии, как отмечено выше, роды протекали достоверно быстрее, чем при неосложненной беременности. При этом содержание эндогенного утеростимулятора было снижено, а содержание свободного утероингибитора оставалось таким же, как при неосложненной беременности. Это подтверждает вывод о том, что пониженное содержание эндогенного утеростимулятора при нормальном содержании свободного утероингибитора не приводит к пролонгированию родов и, следовательно, эндогенный утеростимулятор не является ведущим фактором, определяющим характер родовой деятельности. Повышенное содержание связанного утероингибитора при анемии, по нашему мнению, не говорит о наличии стресса. Скорее всего, такая ситуация является следствием низкого уровня эритроцитов, способных связывать агонисты β -АР, в силу чего белки крови дополнительно связывают эти агонисты и освобождаются от них в процессе разведения СПК. Это позволяет утверждать, что во время родов у женщин с анемией имеет место такая же активация симпатической системы и мозгового слоя надпочечников, как и у женщин с неосложненной беременностью.

При ФПН, как отмечено выше, роды протекали с такой же скоростью, как и у женщин с неосложненным течением беременности. В то же время, согласно нашим данным, содержание эндогенного утеростимулятора при ФПН было повышено, а содержание свободного утероингибитора было таким же, как при неосложненном течении беременности. Следовательно, повышенное содержание эндогенного утеростимулятора (при нормальном содержании свободного утероингибитора) не приводит к ускорению родовой деятельности. Это также подтверждает вывод о том, что эндогенный утеростимулятор не является ведущим фактором, определяющим характер родовой деятельности. Учитывая данные о том, что при ФПН уровень связанного утероингибитора такой же, как при неосложненном течении беременности, полагаем, что у женщин при ФПН во время родов не происходит выраженной активации симпатической системы и мозгового слоя надпочечников.

Таким образом, сопоставление скорости родового процесса и содержания утероактивных факторов в СПК позволяет утверждать, что низкое содержание в системе «мать-плод» эндогенного утеростимулятора может привести к пролонгированию родовой деятельности, но при условии высокого содержания свободного утероингибитора. При нормальном содержании свободного утероингибитора сниженное или повышенное содержание эндогенного утеростимулятора не отражается существенно на длительности родов. Следовательно, эндогенный утеростимулятор не является ведущим фактором регуляции сократительной деятельности матки.

В целом можно заключить, что вопрос о роли эндогенных утероактивных факторов в регуляции сократительной деятельности матки и их причастности к патогенезу акушерских осложнений требует дальнейшего исследования.

Выводы:

1. 10^6 - и 10^4 -кратные разведения сыворотки пуповинной крови (СПК) проявляют утероингибирующую активность, которая обусловлена наличием в ней связанного утероингибитора (агонистов β -адренорецепторов, десорбируемых с белков сыворотки при ее разведении). Эта активность служит индикатором стрессового состояния (но при условии, что содержание эритроцитов находится в пределах нормы). В сравнении с неосложненным течением беременности и родов при слабости родовой деятельности (СРД) и анемии содержание связанного утероингибитора повышено.

2. 500-, 100-, 50- и 10-кратные разведения СПК обладают утеростимулирующей активностью, обусловленной наличием в крови эндогенного утеростимулятора. Его содержание в системе «мать-плод» повышено при фетоплацентарной недостаточности и снижено при СРД, позднем гестозе и анемии.

3. 10-, 50- и 100-кратные разведения СПК содержат свободный утероингибитор, препятствующий действию эндогенного утеростимулятора. Его содержание повышено при СРД.

4. Сопоставление скорости родового процесса и содержания утероактивных факторов в СПК позволяет заключить, что эндогенный утеростимулятор и свободный утероингибитор принимают участие (но не ведущее) в регуляции сократительной деятельности матки. Пониженное содержание эндогенного утеростимулятора на фоне повышенного содержания свободного утероингибитора может быть одной из причин формирования СРД.

Список литературы.

1. Братухина С.В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 22 с.
2. Джергения С.Л., Циркин В.И., Дворянский С.А. Гуморальные компоненты системы регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин // Адренергический механизм как компонент системы регуляции сократительной деятельности матки при беременности и в родах: Сб. науч. тр. – Киров, КГМА, 2001. – С. 20-23.
3. Морозова М.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Возможный механизм и роль «физиологической десимпатизации» миометрия человека и животных на разных этапах репродуктивного процесса // Там же. – С. 57-61.
4. Осокина А.А., Дворянский С.А., Циркин В.И. Клинико-лабораторная характеристика β -адренергического механизма при угрозе преждевременных родов // Там же. – С. 42-48.
5. Помаскин И.Н. Клинико-экспериментальная характеристика β -адренорецепторного ингибирующего механизма у беременных и рожениц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1990. – 19 с.
6. Помаскин И.Н. Медведев Б.И., Циркин В.И., Захаров В.В. Эндогенный β -адреномиметик как компонент β -адренорецепторного ингибирующего механизма // Акуш. и гинекол. – 1989. – № 6. – С. 23-27.
7. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
8. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А. Физиологическая характеристика эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов и других компонентов β -адренорецепторного ингибирующего механизма // Адренергический механизм как компонент системы регуляции сократительной деятельности матки при беременности и в родах: Сб. науч. тр. – Киров, КГМА, 2001. – С. 28-33.
9. Туманова Т.В. Изучение природы эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов и других факторов, регулирующих сократимость и адренореактивность гладкой мускулатуры. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1998. – 17 с.
10. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). – Киров, 1997. – 270 с.
11. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л. и др. β -адреномиметический эффект сыворотки крови человека и животных // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 3. – С. 88-96.
12. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л. и др. β -адреномиметические и β -адреномодулирующие свойства мочи человека // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 5. – С. 1-9.
13. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Докл. РАН. – 1997. – Т. 352, № 1. – С. 124-126.

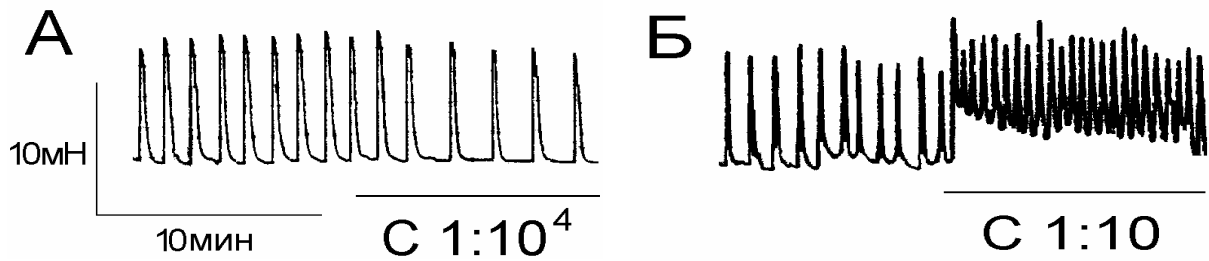


Рис. 1. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие утероингибирующий (панель А) и утеростимулирующий (панель Б) эффекты сыворотки пуповинной крови. Горизонтальная линия под механограммой указывает на момент воздействия сыворотки пуповинной крови, разведенной в 10^4 (С 1:10⁴) или 10 (С 1:10) раз. Калибровка – 10 мН, 10 мин.

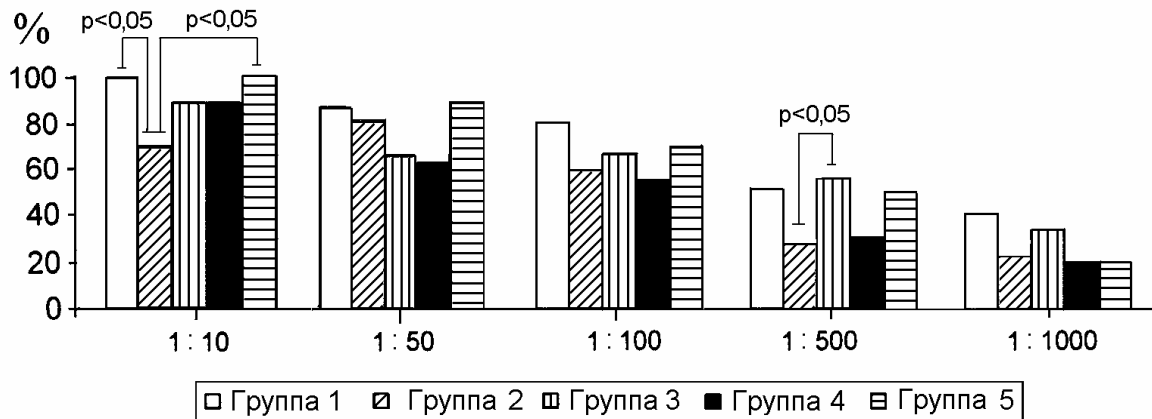


Рис. 2. Процент опытов, в которых наблюдается утеростимулирующий эффект 10-, 50-, 100-, 500- и 1000-кратных разведений сыворотки пуповинной крови новорожденных групп 1 (неосложненное течение беременности и родов), 2 (слабость родовой деятельности), 3 (поздний гестоз), 4 (анемия беременных) и 5 (фетоплацентарная недостаточность).

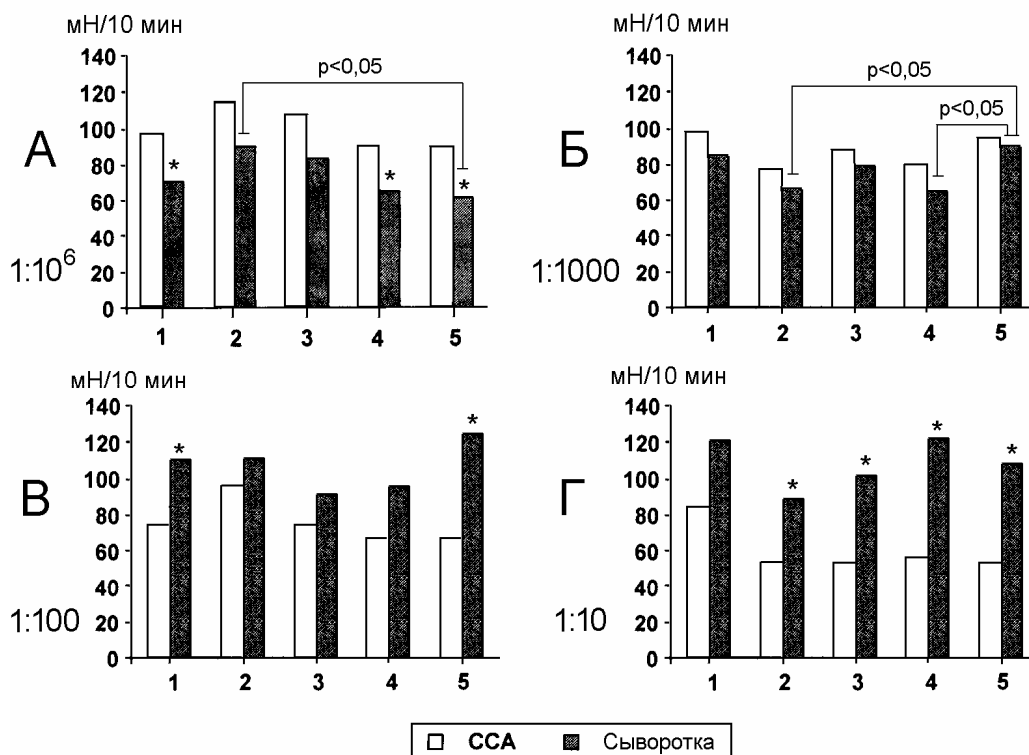


Рис. 3. Суммарная сократительная активность (в мН/10мин) продольных полосок рога матки небеременных крыс – спонтанная (ССА) и при действии 10⁶- (панель А), 1000- (Б), 100- (В) и 10-кратных (Г) разведений сыворотки пуповинной крови новорожденных групп 1, 2, 3, 4 и 5. * – различия суммарной активности при воздействии сыворотки со спонтанной сократительной активностью достоверны ($p < 0,05$).

Summary

Umbilical blood serum contains endogenous uteroactive factors

M.L. Sazanova, V.I. Tsirkin, S.A. Dvoryansky

Vyatka State Humanitarian University, Kirov State Medical Academy

The influence of umbilical blood serum (UBS) from 129 newborns on contractive activity of 653 longitudinal myometrium strips of 111 nonpregnant rats was studied. There was established that UBS contains three uteroactive factors: 1) combined uteroinhibitory factor (adrenergic receptor agonists sorbate by serum proteins), 2) free uteroinhibitory factor and 3) endogenous uterostimulator. Combined uteroinhibitory factor content was increased in powerless labor and anemia of pregnant women, free uteroinhibitory factor content was increased in powerless labor, endogenous uterostimulator content was increased in fetoplacental deficiency and was decreased in powerless labor, late gestosis and anemia. The question about these factors importance in uterine contractive activity and forming of obstetrical pathology is discussed.

Свешников А.Г., Поспелов В.М., Чистяков С.В., Миронов С.В.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 411, 468а и РС-24, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИГИПОКСАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ, НА СОДЕРЖАНИЕ 11-ОКС У ОТРАВЛЕННЫХ КАРБОФОСОМ КРЫС

Кировская государственная медицинская академия

Кафедра военной токсикологии и медицинской защиты ГИУВ МО РФ

Все исследованные стрессорные раздражители (различные варианты иммобилизации, охлаждения, перегревания, плавания, интоксикации и т.д.) вызывают нейрогормональные сдвиги, наиболее постоянной составляющей которых является повышение уровня глюкокортикоидов в крови. Эта реакция выражена в большей или меньшей степени в ответ на все экстремальные воздействия и развивается в течение ближайших минут или часов после применения стрессорного воздействия (4, 5 и др.). Глюкокортикоиды, являясь конечным звеном в активации гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы (ГТКАС), участвуют в регуляции активности этой системы по принципу обратной связи (6). В условиях интенсивного пролонгированного воздействия экстремальных факторов происходит истощение адаптационных резервов (7), фаза активации ГТКАС сменяется фазой истощения

и содержание кортикостероидов в крови с высоких значений падает ниже контрольного уровня (1, 2 и др.). Эти явления наблюдаются и при отравлениях фосфорорганическими соединениями. Целью работы явилось изучение изменений в ГГКАС после интоксикаций антихолинэстеразными веществами и влиянию на них соединений, обладающих антигипоксантами свойствами, которые ускоряют восстановление физической выносливости после данных отравлений. Для суждения о глюкокортикоидной функции надпочечников обычно определяют содержание в крови 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) или 11-оксикортикостероидов (11-ОКС).

В настоящем исследовании функциональное состояние ГГКАС оценивали по содержанию в плазме крови 11-ОКС. Все показатели опытных групп сравнивали с содержанием гормонов в соответствующий срок наблюдения у контрольных животных.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220г. Определение содержания 11-ОКС в плазме крови проводилось по методике, разработанной Ю.А. Панковым и И.Я. Усватовой (3). Исследования проведены на 8 группах животных: 1) интактные крысы; 2) 411 (15 мг/кг); 3) 468а (15 мг/кг); 4) РС-24 (15 мг/кг); 5) карбофос (1,0 ЛД₅₀); 6) карбофос (1,0 ЛД₅₀) + 411 (15 мг/кг); 7) карбофос (1,0 ЛД₅₀) + 468а (15 мг/кг); 8) карбофос (1,0 ЛД₅₀) + РС-24 (15 мг/кг).

Во всех сериях экспериментов исследуемые препараты вводили спустя 2 часа после отравления и в зависимости от опыта однократно или ежедневно в течение недели. Часть крыс каждой группы декапитировали через 6 часов, а также через 7 и 21 сутки после начала лечения исследуемыми препаратами для определения содержания 11-ОКС в плазме крови.

Результаты и их обсуждение

Полученные материалы представлены в таблице 1. В контрольной группе, получавшей внутрибрюшинно растворитель, содержание 11-ОКС за весь период наблюдения существенно не изменялось. Как однократные, так и многократные (1 раз в сутки в течение 7 дней) введения соединений 411, 468а или РС-24 не влияли на содержание 11-ОКС. Острое отравление карбофосом (1,0 ЛД₅₀) сопровождалось повышением концентрации 11-ОКС в плазме крови крыс через 6 часов на 103,7% ($P < 0,05$) соответственно, через семь суток наблюдалась фаза истощения ГГКАС, характеризующаяся падением уровня изучавшегося показателя на 30,4% ($P < 0,05$), а спустя 21 день – на 51,6%. Исследуемые препараты оказывали выраженное положительное модулирующее действие на функциональную активность ГГКАС, нарушенную карбофосом. Уже через шесть часов после введения выражено корригировали уровень глюкокортикоидов, понижая концентрацию 11-ОКС в плазме (411 – на 56,6%, 468а – на 48,9%, РС-24 – на 49,9%) в сравнении с показателями группы крыс отравленных антихолинэстеразным веществом.

При курсовом введении исследуемые соединения эффективно корригировали фазу истощения ГГКАС, повышая уровень 11-ОКС спустя 7 и 21 сутки после отравления (411 – на 38,1% и 39,6%, 468а – на 38,5% и 33,5%, РС-24 – на 42,8% и 45,3% соответственно в сравнении с группой без лечения) до цифр интактных животных.

Таким образом, интоксикация карбофосом вызывает в периоде реабилитации явления гормонального дисбаланса, приводящее к нарушениям физиологических и биохимических процессов в организме, которые влекут за собой длительное нарушение физической выносливости. Химические соединения, обладающие антигипоксантами действием (411, 468а и РС-24), примененные с лечебной целью, устраняют явления нарушений ГГКАС, что является одним из аспектов механизма их реабилитационного эффекта.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что исследуемые препараты выражено модулируют функциональную активность ГГКАС и способствуют повышению адаптивных способностей организма, что соответственно приводит к ускорению восстановления физической работоспособности после острых интоксикаций фосфорорганическими соединениями.

Таблица 1

Влияние соединений 411, 468а и РС-24 на содержание 11-ОКС в плазме крови отравленных карбофосом (1,0 ЛД₅₀) крыс

п/п	Группа животных	Содержание 11-ОКС (мкг/л) в плазме крови спустя ... после введения исследуемых препаратов		
		6 часов	7 суток	21 сутки
1.	Контроль	219,7±31,4 100%	273±29,5 100%	287±33 100%
2.	411	210,7±37,5 95,9%	244±37 89,4%	239±49 83,3%
3.	468а	224,5±49 102,2%	269,5±43 98,7%	235±37,3 81,9%
4.	РС-24	231±35,4 105,1%	294±56 107,1%	311±45 108,4%
5.	Карбофос	447,5±41,7* 203,7%	190±24,7* 69,6%	139±36* 48,4%
6.	Карбофос + 411	310±23,5* 141,1%	294±28* 107,7%	264±27 98%
7.	Карбофос + 468а	340±31* 154,8%	295±29 108,1%	235±36 81,9%
8.	Карбофос + РС-24	338±36* 153,8%	307±34 112,4%	269±41 93,7%

Примечание: 1. В каждой группе было по 8 животных.

2. * – обозначено различие между показателями контрольной и опытной групп (P<0,05).

Литература:

1. Виру А.А. О динамике адренкортикальной активности при воздействии стрессора. // Стресс и его патогенетические механизмы. – Кишнев. – Штичну. – 1979. – С. 254-255.
2. Држевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. // М. – Высшая школа. – 1994. – 256с.
3. Кириллов О.И. Стрессовая гипертрофия надпочечников. – М. – Наука. – 1994. – 176с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М. – Наука – 1981. – 280с.
5. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических поражений сердца. // М. – Медицина. – 1984. – 272с.
6. Хайдарлиу С.Х. Функциональная биохимия адаптации. – Кишнев. – Штиинца. – 1984. – 272с.
7. Selye H. Stress. – Montreal. – 1950.

Summary

Influence of 411, 468a and Dn-24 having antihypoxant properties on the content of 11-OXS in rats poisoned with carbophos

Sveshnikov A.G., Pospelov V.M., Mironov S.V., Chistjakov S.V.

Medical application of 411, 468a and Dn-24 compounds having antihypoxant properties effectively normalizes the phenomena of disturbance of the hypothalamo-hypophyso-corticoadrenal system, caused by a sharp intoxication with carbophos.

Свешников А.Г., Поспелов В.М., Чистяков С.В., Миронов С.В.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗИНОИДОЛА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Кировская государственная медицинская академия

Кафедра военной токсикологии и медицинской защиты ГИУВ МО РФ

В России используется более 100 индивидуальных пестицидов при объеме их потребления до 100000 т в год, из которых половина относится к первому и второму классу опасности. Значительное количество из них составляют фосфорорганические соединения (ФОС). Случайные отравления, возможные террористические акты, а также аварии на производстве, сопровождающиеся массовыми поражениями людей, остаются реальной угрозой (3,5 и др.) В последние годы большие острыми отравлениями ФОС составляют 5-10% от общего числа, поступающих в специализированные токсикологические центры (4 и др.). Традиционная лекарственная терапия, сохраняя жизнь

пострадавшим при тяжелых отравлениях антихолинэстеразными веществами, не препятствует развитию у них длительных нарушений работоспособности в реабилитационном и более позднем периодах и часто приводит к инвалидизации (1,4 И др.).

Исходя из вышеизложенного, поиск и разработка средств фармакологической коррекции постинтоксикационных нарушений функционального состояния организма при отравлениях ФОС является актуальной проблемой экспериментальной токсикологии и фармакологии экстремальных состояний.

Целью исследования явилось изыскание новых химических соединений в ряду производных триазиноидола на восстановление физической выносливости (ФВ) после тяжелых интоксикаций некоторыми ФОС.

Материалы и методы

В исследованиях были использованы производные 1,2,4-триазино-[5,6-в]-индола (407,451,463,464,465,467, 468, 468а, 475,476) и 1,2,4-триазино-[6,5-в]индола (411,428,483). Препаратом сравнения был пирацетам.

Скрининговые исследования проведены на белых беспородных мышах –самцах массой 18-20г. Мышей отравляли внутримышечным введением армина или фосфакола в дозах 0,9 ЛД₅₀. При интоксикации ФОС погибало 20-30% животных. Выжившим мышам из опытных групп через два часа после отравления однократно внутрибрюшинно вводили один из исследуемых препаратов в дозах 5, 15, 25, и 50мг/кг или пирацетам (50, 100 или 200мг/кг), а контрольным животным – равный объем растворителя (дистиллированная вода с твин-80). Спустя 24 или 48 часов после инъекции препарата каждое животное помещали в отдельный бассейн из оргстекла (10х10х60 см), погруженный в воду с температурой 25-26°С. Груз отягощения составлял 5% от массы тела.

Наиболее активные препараты в дозе 15мг/кг были изучены в опытах на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220г. В исследованиях использовали методику бега животных на третбане до полного утомления (2,6 и др.). Крыс предварительно тренировали на третбане (по 5 минут ежедневно при скорости движения ленты 15м/мин) в течение трех суток. На четвертый день животные бегали до полного утомления при скорости движения ленты 45м/мин. Данную продолжительность бега принимали за исходный фон (100%), с которым сравнивали все последующие результаты опытов. На пятые сутки после бега до отказа крыс отравляли внутривенным введением карбофоса или трихлорметафоса, Антихолинэстеразные вещества вводили в дозе 0,9 ЛД₅₀. Состояние физической выносливости у крыс определяли спустя 7, 14, 21, 28, 35 суток после отравления. Пробежку, в которой животное достигало или превосходило исходный фон считали полным восстановлением. Спустя семь суток с целью контроля все крысы совершали еще одну пробежку.

Результаты исследований и их обслуживание

Антихолинэстеразные вещества вводили в дозе 0,9 ЛД₅₀ вызывали значительное снижение ФВ отравленных животных. Через 1 сутки после интоксикации фосфаколом продолжительность плавания была в 2,64 раза, а армином – в 3,15 раза меньше, чем у интактных мышей. Через два дня у отравленных животных отмечалось некоторое восстановление ФВ, но она была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Так, при отравлении фосфаколом или армином она составила соответственно 46,9% и 47,9% от продолжительности плавания здоровых животных.

Следовательно, острое отравление мышей антихолинэстеразными веществами приводит к выраженному снижению ФВ.

Изучение эффективности 11 химических соединений в ряду 1,2,4- триазино - [5,6-в] индола показало, что 10 из них обладают способностью ускорять восстановление ФВ при отравлениях обоими ФОС. Исключением был препарат 466, эффективность которого была незначительной. Исследуемые вещества в порядке убывающей активности распределились в следующий ряд 468а, 464, 451, 476, 475, 463, 468, 467, 407, 466.

Большой интерес представляет группа соединений из производных 1,2,4-триазино-[6,5-в]индола. Все три исследуемых препарата в дозе 25и 50мг/кг проявили высокую способность сокращать период реституции ФВ после отравлений как фосфаколом, так и армином.

Соединения 411 и 483, равно как и 468а, в изучавшиеся сроки практически восстановили продолжительность плавания отравленных мышей до цифр интактных животных. Их эффективность превосходила таковую всех остальных изучавших препаратов и пирацетама.

Таким образом, на основании анализа скрининговых исследований были определены наиболее активные соединения, которые были изучены более подробно в опытах на крысах.

Как видно из табл.№1, у интактных крыс на протяжении 21 суток эксперимента наблюдались некоторые увеличение продолжительности бега, что, по-видимому, обусловлено тренировкой, а также зависит от продолжительности тренировочного периода до начала эксперимента. В последующие дни опыта время бега в третбане стабилизировалось и превосходило исходные значения на 8-25%.

Отравление животных карбофосом (0,9 ЛД₅₀) приводило к значительному снижению физической выносливости. Через 7 суток после интоксикации отмечалось наиболее выраженное падение

физической ФР. Затем она начинает постепенно повышаться. После восстановления ФВ у некоторых животных (10%) контрольной группы отмечалось начиная с 14 суток после отравления, а у 100% - спустя 35 дней. Примерно такие же нарушения ФР отмечалось и при отравлении трихлорметафосом.

Результаты проведенных исследований о том, что всем исследуемым соединениям, проявившим эффективность в опытах на мышах, присуща реабилитационная активность и в опытах на крысах. В дальнейшем было установлено, что через семь суток после полного восстановления ФВ продолжительность бега животных во всех группах соответствовала исходному фону или даже несколько превосходила его. Анализ экспериментальных данных, приведенным в настоящем сообщении, доказывает возможность существенного ускорения восстановления ФВ организма после тяжелых отравлений антихолинэстеразными веществами при лечебном введении производных триазиноиндола. Изученный химически ряд перспективен в плане дальнейшего синтеза новых веществ и поиска среди них биологически активных соединений, обладающих способностью ускорять период реабилитации после тяжелых отравлений ФОС.

Таблица 1
Влияние лечебного применения 411, 468а, или 483 на скорость восстановления продолжительности бега крыс на третбане после острого отравления карбофосом (0,9 ЛД50) или трихлорметафосом (0,9 ЛД50).

№№ серии	Препарат шифр	Длительность бега крыс на третбане спустя _____ Суток после отравления ФОС 6% к исходной				
		7	14	21	28	35
1	интактные	110±7,3	108±6,9	125±12,2	108±11,3	124±17,3
	Контроль (карбофос)	36,7±7,3	48,3±9,4 (10%)	59,9±10,3 (30%)	91,4±4,5 (90%)	107±17,3 (100%)
	411	66,4±7,4 (30%)*1,2	85,6±4,8 (70%)*1,2	111,8±13,7 (100%)	-	-
	468а	76,9±9 (50%)*1,2	93±4,1 (90%)*2	117,9±16 (100%)*2	-	-
	483	61,6±8,4 (30%)*1,2	77,4±9,3 (60%)*1,2	90,9±11,8 (80%)	113±10,3	-
2	Контроль трихлорме- тафос	31,4±5,7	45,6±5,7	55,6±9,7 (20%)	84,3±8,7 (70%)	112,9±10,1 (100%)
	411	48,9±4,9 *1,2	69,7±7,6 (30%) *1,2	96,7±66 (90%) *1,2	117,5±11,3 (100%) *2	-
	468а	46,5±5,6	71,3±6,9 (30%)*1,2	94,9±8,3 (90%)*1,2	109±14 (100%)*2	-
	483	37,4±7,9	68,7±6,5 (30%)*1,2	89,3±10,1 (80%)	125±12,2 (100%)*2	-

Примечание:

*1- достоверность различий с исходной продолжительностью бега, принятой за 100% (P< 0,05)

*2- достоверность различий с контрольной группой (P< 0,05)

3- в скобках указано количество животных (в %), у которых восстановилась физическая выносливость

4- в каждой группе было по 10 животных.

Литература:

1. Александров Ю.В., Фролов А.С., Кончин А.А.. Нейротоксические эффекты у лиц, перенесших острые интоксикации ФОВ. Тез. Всерос. Науч. конф. «Экология здоровья человека» - Шиханы, - 1998.- С.51
2. Алексеев В.В., Беззычных В.И. Методика определения работоспособности мелких животных. Тр. Харьковского медицинского института. Харьков.-1964.-С.88
3. Зербино Д.Д. Антропогенные химические катастрофы и экологическая патология. Медицина катастроф Матер. Международной конф.-М-1990.-С83.
4. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. Учебник.-2-е издание, перераб. И дополн.-М. Медицина.-1994.-С.256.
5. Саватеев Н.В., Мусийчук Ю.И., Козяков В.П. Врачебная тактика при возможных террористических актах с применением химических веществ. Токсикологический вестник.-2001.-№6.- С.6-12.

6. Costa L. Schwab B., Murphy S.D. Differential alteration of muscarinic receptors during chronic and acute tolerance to organophosphorus insecticides. *Biochem. Pharmacol.* - 1982-Vol31.-p.3407-3413.

Summary

Influence of derivatives of triasinoindol on the recovery of physical efficiency after severe poisoning with phosphoroorganic compounds

Sveshnikov A.G., Pospelov V.M., Mironov S.V., Chistjakov S.V.

Kirov State Medical Academy

It is established that severe poisonings of mice with arminum or phosphocolum, or rats with carbophosum or trichlorinemethaphosum result in long infringement of physical efficiency. The majority of the compounds of 14 derivatives of triasinoindol considerably reduce duration of the rehabilitation period. The presented chemical series are prospective for further studying.

к. б. н. Сизова Е.Н., проф. Циркин В.И., к. м. н. Костяев А.А., проф. Дворянский С.А., к. б. н. Туманова Т.В., к. м. н. Подтетенев А.Д.

РЕАКЦИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ НА ДЕЙСТВИЕ ОЗОНА И СПОСОБНОСТЬ В-АДРЕНОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ПРЕПЯТСТВОВАТЬ ЕГО В-АДРЕНОБЛОКИРУЮЩЕМУ ЭФФЕКТУ

Вятский социально-экономический институт
Кировская государственная медицинская академия
Вятский государственный гуманитарный университет
Кировский НИИ гематологии и переливания крови
Российский Университет Дружбы народов

Введение. Несмотря на постоянно растущий интерес к озонотерапии [2,4], расширение спектра озонопасных профессий [1,4] и рост числа городов-мегаполисов, для которых характерна высокая концентрация озона как поллютанта в атмосферном воздухе [12], до настоящего времени остаются недостаточно изученными такие вопросы, как характер влияния озона на сократительную активность (СА) и адренореактивность гладких мышц и снижение его нежелательных побочных эффектов. Изучение этих вопросов и было целью данной работы.

Методика. Опыты проведены на 197 продольных полосках рога матки 28 небеременных крыс, на 19 полосках миометрии 8 беременных (38-40 нед.) женщин, на 16 циркулярных полосках коронарной артерии 4 свиней и на 21 продольных полосках трахеи 5 коров. Размеры полосок не превышали 6-8 мм в длину и 2-3 мм в ширину. Их СА регистрировали по методу [9] на "Миоцитографе" при 38°C. Стандартный раствор Кребса (рН-7,4), содержал (в мМ) NaCl-136, KCl-4,7, CaCl₂-2,52, MgCl₂-1,2, KH₂PO₄-0,6, NaHCO₃-4,7, C₆H₁₂O₆-11. На его основе готовили озонированный раствор Кребса (ОРК). Для этого стандартный раствор Кребса в течение 20 минут барботировали озон-кислородной смесью (ее получали с помощью медицинского озонатора типа «Озон-М-50») при концентрации в ней озона, равной 5x10⁻³ г/л. Согласно расчетам [3], концентрация озона в таком растворе на протяжении 1-3 часа удерживается на уровне 5x10⁻⁷ г/мл. Для получения более низких концентраций озона, в том числе 5x10⁻⁸ г/мл, которая близка к терапевтической [3,4,11], ОРК разводили раствором Кребса в 10, 50, 100 и 1000 раз. В качестве источника эндогенного сенситизатора β-адренорецепторов (ЭСБАР), согласно [9], использовали 100-кратно разведенную сыворотку, полученную при центрифугировании (2000 об/мин; 15 мин) венозной крови 6 небеременных женщин, находящихся в фолликулярной фазе цикла. В качестве экзогенных сенситизаторов β-адренорецепторов, согласно [7,8], применяли триметазидин, или предуктал (10⁻⁶ г/мл; фармацевтическая группа Servier, Франция), милдронат (10⁻⁵ г/мл; ПАО Grindeks, Рига), гистидин (3x10⁻⁶ г/мл; «Реанал», Венгрия), триптофан (10⁻⁶ г/мл; «Реанал»), тирозин (2x10⁻⁶ г/мл; Россия). Адренореактивность полосок оценивали по изменению их сократительной активности под влиянием адреналина гидрохлорида (10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ г/мл; Россия). Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики. Различия между показателями оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при p<0,05.

Результаты исследования.

1. Влияние озона на спонтанную и вызванную сократительную активность гладких мышц.

На интактных продольных полосках (n=64) рога матки крысы установлено, что при концентрации озона, равной 5x10⁻⁹ и 5x10⁻⁸ г/мл, ОРК не изменял параметры спонтанной СА, а при концентрации 5x10⁻⁷ г/мл ОРК (рис. 1,а) достоверно повышал частоту спонтанных сокращений (до 121±9,75% от исходного уровня), их амплитуду (до 163±22,4%) и суммарную СА (до 202±35,4%). На полосках, развивающих под влиянием гиперкалиевого (60 мМ KCl) раствора Кребса калиевую контрактуру (n=60), показано, что ОРК при концентрации озона 5x10⁻⁸ г/мл (рис 1,б) и 5x10⁻⁷ г/мл не снижал и не вызывал дополнительного подъема тонической активности.

В опытах с полосками миометрия беременных женщин ($n=19$) показано, что при концентрации озона 5×10^{-8} г/мл (рис.2,а) ОРК не влиял на параметры их спонтанной СА, а при концентрации 5×10^{-7} г/мл (рис.2,б) достоверно уменьшал частоту сокращений (до $71,4 \pm 4,23\%$ от фонового уровня), их амплитуду (до $76,5 \pm 9,25\%$) и суммарную СА (до $58,1 \pm 9,37\%$).

В опытах с интактными циркулярными полосками коронарной артерии свиньи ($n=16$) показано (рис.1,е), что при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл ОРК повышал их базальный тонус (на $2,85 \pm 0,31$ мН). На фоне тонуса, вызванного гиперкалиевым (30 мМ КСl) раствором Кребса (его величина составила $8,28 \pm 1,27$ мН; $n=18$), при концентрации озона 5×10^{-10} г/мл ОРК не оказывал существенного влияния на него (повышение тонуса до $107 \pm 6,05\%$ от исходного уровня носило недостоверный характер), а при концентрациях озона 5×10^{-9} , 1×10^{-8} , 5×10^{-8} и 5×10^{-7} г/мл (рис.1, в,з). ОРК достоверно ($p < 0,05$) и дозозависимо повышал их тонус (соответственно до $127 \pm 6,72\%$, $138 \pm 8,88\%$, $169 \pm 11,3\%$ и $223 \pm 26,8\%$ от исходного уровня).

В опытах с продольными полосками ($n=21$) трахеи коровы выявлено (рис.1,д,е), что даже при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл ОРК не оказывал влияния на их базальный тонус и тонус, вызванный ацетилхолином (10^{-6} г/мл), величина которого достигала $5,39 \pm 0,83$ - $9,41 \pm 1,89$ мН.

Таким образом, эксперименты показали, что озон может влиять на спонтанную и вызванную СА гладких мышц человека и животных, но степень и направленность этого влияния зависит от его концентрации в среде, а также от локализации гладких мышц, их видовой принадлежности и выполняемой ими функции. Судя по тонотропному эффекту озона, чувствительность к нему у миоцитов коронарной артерии очень высокая, она меньше у миоцитов матки, и еще меньше - у миоцитов трахеи. Это позволяет предположить, что в процессе эволюции в миоцитах дыхательных путей, имеющих непосредственный контакт с атмосферным озоном, возник механизм, обеспечивающий высокую резистентность к его воздействию.

2. Влияние озона на адренореактивность гладких мышц. В опытах с интактными, т.е. обладающими спонтанной СА продольными полосками рога матки небеременных крыс ($n=64$) показано (рис.1,а), что при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл ОРК достоверно снижает способность адреналина, используемого в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл, угнетать эту активность. Так, при 1-м тестировании адреналин в концентрации 10^{-8} г/мл угнетал суммарную СА полосок с $81,3 \pm 14,2$ мН/10мин до $15,2 \pm 5,82$ мН/10мин, или до $21,0 \pm 8,96\%$ от исходного уровня. При 2-м тестировании, т.е. на фоне ОРК (5×10^{-7} г/мл) адреналин в прежней концентрации не оказывал ингибирующего эффекта - суммарная СА сохранялась такой же ($122 \pm 18,1$ мН/10мин), как и до его воздействия ($121 \pm 19,6$ мН/10мин). При 3-м тестировании, т.е. после удаления ОРК суммарная СА под влиянием адреналина снижалась с $47,1 \pm 7,84$ мН/10мин до $13,2 \pm 5,88$ мН/10мин, или до $26,9 \pm 9,63\%$ от фонового уровня. Это указывает на восстановление β -адренореактивности, близкой к исходной.

В опытах с деполяризованными полосками рога матки крысы ($n=60$) установлено (рис.1,б; рис.3,а,б,в; рис.4), что подобный β -адреноблокирующий эффект ОРК (при концентрации озона 5×10^{-8} и 5×10^{-7} г/мл) проявляет и на фоне калиевой контрактуры, т.е. в присутствии ОРК адреналин (10^{-8} г/мл) утрачивал способность снижать калиевую контрактуру. Так, если в исходном состоянии адреналин снижал контрактуру с $7,54 \pm 0,78$ мН до $5,07 \pm 0,40$ мН, т.е. до $66,6 \pm 8,21\%$ от исходного уровня, то на фоне ОРК (5×10^{-8} г/мл) адреналин не влиял на ее величину - она составила $7,59 \pm 0,61$ мН, или $101 \pm 9,81\%$ от исходного уровня.

В опытах на спонтанно активных полосках миометрия беременных женщин ($n=10$) показано, что при концентрации озона 5×10^{-8} г/мл (рис.2,а), ОРК не снижал стимулирующее действие адреналина (10^{-7} г/мл), а при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл (рис.2,б) ОРК подавлял способность адреналина повышать СА полосок, т.е. оказывал α -адреноблокирующий эффект. Так, при 1-м тестировании адреналин (10^{-7} г/мл) повышал суммарную СА полосок с $24,0 \pm 7,35$ мН/10мин до $55,9 \pm 12,7$ мН/10мин, или до $272 \pm 37,5\%$ от исходного уровня, при 2-м тестировании, т.е. на фоне ОРК (5×10^{-7} г/мл) - он повышал ее с $12,3 \pm 1,67$ мН/10мин до $37,8 \pm 17,1$ мН/10мин, или до $119 \pm 30,4\%$ от фонового уровня, а при 3-м тестировании, т.е. после удаления ОРК - повышал ее с $28,4 \pm 7,35$ мН/10мин до $52,4 \pm 6,37$ мН/10мин, или до $264 \pm 31,7\%$ от фонового уровня.

В опытах на циркулярных полосках коронарной артерии свиньи ($n=18$), тонус которой был повышен гиперкалиевым (30 мМ КСl) раствором Кребса, установлено (рис.1,в,з), что при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл ОРК существенно уменьшал релаксирующий эффект адреналина (10^{-6} г/мл). Так, если в исходном состоянии адреналин снижал тонус полосок с $8,29 \pm 0,98$ мН до $6,27 \pm 1,81$ мН, или до $75,7 \pm 3,54\%$ от исходного уровня, то в присутствии ОРК (5×10^{-7} г/мл), который сам по себе повышал тонус до $18,1 \pm 1,96$ мН, адреналин в этой же концентрации не снижал тонус полосок (его величина достигла $18,4 \pm 2,15$ мН).

В опытах на продольных полосках трахеи коровы ($n=21$), тонус которых был повышен ацетилхолином (10^{-6} г/мл), показано, что в части опытов ($n=12$) при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл ОРК не влиял на релаксирующий эффект адреналина (10^{-7} г/мл), а в части опытов ($n=9$) он достоверно уменьшал этот эффект, т.е. проявлял β -адреноблокирующее действие (рис.1, д,е). Так, если при 1-м

тестировании адреналин снижал тонус полосок с $9,41 \pm 1,89$ мН до $6,27 \pm 0,93$ мН, или до $66,6 \pm 5,21\%$ от исходного уровня, то при 2-м тестировании, т.е. в присутствии ОРК он снижал тонус в меньшей степени - с $10,5 \pm 1,23$ мН до $8,45 \pm 0,67$ мН или до $89,2 \pm 6,31\%$ от исходного уровня.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что независимо от уровня поляризованности миоцитов озон снижает доминирующую адренореактивность гладкомышечных объектов, а именно - α -адренореактивность у полосок миометрия беременных женщин и β -адренореактивность у продольных полосок рога матки небеременных крыс, циркулярных полосок коронарной артерии свиньи и продольных полосок трахеи коровы. При этом выраженность β -адреноблокирующей способности озона, как и его тонотропной активности, зависит от концентрации озона в среде, а также от локализации гладких мышц и функции, которую они выполняют. В отношении миоцитов трахеи коровы эта способность озона выражена в меньше, чем в отношении миоцитов рога матки крысы и коронарной артерии свиньи, что, вероятно, объясняется наличием в миоцитах дыхательных путей механизма, повышающего их устойчивость к воздействию озона.

3.Способность ЭСБАР и его аналогов снижать β -адреноблокирующий эффект озона. В опытах на интактных ($n=20$) и деполяризованных ($n=54$) продольных полосках рога матки небеременных крыс показано (рис. 3 и 4), что β -адреноблокирующий эффект ОРК (при концентрации озона 5×10^{-7} г/мл) снижается под влиянием ЭСБАР, источником которого служила 100-кратно разведенная сыворотки крови небеременных женщин (рис.3, в), а также при действии экзогенных аналогов ЭСБАР - гистидина (3×10^{-6} г/мл; рис.3,а), триптофана (10^{-6} г/мл), тирозина (2×10^{-6} г/мл), триметазида (10^{-6} г/мл; рис. 3,б) и милдроната (10^{-5} г/мл). Так, в серии с гистидином показано, что на фоне спонтанной СА ($n=10$) адреналин (10^{-8} г/мл) угнетал суммарную активность до $76,9 \pm 10,4\%$ от исходного уровня, на фоне ОРК - до $85,9 \pm 13,2\%$, а на фоне ОРК+гистидин - до $61,5 \pm 8,47\%$ от исходного уровня. В условиях калиевой контрактуры ($n=9$; рис. 3,а; рис.4) адреналин (10^{-8} г/мл) первоначально снижал ее до $76,8 \pm 5,34\%$ от исходного уровня, на фоне ОРК он не оказывал релаксирующее действие (величина контрактуры составляла $103 \pm 4,91\%$ от исходного уровня, а на фоне ОРК+гистидин адреналин снижал контрактуру до $33,3 \pm 5,42\%$).

Как известно, 100-кратно разведенная сыворотка крови [9], гистидин, триптофан и тирозин [6], а также триметазидин и милдронат [7,8] повышают β -адренореактивность миоцитов продольного слоя рога матки крысы, миоцитов коронарной артерии свиньи и трахеи коровы. Поэтому результаты наших исследований позволяют заключить, что вывод о способности этих веществ восстанавливать сниженную озонем β -адренореактивность миоцитов матки крысы справедлив в отношении миоцитов любой локализации, обладающих исходно высокой β -адренореактивностью.

Обсуждение результатов исследования.

В целом, результаты опытов, проведенных на изолированных гладких мышцах дыхательной, сосудистой и репродуктивной систем, демонстрируют, что влияние озона на СА и адренореактивность миоцитов зависит от их локализации (и, следовательно, выполняемой ими функции). Относительно высока чувствительность к озону у миоцитов коронарных сосудов, которые под его влиянием существенно повышают тоническую активность и одновременно снижают β -адренореактивность. В условиях *in vivo* такая реакция на озон может приводить к снижению коронарного кровотока, а, следовательно, к увеличению риска развития нежелательных последствий для больных с ишемической болезнью сердца, особенно у мужчин, у которых, согласно нашим данным [10], содержание ЭСБАР в крови ниже, чем у женщин, а также для лиц, проживающих в мегаполисах, для которых характерна высокая концентрация озона в атмосфере [12]. Не исключено (это требует клинических доказательств), что применение экзогенных сенсibilизаторов β -адренорецепторов (гистидина, триптофана, тирозина, в том числе в виде продуктов питания, а также триметазида, милдроната) во всех этих случаях может дать хороший профилактический эффект.

Миоциты репродуктивной системы, в частности миоциты матки, тоже обладают высокой чувствительностью к озону. При этом, вероятно, она зависит от этапа репродуктивного процесса и видовой принадлежности. Полученные нами данные о влиянии озона на сократимость и α -адренореактивность миометрия беременных женщин подтверждают рациональность применения озонотерапии [5] при угрозах прерывания беременности.

Для миоцитов дыхательных путей характерна относительно невысокая чувствительность к озону: в исследуемых концентрациях озон не влиял на фоновую и вызванную тоническую активность миоцитов трахеи и относительно слабо снижал их β -адренореактивность. Все это позволяет предположить, что в процессе эволюции, в частности, в связи с выходом животных на сушу в миоцитах дыхательных путей сформировался механизм, обеспечивающий их толерантность к действию озона. Изучение этого механизма, очевидно, позволит глубже понять способы адаптации организма к условиям существования при повышенном содержании озона в окружающей среде, а также создать принципиально новые методы защиты от нежелательных последствий воздействия высоких концентраций озона

Выводы:

1. Характер влияния озона на сократительную активность и адренореактивность гладких мышц зависит от выполняемой ими функции, их видовой принадлежности и локализации, а также от его концентрации в среде. Озонированный раствор Кребса (ОРК; 5×10^{-9} , 10^{-8} , 5×10^{-8} и 5×10^{-7} г/мл) снижает спонтанную сократительную активность (ССА) и α -адренореактивность полосок миометрия беременных (38-40 нед.) женщин. ОРК не влияет на тонус продольных полосок трахеи коров, но у 43% из них уменьшает их β -адренореактивность. ОРК дозозависимо повышает ССА продольных полосок матки небеременных крыс и тонус циркулярных полосок коронарной артерии свиней, существенно снижая при этом их β -адренореактивность.

2. Эндогенный сенсibilизатор β -адренорецепторов (сыворотка крови небеременных женщин, 1:100) и его аналоги - гистидин (3×10^{-6} г/мл), триптофан (10^{-6} г/мл), тирозин (2×10^{-6} г/мл), триметазидин (10^{-6} г/мл) и милдронат (10^{-5} г/мл) препятствуют β -адреноблокирующему действию ОРК в отношении миоцитов, обладающих исходно высокой β -адренореактивностью (миоцитов рога матки крысы и, возможно, миоцитов коронарной артерии, трахеи и других образований). Это указывает на возможность применения сенсibilизаторов β -адренорецепторов для профилактики и терапии нежелательных побочных эффектов озона при озонотерапии, в озонопасном производстве, у жителей мегаполисов.

Список литературы:

1. Алейников С.О., Чучалин А.Г. Респираторные эффекты озона // Пульмонология.- 1997.- № 3.- С.81-91.
2. Белянин И.И., Шмелев Е.И. Воздействие озонирования крови на течение прогрессирующего туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // Пробл. туберкулеза.- 1998.- №1.- С.30-33.
3. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение. Экспериментальное обоснование и результаты применения. – Н. Новгород: Изд-во «Покровка», 1999.- 317с.
4. Густов А.В., Котов С.А., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П. Озонотерапия в неврологии.– Н. Новгород: Литера, 1999.- 178с.
5. Зуев Б.М., Побединский Н.М., Джибладзе Т.А. Озонотерапия в гинекологии // Акушерство и гинекол. - 1998.- № 3.- С.3-5.
6. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А. и др. Активность ряда аминокислот как возможных сенсibilизаторов β -адренорецепторов гладкой мышцы // Доклады РАН.-1998.- Т.363, № 1.- С.133-136.
7. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Подтетенев А.Д. и др. Способность триметазидина (предуктала) и милдроната оказывать прямое β -адреносенсibilизирующее действие на гладкие мышцы. Сообщение 2.// Российский кардиологический журнал.- 2002, №2 (34).- С.50-56.
8. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетенев А.Д. и др. Триметазидин и милдронат как β_2 -адреносенсibilизаторы прямого действия (экспериментальные доказательства) // Российский кардиологический журнал.- 2002.- № 1(33).- С.45-52.
9. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека //Доклады РАН.- 1997.- Т.352, №1.- С.124-126.
10. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции).- Киров, 1997.-270с.
11. Яворская В.А., Малахов В.А., Хвисяк В.В. и др. Клинико-патогенетическое обоснование применения озонотерапии в остром периоде ишемических инсультов //Місце та парентеральне використання озонотерапії в медицині: Сб. наукових робіт.-Харьків, 2001.- С.45-46.
12. Pope C., Schwartz J., Ransom M. Mortalite journaliere et pollution particulaire dans la vallee de l'Utah // Energ.-sante.- 1999.- № 1.- P.57-59.

Summary

Reaction of smooth muscles to action of ozone and ability β -adrenosensibilizators to interfere its β -adrenoblokatory effect

*Sizova E. N., Tsirkin V. I., Kostjaev A. A., Dvorjanskiy S. A., Tumanova T. V., Podtetenev A. D.
Kirov State Medical Academy*

Ozonized Krebs' solution (OKS; 5×10^{-9} , 10^{-8} , 5×10^{-8} , 5×10^{-7} g/ml) reduced spontaneous contractile activity (SCA) and α -adrenpreactivity of miometrium stripes of pregnant (38-40 weeks) females/ It does not influence a tone of longitudinal stripes of cow tracheas, but in 43% from then reduced their β -adrenoreactivity. This solution raises SCA of longitudinal uterus stripes of nonpregnant rats and a circular stripes tone of pig coronary artery, reducing their β -adrenoreactivity. Androgenic β -adrenosensibilizator (blood serum of nonpregnant females, 1:100) and its analogues - gistidin, triptofan, tyrosine, trimetozidine and mildronat interfere β -adrenoblokatory with adtion OKS on rat miometrium that specifies an opportunity of their application for preventive maintenance and therapies of undesirable by-effects of ozone (at ozonotherapy, in ozonedangerous manufacture, at inhabitants of megacities).

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.Н. Киселева, доцент Е.М. Резцова
СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ
 Кировская государственная медицинская академия
 Кировский базовый медицинский колледж

«Сестринское дело — часть медицинского ухода за здоровьем, наука и искусство, направленные на решение существующих и потенциальных проблем со здоровьем в изменяющихся условиях окружающей среды».

Понятие «Сестринское дело» сравнительно недавно вошло в наш профессиональный язык, вытесняя привычные синонимы «уход за больными», «сфера деятельности медсестры».

Впервые у нас в стране «сестринское дело» официально было введено в 1988 году, когда в номенклатуре образовательных специальностей в здравоохранении место «медсестринской» заняла специальность «Сестринское дело», а в содержании базовой подготовки медсестер возникла новая учебная дисциплина - «Основы сестринского дела».

Определение понятия «Сестринское дело» прошло определенный эволюционный путь. Существует множество определений, на каждое из которых влияли исторические факторы. Однако начало развития профессиональных взглядов на понятие и теорию сестринского дела связано с именем выдающейся англичанки Флоренс Найтингейл (1820-1910 г.г.). Первое определение сестринского дела она сформулировала в своих знаменитых «Записках об уходе» (1859г.). Придавая особое значение чистоте, свежести воздуха, тишине, правильному питанию, необходимыми для больного, она характеризовала сестринское дело как «действие по использованию окружающей пациента среды в целях содействия его выздоровлению». Обязанности сестры, по мнению Найтингейл, не сводились лишь к применению лекарств и проведению лечебных процедур. Важнейшей задачей она считала создание для пациента таких условий, при которых сама природа оказывала бы свое целительное действие и обеспечивала восстановительные процессы в организме.

Ф. Найтингейл выявила новую модель сестринского дела, выделив две сферы ухода: уход за больными, уход за здоровыми. Медицинская сестра должна пытаться активно влиять на течение болезни, искусно манипулируя для этой цели двумя рычагами - внешней средой и ценностями пациента, помочь человеку не просто выжить, но жить как можно более полноценной жизнью, приносящей удовлетворение. Уход за здоровыми определялся как «поддержание у здорового человека состояния, при котором нет болезни».

Найтингейл неоднократно высказывала твердые убеждения в том, что «по своей природе сестринское дело как профессия требует специальных, отличных от врачебных знаний». «Наблюдая за пациентом, - отмечала она, - важнее всего не нагромождать горы разнообразной информации и любопытных фактов, а стремиться к спасению жизни, укреплению здоровья и благополучию».

Разработанная этой выдающейся исследовательницей теория позволила многим медсестрам осмыслить суть сестринского дела и использовать основные принципы на практике, в исследованиях и в профессиональной подготовке. Её идеи, взгляды и убеждения получили широкое признание и распространение во многих странах мира.

Сестринская помощь в России имеет давние традиции, уходящие своими корнями в далекое прошлое, она всегда была направлена на решение самых сложных медицинских и социальных проблем. Не случайно основатель Международного Красного Креста швейцарский общественный деятель Анри Дюнан писал в 1864 году, что идея создания этой общественной организации возникла у него под влиянием деятельности Крестовоздвиженской общины сестер милосердия, оказывавших помощь больным и раненым во время Крымской войны. И мы просто не имеем права не использовать сегодня богатый духовный и профессиональный опыт, накопленный русскими сестрами милосердия.

Первая в России Свято-Троицкая община сестер милосердия, основанная в 1844 году, заложила хорошую базу для развития сестринского дела. Работа сестер милосердия во вдовьих, сиротских, воспитательных домах и в богадельнях для неизлечимых больных созвучна современному термину «медико-социальная помощь». А сегодня этот вид сестринской помощи приходит к нам как «открытие» Запада: отделения и больницы сестринского ухода, дневные стационары на дому, хосписы. Воистину, все новое - это хорошо забытое старое.

Общины сестер милосердия являлись, по сути, отличной сестринской школой. Единение, сотворчество, духовное общение, психологический настрой создавали среду, в которой происходило становление сестры милосердия. В истории России навсегда останутся имена сестер милосердия, которые являлись образцом исполнения сестринского долга Е.А. Хитрова из Одесской Струдовской общины сердобольных

сестер, Е.М. Бакунина из Крестовоздвиженской общины в Санкт-Петербурге, великая княжна Александра Петровна, княгиня Шаховская, великая княгиня Елизавета Федоровна и многие другие.

Очень трудно переоценить роль медицинских сестер, спасших жизни сотням тысяч бойцов в годы Великой Отечественной войны. Не секрет, что в нашей стране на протяжении многих лет происходила недооценка сестринского дела, что привело к значительному отставанию в этой сфере общественного здравоохранения.

Изменения существующей системы сестринского дела были обозначены в резолюции I Всероссийского съезда средних медицинских работников (1998 г.), в Доктрине среднего медицинского и фармацевтического образования (2000 г.) и, наконец, в Отраслевой программе развития сестринского дела в Российской Федерации (2001 г.). В этих документах определяется механизм модернизации сестринского дела в условиях реформирования здравоохранения.

За последнее время отмечена активная деятельность регионов по выполнению задач, направленных на реформирование сестринского дела.

В 60 территориях, куда входит и Кировская область, разработаны и утверждены региональные программы развития сестринского дела, созданы проблемные комиссии или советы по сестринскому делу, проведены заседания коллегии.

Для пересмотра действующих нормативов нагрузки сестринского персонала на 11 территориях проводится работа по изучению дифференцированной нагрузки на сестринский персонал ЛПУ с учетом реформирования сестринской деятельности.

В настоящее время Минздравом России предпринят ряд мер по созданию нормативно-правовой базы для обеспечения деятельности специалистов сестринского дела: подготовлены предложения по внесению в законодательные документы отдельной статьи, касающейся прав и обязанностей специалистов сестринского дела. Начата работа по созданию профессиональных стандартов (протоколов) сестринской деятельности, что обеспечит эффективность и качество оказания медицинских услуг.

Введен в действие новый приказ №267 от 16.08.2002 о номенклатуре специальностей в лечебных учреждениях, где в соответствии со специальностью «Управление сестринским делом» вводятся 9 новых должностей в лечебно-профилактические учреждения.

Внедрение новейших медицинских технологий диагностики, профилактики и лечения патологических состояний вызвало необходимость пересмотра учебных программ и планов подготовки кадров, в том числе специалистов сестринского дела. Сегодня каждый организатор сестринского дела наряду с глубокими профессиональными знаниями, обязан хорошо разбираться в вопросах организации управления здравоохранением, экономики, менеджмента, юриспруденции, то есть иметь соответствующий уровень образования. За последние годы сформирована многоуровневая система среднего медицинского (и фармацевтического) образования, которое включает: базовый и повышенный уровень среднего профессионального и высшее сестринское образование. Сейчас и Кировская область вышла на этот уровень.

Открытие факультетов высшего сестринского образования в медицинских ВУЗах позволило специалистам сестринского дела реализовать свои потенциальные возможности в получении высшего медицинского образования в рамках своей специальности.

На сегодняшний день в высших учебных заведениях системы Минздрава России функционируют 25 факультетов, где обучаются около 7 тысяч студентов, из них по заочной форме - более 4,5 тысяч. На нашем факультете ВСО на сегодняшний день обучается 200 студентов.

Традиционно сформировавшееся в прошлом представление о медицинской сестре лишь как о вспомогательном техническом помощнике врача не претерпело изменений с течением времени, негативно сказалось на качестве сестринской помощи населению, в статусе медицинской сестры и престиже профессии. Сравнение сестринского дела у нас и за рубежом впервые было проведено Г.М. Перфильевой, деканом ВСО ММА им. Сеченова. Показатели сестринского дела в развитых странах позволяют говорить о сформировавшемся профессиональном статусе сестринского дела.

Изменения существующей системы сестринского дела были обозначены в резолюции Первого Всероссийского съезда средних медицинских работников.

Это требует внедрения в практическое здравоохранение современных сестринских технологий, разработки отдельных моделей врачебной и сестринской деятельности, определения приоритетного направления научных исследований в области сестринского дела.

Таким образом, несмотря на все трудности, в нашей стране удалось сделать главное - сохранить интерес медсестер к их необычайно трудной профессии, к повышению уровня образования, квалификации, возможность обучения медсестер в различных формах в рамках единого образовательного пространства. Все это позволило сохранить те кадры, на которых сегодня держится и будет держаться отечественное сестринское дело.

Е.В. Старкова, проф. С.А. Куковякин
ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ ИЗ ИСТОРИИ ВЯТСКОЙ ПСИХИАТРИИ
Кировская государственная медицинская академия

- 27 марта 1734 г. – первое упоминание о душевнобольных Вятской губернии в указе по делам общественного призрения (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1823 г. – открыто отделение для душевнобольных при Вятской губернской больнице (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1852 г. – первые приказы о поиске помещения для душевнобольных (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1853 г. – построено помещение для душевнобольных (28 и 29 палаты) при Вятской губернской земской больнице (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 119.).
- 19 августа 1870 г. - 27 сентября 1875 г. – для ряда душевнобольных Вятской губернии оказывалась специализированная психиатрическая помощь в Казанском окружном доме для умалишенных (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 7.).
- 1874 г. – в Вятскую губернскую земскую больницу приглашен врач-психиатр (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 7.; ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 20.).
- 1875 г. – для психиатрического отделения губернской больницы построен деревянный барак на 30 коек (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 4.).
- 1879 г. – первая перепись душевнобольных Вятской губернии (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 15 марта 1882 г. – губернской управой было предложено отдавать душевнобольных, нуждающихся лишь в призрении родственникам или “посторонним благонадежным лицам” с оплатой по 3 рубля в месяц (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 20.).
- 25 октября 1882 г. – на совете врачей принято решение устройства нового дома для умалишенных в г. Вятке, состоящего из 3-х видов помещений (Протоколы заседаний IV съезда земских врачей Вятской губернии с представителями уездных земств. Вятка, 1883 г.).
- 14 декабря 1882 г. – губернское земское собрание 17-й сессии поручило губернской управе предоставить ему проект плана и сметы новых зданий для душевнобольных, намеченных построить в г. Вятке (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 31.).
- 1885 г. – построен деревянный павильон на 16 человек, имеющий характер сельскохозяйственной фермы для занятий выздоравливающих душевнобольных по земледелию, огородничеству, садоводству (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 20.).
- 9 ноября 1885 г. - на земско-медицинском совете принято решение о постройке психиатрической лечебницы на 40-50 человек (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 31.).
- Январь 1887 г. – первая командировка врача-психиатра (Малевинского) в Москву на I съезд отечественных психиатров (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 31.).
- 1887 г. – построено новое каменное здание при губернской больнице – лечебница для душевнобольных женщин (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 104.).
- 21 августа 1888 г. – на втором заседании V съезда вятских земских врачей приняты решения: 1) принимать в уездные психиатрические отделения только больных с острыми и хроническими в стадию обострения психическими заболеваниями или с угрожающими жизни состояниями; 2) ходатайствовать перед губернским земством об устройстве приютов для неизлечимых больных; 3) учредить часы амбулаторного приема душевнобольных (Протоколы заседаний V съезда земских врачей Вятской губернии с представителями от уездных земств. Вятка, 1883 г.).
- 29 августа 1888 г. – на 9 заседании V съезда вятских земских врачей впервые принимается решение об устройстве колонии для душевнобольных с хроническими заболеваниями (Протоколы заседаний V съезда земских врачей Вятской губернии с представителями от уездных земств. Вятка, 1883 г.).
- 1888 г. – душевнобольные женщины переводятся во вновь построенное новое здание – женскую психиатрическую лечебницу (Отчеты вятского губернатора. Вятка, 1889 г.).
- С 1889 г. – душевнобольные занимаются сельскохозяйственными работами на небольшой больничной ферме при губернской больнице (Отчеты вятского губернатора. Вятка, 1890 г.).
- 1890 г. – при губернской больнице построены два отдельных деревянных на каменном фундаменте павильона для душевнобольных (Отчеты вятского губернатора. Вятка, 1891 г.).
- 1890 г. – при Вятской губернской больнице открылось психиатрическое отделение в г. Елабуг на 20 коек, которое в 1891 г. увеличилось до 50 кроватей (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).

- 1891 г. – открылся городской приют на 45 коек для “спокойных работоспособных хроников” (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 14 декабря 1895 г. – вятское губернское земское собрание 29 сессии сделало распоряжение об устройстве каменного здания - психиатрической лечебницы для душевнобольных мужчин на 60 коек и деревянного барака на 30 умалишенных (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 104.).
- 19 декабря 1895 г. – губернское земское собрание 29-й сессии приняло решение устройства помещений для душевнобольных с хроническими заболеваниями в уездах Вятской губернии (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 97.).
- 1897 г. – построен деревянный барак на 30 коек (Отчет по психиатрическому отделению Вятской губернской земской больницы за 1897 г. Вятка, 1898 г.).
- 29 августа 1897 г. – на 5 заседании VII съезда вятских земских врачей приняты решения: 1) применить принцип централизации в плане призрения душевнобольных Вятской губернии; 2) построить психиатрическую лечебницу-колонию самостоятельную в административно-хозяйственном плане от общей губернской больницы; 3) выделить особые помещения для душевнобольных-преступников; 4) отделить неврологических больных от психиатрических и устроить неврологическое отделение при губернской больнице; 5) отправлять душевнобольных из районов в губернскую больницу в сопровождении специально обученных лиц (Протоколы заседаний VII съезда врачей, бывшем в августе 1897 г. с приложениями. Вятка, 1897 г.).
- 1897 г. – губернское земство постановило организовать капитал через ежегодное ассигнование по 10 тыс. рублей для постройки лечебницы-колонии и поручило управе выбрать подходящий участок земли для ее строительства (А.А. Малевинский. Записка об организации психиатрической помощи населению Вятской губернии вообще и устройстве уездных психиатрических лечебниц в частности. Вятка, 1909 г.).
- 1898 - 1900 г.г. – в Вятской губернии применялся естественный патронаж - отдача “спокойных ” и “безопасных” душевнобольных в их собственные семьи с выдачей пособия последним 3 рубля в месяц (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 201.).
- С 1900 по 1913 г.г. – поиск подходящего участка земли для строительства психиатрической лечебницы-колонии в г. Вятке (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1901 г. – при Вятской губернской больнице открылось психиатрическое отделение в г. Орлове на 50 коек и в г. Сарапуле на 40 коек, которое увеличивается до 50 коек в 1904 году (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1901 г. – в Вятской психиатрической больнице построены не большие мастерские: в мужском отделении – швейная и сапожная, в женском – ткацкая (Отчеты вятского губернатора. Вятка, 1902 г.).
- 19 декабря 1902 г. – на губернском собрании 35-й очередной сессии учреждена должность старшего врача психиатрического отделения (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 187.).
- 28 августа 1909 г. – на 6 заседании VIII съезда вятских земских врачей принимаются решения: 1) реорганизовать Сарапульскую и Елабужскую психиатрические лечебницы для душевнобольных с острыми заболеваниями; 2) принять проект устройства приюта для идиотов и эпилептиков; 3) ввести перепись душевнобольных и учредить статистику заболеваемости психическими болезнями; 4) принять проекты строительства 2-х “убежищ” для выпрезвления алкоголиков в г. Вятке и г. Сарапуле; 5) принять порядок организации медицинской помощи душевнобольным: лечебница – колония – патронаж, “убежища” и приюты для определенного рода больных (VIII съезд вятских земских врачей и представителей земств. Вятка, 1910 г.).
- 2 августа 1910 г. – при Вятской губернской больнице открылось психиатрическое отделение в г. Котельнич на 60 коек. (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- Январь 1911 г. – на съезде “По реформе фельдшерского образования” в Москве принято решение ввести в фельдшерских школах предмет “душевные болезни” (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 187.).
- 19 июня 1911 г. – вятское губернское земское собрание экстренной сессии установило должность губернского психиатра и должность старшего ординатора психиатрического отделения (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 201.).
- 17 февраля 1913 г. – губернское земское собрание 45-й очередной сессии постановило: выделить психиатрическое отделение Вятской губернской больницы в самостоятельное в административно-хозяйственном и медицинском отношении учреждение, наименовав его Вятской психиатрической лечебницей (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 187.).
- 8 августа 1913 г. – вятская губернская земская управа постановила: врачи-психиатры должны совершать обход душевнобольных в Вятской психиатрической больнице 2 раза в день – с 9 часов утра и с 6 часов вечера (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 187.).

- 20 июня 1914 г. – вятское губернское земское собрание экстренной сессии постановило приобрести имение “Раковку” без определенного пока назначения (ГАКО. фонд. 616. оп. 6. д. 201.).
- 1917 и 1918 г.г. – закрылись психиатрические отделения в Орлове и Котельниче (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1921 г. – закрылись Елабужское и Сарапульское психиатрические отделения (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1921 г. – вновь открылось Котельническое отделение уже как Котельническая психолечебница на 60 коек (в 1928 г. в нем было уже 150 коек) (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1921 г. – в Вятской психиатрической больнице стали проводиться еженедельные конференции врачей с клиническим разбором больных (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1921 г. – при Вятской психиатрической больнице построены ферма, свинарник, швейная, ткацкая, слесарная, корзиночная мастерские. (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1 января 1924 г. – Вятская психиатрическая больница переведена на бюджет Минздрава РСФСР и начала обслуживать Северо-Двинскую губернию (Архангельская область) и автономную область Коми, т.е. стала больницей межобластного значения (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1924 г. - начато строительство сельскохозяйственной колонии для душевнобольных в пос. “Раковка” г. Вятки (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1924 - 1931 г.г. – при Вятской психиатрической больнице проводились 3-х месячные санитарные курсы для подготовки и переподготовки надзирательского и санитарского персонала (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 19 февраля 1925 г. – организовался в г. Кирове психоневрологический диспансер, началась организация внебольничной службы (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1926 г., осень – вывезена в “Раковку” первая партия больных (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1928 г. – Кировский психоневрологический диспансер перешел в отдельное новое двухэтажное каменное здание, при нем дополнительно развернулся ночной санаторий на 50 коек (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- Декабрь 1927 г. – при Котельнической психиатрической больнице открылась психоневрологическая амбулатория с водолечебницей и соответствующими физиотерапевтическими установками (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1927-1930 г.г. – при Кировском психоневрологическом диспансере работала школа-санаторий для детей невротиков (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 22 февраля 1928 г. – в Уржумском районе открылась Аншланская психиатрическая больница (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1928 г. – при Вятской психиатрической больнице для пациентов организована библиотека (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1929 г. – в штат Вятской психиатрической больницы введена должность культинспектора (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1930 г. – при Котельнической психиатрической больнице организовалось подсобное хозяйство (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1931 г. - санитарские курсы заменены занятиями по освоению санитарских медицинских знаний; ведутся отдельные занятия со средним медперсоналом (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1934 г. – закрывается психоневрологический диспансер (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1936 г. – при Кировской психиатрической больнице организованы специальные 2-х годовичные курсы для медицинских сестер (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1937 г. – при Кировской психиатрической больнице создана клиничко-диагностическая лаборатория (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).

- 1939 г. – расширены и реорганизованы лечебно-производственные мастерские при Кировской психиатрической больнице (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1940 г. – начала проводиться культурная работа в отделениях “острых беспокойных” больных (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1940 г. – с медицинскими сестрами стали проводиться семинары по психиатрии и организованы научные конференции с докладами самих медицинских сестер (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 18 июня 1942 г. – по решению Кировского облисполкома Кировской психобольница переведена в пос. “Раковку” (М.А. Чижова. Краткий очерк истории психиатрической помощи в Кировской области. Киров, 1946 г.).
- 1941 г. – открылся филиал Котельнической психиатрической больницы в г. Советске по приказу облздравотдела № 6 (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- Сентябрь 1947 г. – открылся в г. Советске диспансерный кабинет и начался амбулаторный прием психиатрических больных (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1948 г. – при Советской психиатрической больнице открылась клиническая лаборатория (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1957 г. – открылось диспансерное отделение на улице Маклина г. Кирова (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1959 г. – в г. Кирове вновь открывается психоневрологический диспансер (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1964 и 1968 г.г. – при Кировской психиатрической больнице открыты отделения для лечения алкоголизма (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1966 г. – открылась Малмыжская психиатрическая больница (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1968 г. – при Кировской психиатрической больнице открылся дополнительный цех на 30 человек, где выполнялись швейные работы (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1970 г. – при Советской психиатрической больнице открылось реабилитационное отделение (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1982, 1990 г.г. – построены новые здания для мастерских на 120 и 125 рабочих мест (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1 апреля 1989 г. - в детском санатории “Русский турек” согласно приказу облздора № 686 от 27 декабря 1987 г. открылось психоневрологическое санаторное отделение на 100 коек (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).
- 1991 г. – на базе областной Кировской психиатрической больницы создается кафедра психиатрии и медицинской психологии Кировского государственного медицинского института, ныне медицинской академии (Психиатрия и наркология в Вятском крае. Под ред. В.И. Багаева. Киров, 2000 г.).
- 1993 г. – открыт первый дневной стационар при школе № 21 (Материалы научно-практической конференции, посвященной 140-летию В.М. Бехтерева и 75-летию Кировской областной психиатрической больницы. Киров, 1996 г.).

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В.А. Черкасов, В.С.Заугольников, Н.С. Ефимова, М.М.Паныччик,
Е.С. Патлусова, Н.Н. Теплова

Случай развития обширных скелетно-мышечных повреждений у ребенка с тяжелой термической травмой

Пермская государственная медицинская академия
Кировская государственная медицинская академия
Городская больница №21, г.Пермь

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) впервые был описан в 1975 году у хирургических больных (10) и на сегодняшний день представляет серьезную проблему у пациентов, находящихся в критических состояниях, в том числе и при термической травме. Достаточно подробно изучены возникающие при этом нарушения функций легких, почек, печени, головного мозга, сердца, обусловленные нарушениями микроциркуляции и обмена в клетках и тканях этих органов (1). В то же время, участию в формировании и развитии СПОН отводится не последнее место и скелетным мышцам (6).

Показатель мионекроза (миоглобинемия) рассматривается как маркер полиорганной недостаточности и важный показатель прогноза (9, 12), но эти исследования проводились в основном у взрослых. Так, достаточно хорошо изучены скелетно-мышечные повреждения при синдроме длительного сдавления, синдроме фасциальных пространств, синдроме позиционной ишемии. Продукты рабдомиолиза обладают многогранным повреждающим действием, которое особенно хорошо изучено в отношении миоглобина. Повышение содержания миоглобина в сыворотке крови свидетельствует о развитии у больного тканевой гипоксии – в первую очередь мышечной ткани. Возникающая при этом эндотоксинемия продуктами миолиза сама по себе может привести к развитию острой почечной недостаточности или утяжеляет явления полиорганной дисфункции.

В публикациях, посвященных развитию полиорганной недостаточности при термической травме мы не встретили морфологического подтверждения степени и характера скелетно-мышечных повреждений (5). Описания случаев возникновения миоглобинемии при ожогах в основном касаются поражений электрическим током, в то время повышение содержания миоглобина характерно как для ожогов пламенем, так и горячей жидкостью (2, 4, 8, 11, 13).

Мы предприняли попытку использовать уровень миоглобинемии для оценки тяжести течения ожоговой болезни и сопоставили эти показатели с характером морфологических изменений в мышцах, как в местах ожогов, так и в отдаленных участках тела ребенка.

Нормальные значения содержания в сыворотке крови миоглобина и КФК взяты из литературы (7) и составляют для ребенка в возрасте 8 лет для миоглобина менее 15 нг/мл, КФК до 247 МЕ/л. Более низкие, чем у взрослых, показатели миоглобина обусловлены в первую очередь анатомо-физиологическими особенностями детей – меньшая масса скелетных мышц по отношению к общей массе тела (3).

В качестве иллюстрации наличия прямой связи между характером повреждения мышц и содержанием в крови маркеров этого повреждения – миоглобина и креатинфосфокиназы (КФК) приводим следующее наблюдение.

Большая Ш-ва Ю., 8 лет, (история болезни №12/ 128) поступила в ожоговое отделение городской больницы №21 9.03.2002 в 20²⁰. Доставлена бригадой скорой помощи из дома. Обстоятельства травмы: 9.03.2002 примерно в 19³⁰ во время игры со спичками загорелась одежда, получила ожоги пламенем.

Состояние ребенка очень тяжелое. Медикаментозно загружена, на осмотр не реагирует, зрачки D=S, миоз. Кожные покровы, свободные от ожоговых ран, бледные, холодные на ощупь. Видимые слизистые бледно-розовые, язык сухой. На лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях – термические ожоги II-IIIАВ степени на площади 40% поверхности тела.

Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия 140 в 1 минуту, АД 80/ 40 мм.рт.ст. В легких дыхание жесткое, проводится симметрично во все отделы, хрипов нет. Тахипноэ 36 в 1 мин.

Живот не вздут, в акте дыхания участвует равномерно, глубокой пальпации недоступен из-за ожога передней брюшной стенки, перистальтика в виде единичных кишечных шумов. С момента травмы ребенок не мочился.

Общий анализ крови: эр.4,5 x 10¹² г/л, Нб 135 г/л, Нт 40%, время свертывания крови – 4 мин.50 сек.

Биохимический анализ крови: общий белок 65 г/л, сахар крови 10,3 ммоль/л, остаточный азот 28,6 ммоль/л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 0,189 ммоль/л, КФК 186 МЕ/л, миоглобин 160 нг/мл.

ЭКГ: синусовый ритм, синусовая тахикардия.

Фибробронхоскопия (ФБС): связки утолщены, покрыты серым налетом. Слизистая трахеи в верхней и средней трети ярко гиперемирована. На стенках слизь с примесью сажи в виде комочков, пластинок. Карина острая. Слизистая бронхов бледно-розовая. На стенках, устьях долевых бронхов (больше нижнедолевых) – обильные налеты сажи серо-черного цвета. Бронхи проходимы до субсегментов. Санация. Заключение: ожог голосовых связок, трахеи I-II ст.

Рентгенография грудной клетки (описание): на обзорной рентгенограмме в прямой проекции легочные поля без инфильтративных теней, повышенной пневмотизации. Легочной рисунок представлен интерстициальным и сосудистым компонентом, в прикорневых и нижних отделах усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких структурны. Сердце не увеличено, в пределах возрастной нормы. Диафрагма расположена обычно, синусы свободны.

Диагноз при поступлении: ожог пламенем II-IIIАВ степени лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей на площади 40% поверхности тела. Термоингаляционное поражение дыхательных путей. Отравление продуктами горения? Ожоговый шок II-III степени. Олигофрения в стадии дебильности.

Больная госпитализирована в отделение реанимации, где, учитывая тяжелый ожоговый шок, наличие сопутствующего ожога дыхательных путей, начата противошоковая терапия и ребенок переведен на ИВЛ.

10.03.2002 года 12⁰⁰- состояние очень тяжелое, медикаментозно загружена, находится на ИВЛ в режиме принудительной вентиляции. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. В легких дыхание жесткое, проводится симметрично над всей поверхностью, единичные сухие хрипы. Тоны сердца очень глухие, ритмичные, тахикардия до 136 в 1 мин, АД 80/60 мм.рт.ст. Живот не вздут, перистальтика очень вялая. С момента поступления диурез 100 мл после стимуляции лазиксом. ЦВД 100 мм.вод.ст., spO_2 92-94%.

Общий анализ крови: эр. $4,8 \times 10^{12}$ г/л, Hb 156 г/л, Ht 45%, лейкоциты $22,5 \times 10^9$ г/л, время свертывания крови – 3 мин.50 сек.

Биохимический анализ крови: общий белок 63 г/л, сахар крови 5,4 ммоль/л, остаточный азот 33,0 ммоль/л, мочевины 12,0 ммоль/л, креатинин 0,264 ммоль/л, КФК 875 МЕ/л, миоглобин 160 нг/мл.

ФБС: бронхоскоп введен через эндотрахеальную трубку. Карина острая. Слизистая бронхов умеренно гиперемирована, на стенках, устьях долевых бронхов светлая, прозрачная слизь с примесью сажи. В сегментах нижнедолевых бронхов при санации вымываются обильные комочки сажи. Заключение: 2-х сторонний катаральный эндобронхит I-II ст.

Больной проводится интенсивная противошоковая терапия.

12.03.2002 года 12⁰⁰- состояние остается очень тяжелым, продолжается ИВЛ в режиме принудительной вентиляции, гипоксемия – spO_2 83-85% с FiO_2 0,5-0,6. Кожные покровы, свободные от ожоговых ран бледные, с серым оттенком, видимые слизистые бледно-розовые. В легких дыхание жесткое, проводится симметрично над всей поверхностью, единичные сухие хрипы. Тоны сердца очень глухие, ритмичные, тахикардия до 142 в 1 мин, АД 80-70/60-40 мм.рт.ст. на фоне инотропной поддержки допамин 7-8 мкг/кг/мин и добутамином 5-6 мкг/кг/мин. Живот умеренно вздут, перистальтики нет, по назогастральному зонду застойное желудочное содержимое. Печень +3,0 см. Диурез со стимуляцией лазиксом 600мл. ЦВД 70-80 мм.вод.ст. Гипертермия до 38,2⁰С.

Общий анализ крови: эр. $3,9 \times 10^{12}$ г/л, Hb 122 г/л, Ht 36%, лейкоциты $24,6 \times 10^9$ г/л, время свертывания крови – 4 мин.50 сек.

Биохимический анализ крови: общий белок 64 г/л, сахар крови 6,0 ммоль/л, остаточный азот 29,3 ммоль/л, мочевины 10,4 ммоль/л, АСТ 0,89 ммоль/л, АЛТ 0,64 ммоль/л, общий билирубин 10,3 ммоль/л, креатинин 0,294 ммоль/л, протромбин 87%, фибриноген 3,5 г/л, время рекальцификации 57 сек, тромботест V ст., этаноловый тест положительный, КФК 761 МЕ/л, миоглобин 1280 нг/мл.

ЭКГ: синусовая тахикардия, диффузные дистрофические изменения в миокарде.

Рентгенография грудной клетки (описание): на обзорной рентгенограмме в прямой проекции пневмотизация легочной ткани снижена. В средней и нижних долях определяются множественные мелкие и средние очагово-подобные тени различной интенсивности без четких контуров, сливающиеся между собой. Легочной рисунок усилен за счет интерстициального и сосудистого компонентов. Корни легких утолщены. Сердце не увеличено. Диафрагма расположена обычно, синусы нечеткие.

ФБС: по сравнению с предыдущей ФБС, динамика отрицательная. Усилилась гиперемия, отечность слизистой бронхов. На стенках, в устьях долевых бронхов прожилки слизисто-гноной мокроты. Сегменты нижнедолевых бронхов с обеих сторон заполнены слизисто-гноной (желтого цвета) густой мокротой. Бронхи проходимы до субсегментов. Санация. Заключение: 2-х сторонний выраженный катаральный эндобронхит.

Состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления полиорганной недостаточности и на фоне проводимой терапии 13 марта 2002 года в 5¹⁰ наступила смерть больной.

Судебно-медицинский диагноз: ожоги пламенем II-III степени на площади около 40% поверхности тела; копоть в дыхательных путях. Токсико-септическая селезенка. Очаговые кровоизлияния в коре надпочечников, в слизистой желудка. Паренхиматозная дистрофия печени и почек. Отек головного мозга. Острая эмфизема и очаговый межлунный отек легких.

Во время проведения судебно-медицинского вскрытия для морфологического исследования были взяты кусочки скелетных мышц: крестцово-подвздошной, межреберной в VIII межреберье, четырехглавой мышцы бедра и прямой мышцы живота. Фиксация в 10% растворе нейтрального формалина.

При микроскопическом исследовании скелетных мышц, кусочки которых были взяты в местах ожогов и отдаленных участках показало, что на месте ожога, в прямой мышце живота наблюдаются признаки нарушений кровообращения, выраженные в образовании тромба, появлении некрозов, гидропической дистрофии, набуханий и разволокнений мышечных волокон. В межреберной мышце прослеживается гидропическая дистрофия, появление очагов расплавления мышечных волокон, которые во многом напоминают по своей морфологии полости различных размеров.

Наибольшего внимания заслуживают изменения в четырехглавой мышце бедра – в мышечных волокнах определяется отек, крупные очаги некроза, которые возможно связаны с тромбозом (рис.1). Кроме того, наблюдается фрагментация мышечных волокон (рис.2) и среди сохранившихся мышечных волокон встречаются очаги некроза (рис.3).

В крестцово-подвздошной мышце – мышце, не подвергшейся термическому воздействию, – отмечен выраженный отек, фрагментация, местами отсутствие поперечной исчерченности мышечных волокон.

Данные морфологического исследования подтвердили наличие как прямых, так и не прямых повреждений скелетных мышц при термической травме, и эти изменения напрямую связаны с уровнем миоглобинемии. Концентрация в крови маркеров повреждения мышечной ткани, в первую очередь миоглобина, на наш взгляд, соответствовала клинической картине заболевания. На момент поступления в отделение миоглобин (МГ) -160 нг/мл, КФК-186 МЕ/л, к концу первых суток с момента травмы МГ- 160 нг/мл, КФК- 875 МЕ/л, в день смерти больной- МГ- 1280 нг/мл, КФК- 761 МЕ/л.

Таким образом, развитие полиорганной недостаточности у ребенка при термической травме сопровождалась возникновением обширных повреждений скелетной мускулатуры, что соответствовало содержанию в сыворотке крови миоглобина, концентрация которого нарастала по мере ухудшения тяжести состояния.

Литература

1. Зильбер А.П. Медицина критических состояний (1 том).- Петрозаводск – 1995. – С.359.
2. Карваял Х.В., Паркс Д.Х. Ожоги у детей. - М., Медицина - 1990. С. 512.
3. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. - М. Медицина – 1986. - С.83.
4. Педиатрия. Под ред. Дж. Грефа. Перевод с англ. – М., Практика-1997. – С.117-119.
5. Самойленко Г.Е. Синдром полиорганной недостаточности в хирургии ожогов у детей // Травма – 2000. – Т.1, №1. – С.46-52.
6. Теплова Н.Н. Рабдомиолиз у хирургических больных в клинике неотложных состояний. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Пермь - 2000.
7. Хейль В., Шуклис Ф., Цавта Б. Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности - М.-1996. – С. 38-40.
8. Эймс У. Терапия массивных ожогов. Update in anaesthesia, пер.с англ., вып.5, Архангельск – 2000.
9. Abassi L.A., Hoffman B., Better O.S. Acute renal failure complicating muscle crush injury // Semin. Nephrol. – 1998. - Vol. 18 (5). - P. 558-565.
10. Baue A. Multiple progressive or sequential systems failure. // Arch. Surg., 1975. - N.11.- P.779.
11. Ellis D., Gartner J.C., Galvis A.G. Acute renal failure in infants and children: diagnosis, complications, and treatment // Crit Care Med – 1981. – Vol. 9(8). – P.607-17.
12. Renn A.S. Myoglobinuria In: Engel A.G., Banker R.Q. Myology, 1986 V.1, 2159 p.
13. Zubair M., Besner G.E. Pediatric electrical burns: management strategies // Burns – 1997. – Vol. 23(5). – P.413-20.

Summary

The case of extensive skeletal-muscular injuries in the child with severe burn trauma

Chercasov V.A., Zaugolnikov V.S., Efimova N.S., Panichik M.M., Patlusova E.S., Teplova N.N.

The article describes the incident of development of extensive skeletal-muscular injuries in case of severe burn trauma (40% body surface area) of the 8 years old girl. The development of multiple organ failure followed by increasing of markers of skeletal muscles injury – myoglobin and creatinkinase. The patient died on the 4th day from the moment of the trauma. All the data of the morphological researches affirmed the presence of extensive skeletal-muscular damage both under the places of burns and in distance plots in accordance with content of myoglobin in serum, concentration of which increased at the same time with the worsening of the status of the patient.

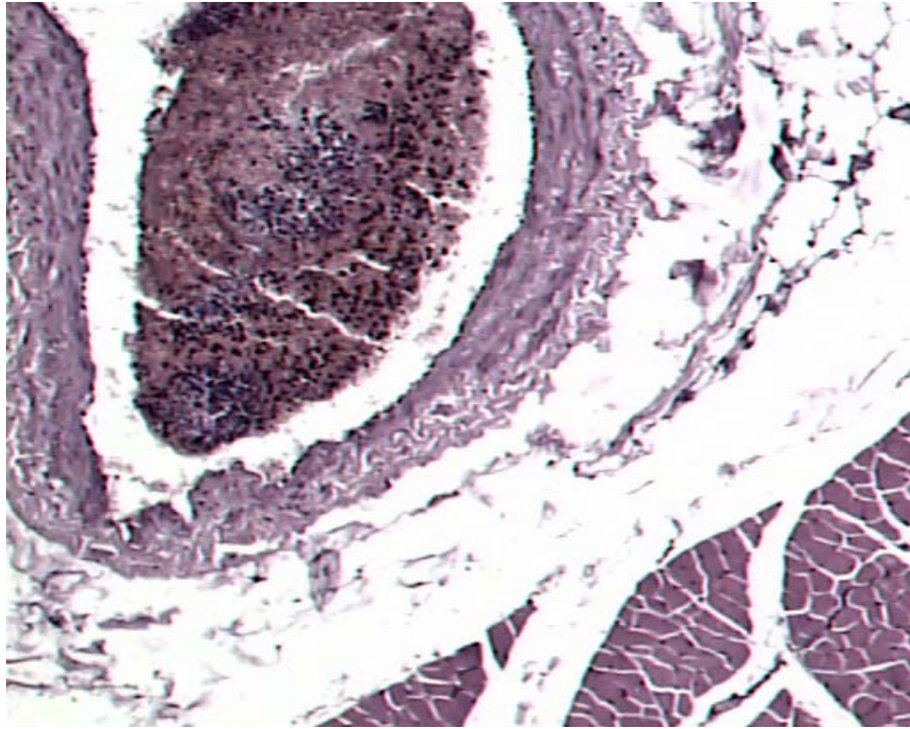


Рис.1

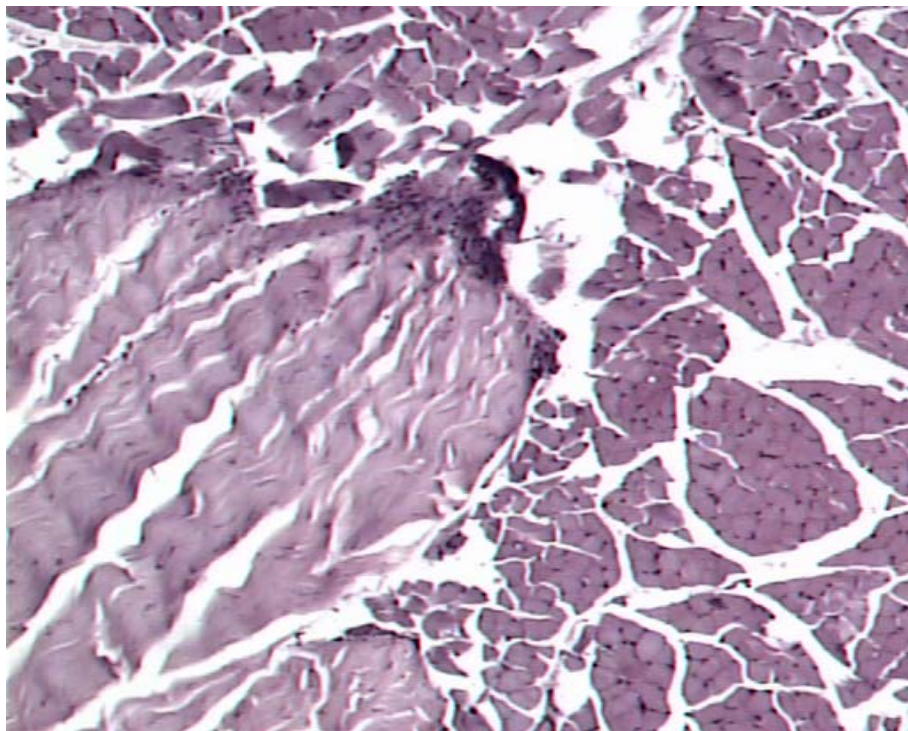


Рис. 2. Фрагментация мышечных волокон и некроз. Окраска гематоксилином и эозином. X80.

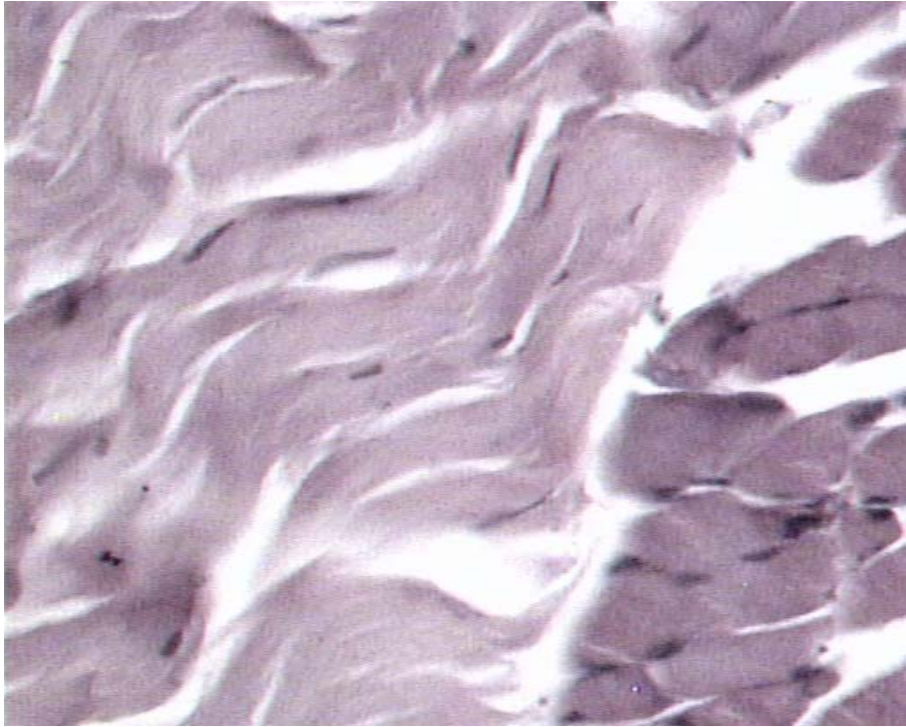


Рис. 3. Среди сохранившихся мышечных волокон имеются некрозы. Окраска по ван Гизону. X200.

СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

С.К. Кононов

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИОННЫХ ФАКТОРОВ НА ПРОТЕКАНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИММУНОДИАГНОСТИКУМОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОЗОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кировская государственная медицинская академия

Гидрозольные препараты представляют собой коллоидные и полукolloидные растворы оксидов и гидроксидов «переходных металлов»: прежде всего меди и железа, на поверхности которых адсорбированы биоспецифические компоненты, в частности антигены, либо комплиментарные им антитела к различным нозологиям. Это новый класс диагностических препаратов, которые на сегодняшний день созданы и успешно апробированы в ряде методик.

Один из компонентов гидрозольного диагностикума является раствор электролита, в котором и происходит реакция. При этом нами установлено, что иммунохимическая активность гидрозоля напрямую зависит от применяемого электролита. Эти данные были получены в ходе экспериментальных работ по созданию новых серодиагностикумов на туберкулез и методики экспрессного выявления вируса осповакцины на основе гидрозольных препаратов гексаацианоферрата железа (III).

Целью работы было установить влияние изучаемых ионов на эффективность диагностикумов. Задачей являлось провести постановку реакции с применением раствора NaCl в сравнении с растворами BaCl₂, MgSO₄, а также провести сравнительную оценку результатов.

Гидрозольные препараты синтезировали по известной методике. На поверхности твердой фазы сорбировали биолиганд туберкулезный антиген в одном случае и антитела к антигенам вируса осповакцины в другом.

Результаты и их обсуждение.

Были получены следующие результаты: при постановке реакции с участием биолигандов вируса осповакцины наилучшие результаты были получены с применением 0,45% раствора MgSO₄ (антигены выявлялись в разведениях 1/20 – 1/320). В реакции с применением 0,9% NaCl в разведениях 1/20 – 1/40; в случае 1,2% раствора BaCl₂ наблюдалась агглютинация и в плюс реакции, и в контроле, но интенсивность в последнем в разведениях 1/20 – 1/80 была выше. Во всех трех случаях ионная сила растворов I = 0,15 моль/кг.

При постановке реакции по серодиагностике туберкулеза распределение результатов было следующим: с 0,2% MgSO₄ антитела выявлялись в 1/20 – 1/40, с 0,4% NaCl – также 1/20 – 1/40, но в первом случае результат фиксировался более длительное время. При применении 0,6% BaCl₂ происходила неспецифическая агглютинация. В этой методике I = 0,07 моль/кг.

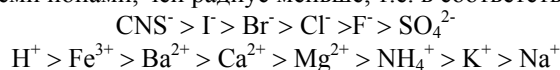
Таким образом, очевидно значительное влияние различных ионов на протекание серодиагностических реакций.

Данный факт можно попытаться объяснить следующим образом.

Частицы гидрозольного препарата, как коллоидного раствора, структурированы в мицеллах - гетерогенных микросистемах из микрокристаллов дисперсной фазы, окруженной сольватированными ионами, которые усиливают сродство коллоидных частиц к дисперсионной среде и препятствуют и агрегации.

При этом нейтрализация самих ионов либо связывание гидратной оболочки способно уменьшить коллоидную устойчивость. Рассматриваемые нами ионы действуют подобным образом, они способствуют уменьшению агрегативной устойчивости раствора (в регулируемых пределах), повышают взаимодействие частиц между собой. При этом в случае взаимодействия исследуемых биолигандов с лигандами на поверхности частиц происходит стабилизация гидрозольных комплексов, и это сопровождается отсутствием видимой агглютинации в плюс реакции. В контроле этого взаимодействия не происходит и пониженная агрегативная устойчивость способствует быстрой видимой глазом агглютинации.

Анализируя полученные результаты, предположительно можно констатировать в соответствии с законом Шульце – Гарди: коагуляция коллоидного раствора вызывается ионом, заряд которого противоположен знаку гранулы мицеллы и тем сильнее, чем выше заряд этого иона. Десольватация будет вызываться сильнее теми ионами, чей радиус меньше, т.е. в соответствии с лиотропным рядом:



При этом важно учитывать и тот факт, что ионы с большим радиусом способны приводить к гипергидратации частиц, и очевидно это тоже способствует потере агрегативной устойчивости.

Из этого видно, что ион Na^+ , хотя имеет наименьший радиус, является одновалентным, поэтому эффективность его наименьшая; ион Ba^{2+} является двухвалентным и имеет достаточно большой радиус, с чем, возможно, и связано так же низкая его эффективность; ион Mg^{2+} - двухвалентен, имеет промежуточное положение по радиусу, применялся в сочетании с SO_4^{2-} ионом, который обладает наибольшей десольватирующей активностью. Возможно, этот баланс характеристик MgSO_4 и определил его наибольшую активность.

Таким образом, результаты исследования показывают сильное влияние различных ионов на протекание гидрозольных реакций, а применение различных ионных характеристик в регулируемых пределах позволяет повысить эффективность иммунохимической диагностической методики.

ЛИТЕРАТУРА:

- [1] «Вятский медицинский вестник» №1, 1999г. д.т.н. А.Г. Мешандин, асс. О.Ю. Орлова, асп. А.В. Цепелева «Гидрозоли: принципиально новый класс диагностических препаратов для выявления и мониторинга инфекционных и соматических заболеваний», стр. 37-42.
- [2] Журнал «Неврология и психиатрия» №5, 2000. Ю.В. Кислицин, А.Г. Мешандин «Определение противомозговых антител в крови больных с опухолями мозга методом иммуноагглютинации»
- [3] «Клиническая лабораторная диагностика» №1, 2001 Ю.В. Золотарев, А.Г. Мешандин, Л.В. Золотарева «Серологическая диагностика сальмонеллёзов».
- [4] пат. РФ № 2169924
- [5] пат. РФ № 2130613

Summary

The role of the ionic factors in serological tests and in sensitiveness of the hydrosol immunodiagnostic method

S.K. Kononov

Kirov State Medical Academy

The article describes the results of comparative investigations of NaCl , MgSO_4 and BaCl_2 solutions in the hydrosol immunodiagnostic method. The immune sensitivenesses of the tuberculosis, small-pox vaccine hydrosol diagnostic tests were studied. Our experiments show that some features of MgSO_4 , BaCl_2 solutions can improve efficacy of this method.

Н.В.Лобастова

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПОЛИОКСИДОНИЕМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кировская государственная медицинская академия

Введение

Современное комплексное лечение детей с бронхиальной астмой проводится с учетом тяжести течения и периода болезни, индивидуальных особенностей организма больного ребенка и основано на применении базисной терапии (ингаляционные нестероидные противовоспалительные препараты, ингаляционные и системные кортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, специфическая иммунотерапия) в сочетании с бронходилататорами и муколитиками, физиотерапевтическими процедурами, рефлекс- и психотерапией /1, 7, 6/. В связи с выраженными иммунными нарушениями в процессе комплексного лечения больных бронхиальной астмой достаточно широко используют иммуномодулирующие средства – левамизол, тимоген, тактивин, миелопид, имунофан, лейкинферон, рибомунил /13, 3, 12, 2, 5, 4, 10, 11/. Однако в литературе отсутствуют сообщения о результатах использования у детей с тяжелым течением атопической бронхиальной астмой отечественного иммуномодулятора нового поколения – полиоксидония, который обладает иммунокорректирующим, детоксикационным, противовоспалительным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действиями, регулирует продукцию цитокинов /8, 9/, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находился 41 ребенок в возрасте 5-14 лет с тяжелым течением атопической бронхиальной астмы. У наблюдаемых больных в первые 1-2 дня пребывания в стационаре (в приступном периоде) и за 1-2 дня перед выпиской (в межприступном периоде болезни) исследовали содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами), содержание иммуноглобулинов (ИГ) основных классов (метод радиальный иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и общего ИГ Е в сыворотке (метод иммуноферментного анализа), концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в

сыворотке (метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ – теста (с использованием частиц латекса). Контрольную группу составили 532 практически здорового ребенка того же возраста, проживающие в г. Кирове и Кировской области.

Результаты

У всех наблюдаемых детей с бронхиальной астмой были выявлены признаки поливалентной сенсибилизации к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. Наряду с воздействием причинно-значимых аллергенов, возникновение приступа у них могло вызвать вдыхание холодного воздуха, резкие изменения метеорологических условий, физическая и эмоциональная нагрузка и др. Приступы удушья развивались у пациентов с частотой от 1 до 2 недель и чаще, продолжаясь от 3 до 6 часов и дольше.

В приступном периоде болезни у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы констатировались выраженные изменения иммунологической реактивности (таблица). Так, у них отмечалось снижение относительного количества Т-лимфоцитов ($P < 0,001$) и CD8 – клеток ($P < 0,05$) в крови, повышение уровней ИГ G ($P < 0,01$), А ($P < 0,01$), М ($P < 0,001$) и резко выраженное повышение уровня общего ИГ Е ($P < 0,001$) в сыворотке, снижение показателей ФАН ($P < 0,001$), ФИ ($P < 0,001$) и НСТ – теста ($P < 0,001$).

Таким образом, у наблюдаемых больных бронхиальной астмой в приступном периоде выявлялись признаки относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, повышение уровней иммуноглобулинов основных классов в сыворотке и гипериммуноглобулинемия Е, снижение показателей неспецифической резистентности.

Для купирования приступа удушья у всех детей с тяжелым течением бронхиальной астмы (41 пациент) использовали внутривенное введение преднизолона (1мг/кг) и эуфиллина, сердечные гликозиды. После выведения из приступа им назначался преднизолон внутрь (1мг/кг) коротким курсом на 3-5 дней, базисная терапия (бекотид по 2 дозированные ингаляции 3-4 раза в сутки), бромгексин внутрь, АТФ, витамины В5, В6, С, ультразвуковые ингаляции с эуфилином, муколитиками и натрием гидрокарбонатом, сеансы микроволновой терапии, индуктотермия на область надпочечников, ЛФК и массаж. Вместе с тем, 20 пациентам проводили курс лечения полиоксидонием, который вводился внутримышечно, в дозе 0,1мг/кг в 1-1,5мл воды для инъекций, 1 раз в день, через два дня на третий, всего 5 инъекций (продолжительность курса лечения – 13 дней). Лечение полиоксидонием начинали со второго дня пребывания больных в стационаре; никаких осложнений и побочных реакций при использовании препарата у них не возникало.

На фоне лечения, проводимого в стационаре, у всех больных бронхиальной астмой отмечалось улучшение общего состояния и положительная динамика клинических показателей с последовательным наступлением послеприступного и межприступного периодов болезни.

Больные бронхиальной астмой, получавшие общепринятое лечение, выписывались из стационара в среднем через $28,3 \pm 1,9$ суток, а больные, получавшие комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием – через $22,7 \pm 1,6$ суток, т.е. почти на шесть суток раньше.

Исследования показали, что у больных бронхиальной астмой, получавших общепринятое лечение, перед выпиской из стационара отмечались изменения показателей иммунитета, аналогичные тем, которые регистрировались в приступном периоде болезни (таблица). Так, у них констатировалось уменьшение относительного количества Т – лимфоцитов ($P < 0,001$) и CD8 – клеток ($P < 0,05$) в крови, повышение уровней ИГ G ($P < 0,001$), А ($P < 0,05$), М ($P < 0,001$) в сыворотке, гипериммуноглобулинемия Е ($P < 0,001$), снижение ФАН ($P < 0,001$), ФИ ($P < 0,001$) и значений НСТ – теста ($P < 0,02$).

У больных бронхиальной астмой, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием (таблица), перед выпиской из стационара отмечался высокий уровень ИГ Е ($P < 0,001$) в сыворотке и снижение показателей ФАН ($P < 0,02$), тогда как другие показатели иммунитета у них не отличались существенно от этих показателей у практически здоровых детей контрольной группы. Следует отметить, что уровень сывороточного ИГ Е у больных бронхиальной астмой, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием, был гораздо ниже его уровня ($P < 0,001$) у пациентов, получавших общепринятое лечение.

Перед выпиской из стационара пациентам, получавшим общепринятое лечение, рекомендовали во время диспансерно-поликлинического наблюдения продолжить проведение лечебных мероприятий (базисная терапия, теопэк внутрь, гипоаллергенная диета и др.). Пациентам, получавшим комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием, рекомендовали через 2-3 месяца после выписки провести повторный курс лечения этим препаратом.

Катамнестическое наблюдение показало, что у детей с бронхиальной астмой, получавших общепринятое лечение, после выписки из стационара периодически возникали явления затрудненного дыхания и приступообразный кашель, а спустя 2-3 месяца после выписки из стационара они вновь поступали в больницу с тяжелым приступом удушья. Обострение заболевания у них было связано чаще всего с респираторной инфекцией или воздействием причинно – значимых аллергенов. У пациентов, подвергавшихся комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием и получивших повторный курс

инъекций этого препарата, в периоде диспансерно-поликлинического наблюдения явления затрудненного дыхания и приступообразный кашель регистрировались сравнительно редко, а приступов удушья, требующих госпитализации, не отмечалось в течение 7-10 месяцев после выписки из стационара.

Выводы

1. У детей с тяжелым течением атопической бронхиальной астмы, получавших общепринятое лечение, перед выпиской из стационара сохранялись выраженные изменения иммунологической реактивности. Спустя непродолжительное время после выписки у них вновь возникали тяжелые приступы удушья.
2. Включение полиоксидония в комплексное лечение больных бронхиальной астмой обеспечивало нормализацию большинства показателей иммунитета перед выпиской из стационара, препятствовало развитию тяжелых приступов удушья и увеличивало продолжительность клинической ремиссии болезни.
3. Высокий клинический и иммуномодулирующий эффекты полиоксидония, отсутствие осложнений и побочных реакций при его применении позволяют рекомендовать широкое использование препарата в процессе комплексного лечения детей с тяжелым течением атопической бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В., Юхтина Н.В., Ляпунов А.В., Кудрявцева А.В., Ксензова О.Д., Рылеева И.В., Реутова В.С. Клиника – функциональные критерии тяжести бронхиальной астмы у детей и эффективность базисной терапии// Педиатрия. – 2001.- №5. – с. 4-9.
2. Золотоев В.И., Земсков А.М., Ступнитский А.А., Горяинова Т.А. Лечение тимогеном и миелопидом больных бронхиальной астмой//Клиническая медицина.-1995.-№6.-с.43-44.
3. Дзеранова Р.Г., Ревазова А.А., Албегова Д.В., Цаллагова Р.Б., Скокова Ю.В. Иммунокорригирующая терапия при лечении детей с синдромом бронхиальной обструкции / Сб.мат.3 Всероссийской научно-практ. конф. «Эффективная и иммунокорригирующая терапия в клинической практике».-Ижевск,1998.-с.64-65.
4. Иллек Я.Ю., Вязникова М.Л., Токарев А.Н., Зайцева Г.А., Куимова М.Р. Иммуногенетические параметры и иммунные нарушения у детей с бронхиальной астмой, эффективность комплексного лечения больных //Сб. научных трудов, посвященных 10-летию кафедры детских болезней КГМА «Актуальные вопросы педиатрии».-Киров,2000.-с.27-33.
5. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Токарев А.Н., Вязникова М.Л., Анфайлова З.И., Пенегина М.С. Влияние базисного лечения и иммуномодулирующей терапии имунофаном на показатели иммунологической реактивности у детей с бронхиальной астмой / Метод. рек – Киров, 1999 – 15 с.
6. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Л.И. Эффективность комбинации зафирлукаста и будесонида у детей с астмой / Мат. VIII Международной конф. по иммунореабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть». – Канны, 2002, т. 4. – с. 53.
7. Нишева Е.С., Кириллов М.А., Арутюнян И.В., Каплин Н.Н., Колобова Н.В., Пешехонова Ю.В., Валетова Л.Г., Галустян А.М., Авакумова А.В. Исследование механизмов хронического воспаления при аллергических заболеваниях у детей: центральная роль моноцитов / макрофагов // Педиатрия. – 2001. - № 5. – с. 9-14.
8. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В., Пинегин Б.В. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известным механизмом действия // Иммунология. – 2000. - №2. - с. 65-67.
9. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение. – М., 2000. – 84 с.
10. Токарев А.Н. Влияние базисной и иммуномоделирующей терапии на показатели иммунологической реактивности у детей с бронхиальной астмой: Дис. канд. мед. Наук. – Киров, 1999. – 126 с.
11. Токарев А.Н., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Вязникова М.Л. Использование имунофана в комплексном лечении детей с тяжелой бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2001. - №2. – с. 65-67.
12. Тюрин Н.А., Пушко Л.В., Кузменко Л.Г., Зайцева Г.П., Петрук Н.И., Муравьев В.А. Тактивин в комплексном лечении больных с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 1996. - №4. – с. 46-48.
13. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. – М. Медицина, 1989. – 250 с.

Summary

The influence of the basic therapy and combined treatment with polyoxidonium on the parameters of immunity of children with bronchial asthma*Lobastova N.V.**Kirov State Medical Academy, Department of Pediatrics*

The addition of polyoxidonium to the complex therapy of children with severe bronchial asthma provides normalization of the most immunological parameters before the discharge from the hospital and increases the duration of the clinical remission.

Г. А. Постникова.

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Кировская государственная медицинская академия

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита и разнообразными экстраартикулярными проявлениями.

Почечная патология обнаруживается при РА с высокой частотой – около 60%, по данным разных авторов [6,15,18].

У больных РА могут встречаться различные почечные заболевания: вторичный амилоидоз почек, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит почечных сосудов, нефросклероз, а в некоторых случаях – их сочетания [1,6,15]. Этиологически очень условно поражения почек у больных РА можно разделить на 2 группы: во-первых, нефропатия как одно из экстраартикулярных проявлений или осложнений самого РА, например, васкулит почечных сосудов, хронический гломерулонефрит, вторичный амилоидоз, и во-вторых, как осложнение лекарственной терапии РА: аналгетическая нефропатия (АН), лекарственный гломерулонефрит.

Патогенез таких разных почечных заболеваний не может быть одинаковым. Васкулит почечных сосудов и гломерулонефриты имеют иммунную природу, в основном – иммунокомплексную; в тяжёлых случаях фиксируются признаки аутоиммунного процесса. Токсическое воздействие длительного приёма НПВП на ферментные системы клеток эпителия почечных канальцев и интерстиция лежит в основе развития АН. В настоящей статье сделана попытка освещения механизмов развития различных поражений почек при РА.

Системный ревматоидный васкулит чаще встречается у мужчин, ассоциируется с высокой активностью и серопозитивностью. По данным Bely M. et al. [13], при аутопсии пациентов с РА системный васкулит с вовлечением внутренних органов встречался в 36 из 161 случаев, что составляет 22,4 %, при этом поражение почек отмечено у половины пациентов, то есть у 18 из 36. У одного из них причиной смерти явился васкулит, осложнившийся тромбозом одной из почечных артерий, инфарктом почки и острой почечной недостаточностью. То, что васкулит внутренних органов, в том числе и почечных сосудов, прижизненно диагностируется редко - у 0,1 - 0,2 % больных, по-видимому, обусловлено наличием в большинстве случаев скудной клинической симптоматики и неспецифичностью симптомов. У пациентов с ревматоидным васкулитом почечных сосудов чаще выявляется небольшое транзиторное снижение почечной функции вместе с преходящей гематурией, говорящей о локальном воспалении, а тяжелая почечная недостаточность наблюдается редко [8,12]. Решающее значение для диагностики имеет исследование почечного биоптата, но биопсия почки ввиду дороговизны и возможности тяжёлых осложнений не показана при минимальном мочевом синдроме. Voergs M. сообщает о неоднородном, очаговом поражении сосудов при РА, что может приводить при биопсии почки к захвату неповрежденного участка почечной ткани, поэтому частота васкулита почечных сосудов при РА, обнаруженная при аутопсии, гораздо выше диагностируемой прижизненно по данным биопсии почки [15].

При РА могут поражаться сосуды любого калибра, но наиболее часто обнаруживается воспаление средних и мелких артерий по типу панартериита. В стенках сосудов при ревматоидном васкулите обнаруживают депозиты Ig G, Ig M и C₃, что свидетельствует об иммунокомплексной природе васкулита. На это же указывают снижение уровня C₂, C₄ и активация C₃ в сыворотке крови, высокий уровень РФ, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и криоглобулинов в крови [8,13]. При РА имеется связь между уровнем ЦИК, активностью суставного процесса и развитием васкулита. При наличии системных проявлений уровень ЦИК значительно выше, чем при суставной форме, независимо от активности суставного процесса [1,15]. Считают, что иммунные комплексы вызывают ряд цепных реакций, индуцирующих и поддерживающих воспаление при РА, что обуславливает прогрессирующее

течение заболевания с присоединением поражения внутренних органов, в том числе и почек [6,12]. При поражении почек у больных РА часто выявляется повышение уровня Ig M и Ig A [6,15]. В-клеточная активация при РА приводит к гиперпродукции различных аутоантител, в том числе антител к нативной и денатурированной ДНК. У больных РА при наличии антител к ДНК достоверно чаще диагностировался системный васкулит с поражением сердца, почек, печени [1,8]. Ревматоидный васкулит ассоциируется с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антиэндотелиальными антителами и повышением уровня фактора фон Виллебранда в сыворотке крови [1,8,23]. Изучена также ассоциация между высокими уровнями Ат-2 и фактора фон Виллебранда у больных РА с разными формами васкулита. Voers M. в 1990 г сообщал об активации ренин-ангиотензиновой системы в виде повышения активности ренина и проренина в плазме крови у больных с тяжёлым течением РА, относя это к косвенным доказательствам васкулита почечных сосудов [15]. Саморядова О.С. (1991 г.) считает, что артериальная гипертензия при РА является одним из проявлений ревматоидного васкулита, основываясь на том, что при РА с АГ имеется достоверная связь между уровнем Ат-2 в сыворотке крови и показателями клинической и иммунологической активности РА - повышением СОЭ и титров РФ. Подтверждением этого, по её мнению, является определённый антигипертензивный эффект иммуносупрессивного препарата циклофосамида [9]. Все эти данные могут свидетельствовать о более высокой частоте васкулита почечных сосудов при РА, чем это принято считать традиционно.

При наличии мочевого синдрома - протеинурии и/или гематурии - у больных РА часто выявляются гломерулонефриты: по данным биопсий почки - до 67 % от общего числа нефропатий [11,12,15].

Патогенез гломерулонефритов при РА является иммунным и практически всегда – иммунокомплексным [1,6,11]. В настоящее время механизм иммунокомплексного повреждения почек достаточно хорошо изучен. Попадающие с током плазмы в почки ЦИК в физиологических условиях либо удаляются с мочой, либо попадают в мезангий, где фагоцитируются мезангиальными макрофагами, а также растворяются за счет местной активации комплемента. Избыточному отложению ЦИК в мезангии способствует 3 группы факторов: свойства самих ЦИК - их большой размер и плохая растворимость, зависящая от активации системы комплемента (плохо удаляются ЦИК, содержащие Ig M- из-за их большого размера, и Ig A - из-за слабой активации комплемента); повышенное образование ЦИК вследствие, например, хронического воспаления; и повышение внутриклубочкового давления [10]. При повышении давления в капиллярах клубочка усиливается поступление ЦИК в мезангий. Если ЦИК поступает слишком много, мезангиальные фагоциты не успевают удалять их, и они длительно персистируют в мезангии, образуя агрегаты крупных нерастворимых иммунокомплексных депозитов. Если продолжается иммунное воспаление, в состав иммунных комплексов включаются новые антитела (например, РФ), создавая условия для фиксации и повреждающей активации комплемента и вызывая развитие иммунокомплексного гломерулонефрита [6,11]. Активация системы комплемента играет важную роль в развитии воспаления и иммунного ответа, активации фагоцитов и синтезе цитокинов. К провоспалительным цитокинам относят прежде всего интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) [11,12]. Отмечено, что при РА увеличение уровня растворимых форм рецепторов ФНО-α и ИЛ-6 коррелирует с воспалительной активностью заболевания: его лабораторными показателями (величиной СОЭ и концентрацией С-реактивного белка) и клиническими параметрами суставного воспаления (выраженность боли, длительность утренней скованности) [12]. Склерозирующим действием обладают тромбоцитарный фактор роста (тц-ФР) и трансформирующий фактор роста (ТФР). Фиброгенные свойства ТФР были продемонстрированы в экспериментах, когда повторные инъекции цитокина мышам вызывали тяжелый почечный и печеночный фиброз [20]. Обнаружено также, что Ат-2 индуцирует экспрессию тц-ФР и ТФР в гладкомышечных и мезангиальных клетках, и этот эффект значительно подавляется введением и-АПФ [24].

Чаще всего при РА обнаруживается мезангиопролиферативный (34 %) и мембранозный (31 %) гломерулонефриты, гораздо реже - гломерулонефрит с минимальными изменениями (11 %) и мембранопротролиферативный (7 %)[18].

По данным Helin H.J.и соавторов (1995 г.), у пациентов с изолированной протеинурией одинаково часто выявлялся мезангиопротролиферативный и мембранозный гломерулонефрит. У пациентов с гематурией в два раза чаще обнаруживали мезангиопротролиферативный гломерулонефрит [12].

Мезангиопротролиферативный гломерулонефрит является наиболее характерным и проявлением самого РА. В 2/3 случаев он развивается с началом РА, до назначения какой-либо терапии [11,18]. При световой микроскопии мезангиопротролиферативному гломерулонефриту соответствует гиперклеточность мезангия, при иммунофлуоресценции в мезангии выявляют гранулы депозитов, содержащие Ig G, A и M и комплемент C₃ [11,18]. Клинически мезангиопротролиферативный гломерулонефрит, как правило, сочетается с высокой активностью РА, повышением в крови уровня Ig M и IgA, которые могут входить в состав иммунных депозитов. Мочевой синдром в течение нескольких лет может быть транзиторным или стойким, в зависимости от тяжести заболевания. При прогрессировании гломерулонефрита присоединяется АГ. Исходом заболевания является нефросклероз с развитием ХПН [1,6,11].

При анализе связи почечной патологии с лечением РА установлено, что гломерулонефрит с минимальными изменениями обычно является осложнением терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), появляясь чаще через 2 - 6 недель от начала лечения.

При электронной микроскопии обнаруживают слияние между собой коротких отростков подоцитов. В некоторых случаях имеются мононуклеарная инфильтрация и значительный отёк интерстиция, дистрофия клеток эпителия почечных канальцев, что позволяет говорить о сочетании гломерулонефрита с минимальными изменениями с острым интерстициальным нефритом [10,18,22]. Клинически наблюдается изолированная протеинурия - умеренная или массивная с развитием нефротического синдрома, иногда требующая применения глюкокортикостероидов (ГКС) [10,22]. Мембранозный гломерулонефрит в 2/3 случаев также чётко связан с лечением препаратами золота или Д-пеницилламином, или реже с НПВП [10,15,18]. В 1/3 случаев мембранозная нефропатия не имеет отношения к терапии, поскольку изменения в анализах мочи появлялись до того, как назначалось какое-либо лечение. В этом случае её можно рассматривать как проявление ревматоидного процесса [11,18]. Морфологические изменения при мембранозной нефропатии включают иммунные депозиты, расположенные подэпителиально и утолщение базальной мембраны, выявляемое в поздней стадии. Клинически наблюдается появление изолированной протеинурии или в сочетании с гематурией, нефротический синдром обычно наблюдается при лекарственной этиологии мембранозного гломерулонефрита [11]. Крайне редко встречаются при РА гломерулонефриты с быстро прогрессирующим течением. Harper L. с соавторами (1995 г.) сообщает о 10 пациентах РА с фокально-сегментарным некротизирующим гломерулонефритом. У половины из них имелись признаки экстраренального васкулита и обнаруживались ANCA; у 9 развилась терминальная ХПН в короткие сроки, несмотря на агрессивную терапию с применением ГКС и цитостатиков (ЦС) [16]. Однако даже в этих случаях в сыворотке крови не обнаруживались антитела к базальной мембране клубочков, что позволяет сделать вывод об иммунокомплексной природе и этих тяжёлых вариантов нефритов.

Лекарственная нефропатия часто возникает при лечении РА солями золота или Д-пеницилламином [1,10,12]. «Золотая нефропатия» развивается не только при парентеральном, но и при пероральном лечении препаратами золота у 2 – 10 % пациентов, проявляясь протеинурией. У 1 – 2 % развивается тяжёлый нефротический синдром [10,11,12]. Гистологические изменения включают различные морфологические варианты гломерулонефрита. Чаще всего обнаруживается мембранозный, реже – гломерулонефрит с минимальными изменениями и мембрано-пролиферативный. «Золотой нефрит» отличается благоприятным естественным течением с полной нормализацией анализов мочи в среднем через 11 месяцев после отмены препарата [10,11]. Терапия солями золота реже может вызывать и другие типы поражения почек: канальцевые дисфункции, острый интерстициальный нефрит с ОПН, васкулит почечных сосудов [10].

При лечении Д-пеницилламином протеинурия обнаруживается у 9 % больных РА, обычно через 6 месяцев от начала терапии, когда концентрация препарата в крови становится максимальной. У 10 % из них развивается нефротический синдром [10,15]. Морфологически выявляется классический иммунокомплексный мембранозный гломерулонефрит. Механизм повреждения почек предположительно связан с накоплением лекарства в проксимальных и дистальных канальцах, повреждением эпителия и высвобождением аутоантигена щеточной каемки. Это запускает процесс образования иммунных комплексов, фиксирующихся на базальной мембране подэпителиально и приводит к развитию мембранозного гломерулонефрита. Данная гипотеза была экспериментально подтверждена на крысах [11]. Установлена связь между серопозитивностью, повышением уровня Ig M и Ig A и тяжестью почечной патологии при РА. Считается, что частое присутствие иммунных депозитов в почках, обнаруживаемое вообще при РА, чрезвычайно способствует развитию лекарственных поражений, в том числе и при терапии Д-пеницилламином. Это объясняет тот факт, что нефропатия гораздо более часто развивается при лечении Д-пеницилламином у больных РА, чем у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, хотя последние получают данную терапию пожизненно [11].

Вторичный амилоидоз почек является грозным осложнением РА и одной из главных причин развития почечной недостаточности и смерти у больных РА. У больных ювенильным РА вторичный амилоидоз почек является причиной смерти в 30 % случаев, и обнаруживается на аутопсии в 40 % [1,6,15]. У взрослых больных РА прижизненно амилоидоз почек диагностируют в 2 - 23 %, посмертно амилоидоз обнаруживают у 10 - 25 % болевших РА [1,13,15]. Во многих странах РА находится на первом месте в ряду причин вторичного амилоидоза, поскольку до 56 % пациентов с амилоидозом страдают РА [15].

Многочисленные авторы отмечают, что важнейшим фактором развития амилоидоза является постоянно сохраняющаяся активность РА [1,6,12,14]. При воспалении резко возрастает синтез клетками разных типов (гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами) альфа-глобулина SAA - острофазового белка, по функциональным свойствам близкого С-реактивному белку. Цитокины, продуцируемые активированными моноцитами-макрофагами, вызывают экспрессию острофазового белка SAA, а также экспрессию протеолитических ферментов, в норме расщепляющих этот белок. Считают, что образование растворимого АА-белка осуществляется в результате неполного расщепления SAA протеазами, связанными с мембраной моноцитов-макрофагов. Полимеризация растворимого АА-белка в амилоидные фибриллы происходит также на поверхности макрофагов механизмом перекрестного связывания полипептидов при участии мембранных ферментов. Возможно, имеется генетическая предрасположенность к образованию амилоидных фибрилл, поскольку в последние годы получены

доказательства существования у человека нескольких молекулярных форм SAA. В составе амилоидных фибрилл обнаружены фрагменты лишь пяти из них, чем, по-видимому, и объясняется развитие амилоидоза только у части больных РА [12].

Процессу преципитации амилоидных белков в тканях способствуют местные факторы: pH, электрический заряд, гидратационное напряжение клеточных мембран [12]. Характер отложения амилоида в почках может быть гломерулярным и васкулярным - с преимущественным отложением амилоида в клубочках или в стенках крупных сосудов, строме пирамид и капсуле почек. В клубочках амилоид откладывается сначала в мезангии, затем вдоль базальной мембраны. При этом степень протеинурии зависит не от массивности отложения амилоида в клубочках, а от степени деструкции ножек и самих тел клеток подоцитов [1,6,12].

Протеинурия выявляется в 100 % случаев амилоидоза при РА, причем в 70 % - массивная протеинурия (более 3,5 г/сутки) с последующим развитием нефротического синдрома [1,6]. Также выявляются гиалиновые и восковидные цилиндры; иногда возникают тубулярные дисфункции вследствие массивного отложения амилоидных масс в интерстиции [12]. Гематурия нехарактерна. АГ наблюдается в 11 - 20 % случаев в начале заболевания, в отсутствие поражения надпочечников, и не коррелирует с массивностью отложения амилоида в сосудах [9]. Вторичный амилоидоз всегда носит системный характер, поражая наряду с почками желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку, сердце, надпочечники, поджелудочную железу. Прогноз при вторичном амилоидозе крайне неблагоприятен, средняя продолжительность жизни больных составляет 1-3 года [1,6]. Причинами смерти является не только терминальная ХПН, но и осложнения нефротического синдрома (гиповолемия, тяжёлые инфекции), а также сердечная недостаточность и поражение других органов и систем [1,12].

Диагноз амилоидоза ставится на основании гистологического исследования биоптатов подслизистого слоя прямой кишки или желудка (достоверность исследования – 70-85%), или биоптата почки (достоверность 95 - 100 %) [1,6,18]. Биопсийный материал исследуют различными методами. Основными в клинике остаются окрасочные методы с конго-красным, гиацинт-фиолет, йод грюн. В последние годы предложено использовать моноклональные антитела к фибриллярному белку амилоида. Для диагностики и контроля динамики тканевых отложений амилоида в процессе лечения за рубежом в настоящее время используется метод сцинтиграфии с меченым J^{123} сывороточным Р-компонентом, который в организме обратимо связывается с амилоидными депозитами и может быть количественно оценен на серии сцинтиграмм [12].

В настоящее время исследуется значение активного лечения РА, направленного на снижение уровня сывороточных предшественников амилоида. Установлено, что при лечении РА более года цитостатиками (циклофосфаном, хлорамбуцилом и, возможно, метатрексатом), амилоидоз возникает значительно реже, а при уже развившемся амилоидозе наблюдается уменьшение его клинических проявлений и значительное продление жизни пациентов [14].

При употреблении НПВП у больных РА могут развиваться самые разные виды почечной патологии: острый канальцевый некроз с ОПН, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит с папиллярным некрозом (анальгетическая нефропатия), лекарственный гломерулонефрит [2,10,22].

Острые поражения почек, возникающие при приеме НПВП, связаны с их влиянием на почечную гемодинамику. Функция почек во многом зависит от выработки локальных почечных простагландинов (ПГ), которые синтезируются из арахидоновой кислоты с помощью двух изоферментов циклооксигеназы - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 отвечает за выработку ПГ, регулирующих физиологическую активность клеток. ЦОГ-2 принимает участие в синтезе провоспалительных ПГ. Большинство НПВП подавляют активность и ЦОГ-1, с чем связана их потенциальная нефротоксичность [2,10,22].

В эксперименте Елисевиным Ю.М в 1995 г. показано, что при длительном введении индометацина кроликам развивается воспалительная реакция интерстиция и дистрофические изменения канальцев, доказанные морфологически [4]. Другие авторы сообщают об ухудшении фильтрационной функции у больных РА на фоне приема НПВП в виде снижения СКФ и уменьшения реабсорбции натрия [2,10,12,22]. Так, в наблюдении Андросовой С.О. с соавторами в 1983 г. при лечении индометацином 310 больных у 20 % пациентов было выявлено снижение СКФ (до лечения СКФ составляла в среднем 90 мл/мин., в период лечения – 52 мл/мин.), что сопровождалось повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови [10]. В отдельных случаях гемодинамические нарушения выражены резко и приводят к острому канальцевому некрозу с ОПН. Это может произойти при передозировке НПВП, при их сочетании с приемом алкоголя, и у пожилых людей [22].

Острый интерстициальный нефрит при лечении НПВП (в основном, индометацином и ибупрофеном) развивается примерно у 1 – 2 из 10 000 человек [10]. Особенности этой патологии являются более частое развитие у женщин и пожилых людей, редкость системных аллергических реакций, а также возможность появления массивной протеинурии с формированием нефротического синдрома, что требует назначения ГКС. Морфологически при этом в почках нередко выявляется сочетание острого интерстициального нефрита с минимальными изменениями клубочков [11,22].

Хронический интерстициальный нефрит на фоне многолетнего приема НПВП (анальгетическая нефропатия) обнаруживается у 10-30 % пациентов с РА и характеризуется прогрессирующим течением с

частым присоединением сосочкового некроза и постепенным развитием ХПН [2,6,10,12]. Наиболее нефротоксичными считают смеси анальгетиков, особенно включающие фенацетин, однако в настоящее время признано, что поражение почек может развиваться на фоне длительного приема любого анальгетика или НПВП [10,22]. Длительность приема анальгетиков или НПВП до развития анальгетической нефропатии составляет более 5 лет, а суммарные дозы препаратов – выше 1 кг. [10]. Патологические изменения в почках обусловлены прямым токсическим действием НПВП на эпителий канальцев и интерстициальную ткань, подавлением выработки локально-почечных ПГ, развитием интерстициального фиброза. При морфологическом исследовании у больных анальгетической нефропатией обнаруживают дистрофию и атрофию эпителия почечных канальцев, фиброз интерстиция, а также склероз капилляров слизистой оболочки мочевых путей (у 80–90 % больных), сосочковый некроз (у 15–40 % больных). Реже выявляются признаки вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза [10,22].

Ранним признаком АН является снижение относительной плотности мочи, обнаруживаемое у 100 % больных. У 25 % отмечается нарушение ацидификации (стойкая щелочная реакция мочи), у 10 % - развитие явного канальцевого ацидоза: мышечная слабость, судороги, кальцификация мозгового слоя почек, остеопороз [10]. Больных может беспокоить жажда, полиурия, никтурия. Мочевой синдром скудный, представлен микрогематурией, незначительной протеинурией. У 70 % больных АН выявляется абактериальная лейкоцитурия, у некоторых развивается рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. Увеличение гематурии, эпизоды макрогематурии с почечной коликой могут быть вызваны сосочковым некрозом и сопровождаться повышением азотемии с быстрым спонтанным восстановлением функции почек, атаками пиелонефрита. Обструкция мочеточника, осложненная инфекцией, может привести к пионефрозу и сепсису. У большинства больных сосочковый некроз протекает бессимптомно, проявляясь лишь умеренным мочевым синдромом. Появление стойкой макрогематурии может свидетельствовать о развитии урозпитиальной карциномы, которую находят у 2 – 10 % больных АН [10]. Увеличение протеинурии до массивной (более 3,5 г/сутки) указывает на тяжелое поражение клубочков – вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз и является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о возможности скорого (через 1–2 года) развития терминальной ХПН [2,10]. При АН по УЗИ и КТ выявляется уменьшение размеров почек, неровность их контуров, кальцификация сосочков. При цистоскопии часто обнаруживается характерная пигментация треугольника мочевого пузыря, обусловленная микроангиопатией сосудов слизистой оболочки. АН часто сопровождается признаками поражения других органов и систем: патологией желудочно-кишечного тракта (рецидивирующий стоматит, язвы желудка); артериальной гипертензией, иногда злокачественного течения; генерализованным атеросклерозом с возможным развитием стеноза почечных артерий, сосудов головного мозга, ишемической болезни сердца; пигментацией кожных покровов бледно-желтого цвета; бесплодием. У 80-90 % больных АН имеются нервно-психические расстройства, которые проявляются головной болью, личностными нарушениями, психозами [10]. Из-за скудности мочевого синдрома АН в 80% случаев диагностируется только при развитии ХПН. Некоторые авторы считают анальгетическую нефропатию самой частой причиной ХПН у больных РА, учитывая частоту приема ими НПВП [10,12].

В последнее время появились НПВП, селективно блокирующие активность ЦОГ-2: мелоксикам и др. Их применение позволило в значительной степени снизить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время проводятся исследования влияния этих препаратов на здоровую и патологически измененную почку. Дюбанова Г.А. с соавтор., 1999 г., сообщают о применении мелоксикама у 90 больных с ревматической патологией, из которых 30 имели различные нефропатии. В процессе лечения только у одного больного с вторичным амилоидозом и ХПН II стадии ухудшилась функция почек. Снижения СКФ у остальных больных не наблюдалось [3]. Однако для подтверждения менее выраженного нефротоксического эффекта селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с обычными НПВП требуется проведение длительных контролируемых испытаний. Выраженной нефротоксичностью обладает циклоспорин А (сандиммун), в последнее время все шире используемый при РА. К механизмам хронической нефротоксичности циклоспорина относятся: сужение приносящей артериолы клубочка и снижение СКФ, индукция NO-зависимого апоптоза клеток тубулярного эпителия и интерстициального фиброза, стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста и прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и рецепторы тромбоцитов [10,12]. Сандиммуновая нефропатия чаще манифестирует на 2–4 году лечения, характеризуется развивающимся интерстициальным фиброзом, артериальной гипертензией и медленно прогрессирующей почечной недостаточностью. При использовании высоких доз сандиммуна (10 мг/кг веса в сутки и более) развивается облитерирующая артериолопатия с гломерулопатией по типу фокально-сегментарного гломерулосклероза и гемолитико-уремический синдром, отличающиеся злокачественной АГ, высокой протеинурией и быстрыми темпами прогрессирования почечной недостаточности. Однако даже при использовании малых и средних доз сандиммуна (менее 5 мг/кг веса в сутки) в 13 – 19 % случаев развивается протеинурия и в 11 % - АГ [10]. С учетом высокой нефротоксичности циклоспорина при лечении им больных РА предлагается ежемесячный контроль уровня креатинина в сыворотке крови и при его повышении на 30 % и более – снижение дозы или отмена препарата. Предлагается также

использовать с нефропротективной целью блокаторы Са-каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин), которые устраняют почечную вазоконстрикцию, вызванную циклоспорином [10,12].

Патологический мочевого синдром часто встречается при РА и часто вызывает значительные трудности при его интерпретации. Это привело к использованию в литературе термина «ревматоидная нефропатия», которое подразумевает и проявления РА, и побочные эффекты его терапии, а также сочетания этих поражений у одного больного [12,15].

Патофизиологическим признаком, объединяющим столь разные нефропатии, является постепенное снижение фильтрационной функции почек [20,24]. В настоящее время большую роль в прогрессировании различных нефропатий отводят гемодинамическим механизмам, реализующимся за счет повышения давления в капиллярах клубочка и развития гиперфильтрации в каждом нефроне. Гемодинамические механизмы прогрессирования нефропатий были раскрыты и теоретически обоснованы в целом ряде экспериментальных и клинических работ, начало которым положили микропункционные исследования Hostetter с соавторами в 1981 г. и Brenner с соавторами в 1982 г. [17]. По современным представлениям, главным пусковым моментом в возникновении нарушений внутривисцеральной гемодинамики (ВПГД) является патологическая активация РАС в ответ на иммуновоспалительное повреждение почек и /или их ишемию, которая сопровождается резким повышением концентрации Ат-2 в крови и, особенно, в ткани почек [19,20,24]. Ат-2, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает спазм выносящей артериолы клубочка, поскольку в ней расположено наибольшее количество рецепторов к ангиотензину. Сужение выносящей артериолы и приводит к повышению давления в капиллярах клубочка. Ат-2 обладает также мощным пролиферативным действием, индуцируя синтез таких факторов роста, как ТФР, тц-ФР и основной фактор роста фибробластов. В эксперименте у крыс повторные инфузии Ат-2 вызвали развитие интерстициального фиброза и отложение в мезангии коллагена 4 типа [19,24]. Каскад патологических изменений, развивающихся при нарушении ВПГД, в конечном итоге приводит к прогрессированию гломерулосклероза, интерстициального фиброза и нефроангиосклероза, стремясь к одному исходу – ХПН.

В последние годы активно изучаются вазоактивные гормоны эндотелия – эндотелин и оксид азота (NO) и их роль в прогрессировании нефропатий [5,12,20,21]. В почках эндотелин и NO продуцируются эндотелиальными клетками клубочков и воздействуют на ВПГД, причем эффекты их противоположны. В противоположность эндотелину, активация синтеза NO расширяет почечные сосуды [12,21]. Повышение синтеза NO в тканях, наблюдающееся при воспалительных заболеваниях, призвано осуществлять защитное действие, поскольку оказывает вазодилатирующий эффект, улучшает кровоснабжение воспаленной ткани, препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов, экспрессирует синтез белков антиоксидантной защиты, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, белков ионных каналов. Также повышенный синтез NO приводит к супрессии Т-клеточной пролиферации, подавлению продукции цитокинов, особенно – ИЛ-6 [5,21]. Однако избыток NO в условиях хронического воспаления может оказывать повреждающее действие на ткани, проявляя цитотоксический и провоспалительный эффект [12,21]. Показано, что у больных РА концентрация нитритов в сыворотке крови и синовиальной жидкости повышена, с другой стороны, повышено и содержание продуктов окисления NO – пероксинитрита и 3-нитротирозина [21].

Для изучения частоты и характера поражений почек при РА нами обследовано 757 больных РА, находившихся на лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Кировской областной клинической больницы в период с 1995 по 2002 гг. Частота выявленного патологического мочевого синдрома составила 59,7 % (452 больных), что соответствует литературным данным [1,6,12]. В исследование включались больные только с сохранной функцией почек. Следует отметить, что у больных с лёгкими формами РА изменения в анализах мочи отсутствовали.

Частота гломерулонефрита среди других нефропатий в нашем исследовании составила 31 %. Мочевого синдром был представлен в основном незначительной протеинурией и/или микрогематурией, только у одной больной развился нефротический синдром, который имел лекарственную этиологию: он возник на фоне приёма купренила. У остальных больных такой чёткой связи с лекарственной терапией выявить не удалось. Больные, у которых патология почек определялась нами как гломерулонефрит, имели самый молодой возраст ($42,4 \pm 9,8$ лет) и наименьшую длительность РА ($3,9 \pm 4,0$ лет). У нескольких больных нефропатия появилась на первом году РА. Большинство имели быстро прогрессирующее течение и тяжёлые формы РА со II – III степенью активности. Все больные кроме гломерулонефрита имели другие системные проявления иммунного воспаления, такие как ревматоидные узелки, эписклерит, лимфоаденопатия, кожный васкулит, лихорадка. У 67 % больных с гломерулонефритом выявлена АГ, причём у большинства из них повышение АД зафиксировано в дебюте РА до начала терапии. Из лабораторных данных следует отметить в первую очередь высокий уровень РФ в сыворотке крови, - почти в 3 раза выше, чем у больных с другими нефропатиями, а также наиболее высокий уровень ЦИК и повышение уровня Ig G и Ig A в сыворотке крови. Это свидетельствует о высокой активности и тяжести иммунопатологических реакций в данной группе больных, следствием которых могло явиться развитие гломерулонефрита.

Частота амилоидоза в нашем исследовании среди других нефропатий составила 18 %. Все больные имели нефротический синдром.

Группа с хроническим интерстициальным нефритом (ХИН) оказалась наиболее многочисленной и составила почти треть (31 %) среди обследованных нами больных РА и половину (51 %) всех вариантов нефропатий, что согласуется с данными других авторов [12, 22]. Обращало на себя внимание снижение концентрационной функции почек: низкий удельный вес мочи, склонность к полиурии, никтурии; мочевого осадок скудный. Длительность РА у всех больных с ХИН была значительной: от 8 до 26 лет (в среднем $12,8 \pm 5,0$), во всех случаях имела среднюю тяжесть и медленно прогрессирующее течение РА. Длительность регулярного приёма НПВС равнялась стажу РА, у 1/3 больных НПВС являлись единственным средством лечения, что является подтверждением лекарственной этиологии ХИН. Экстраартикулярные проявления обнаружены у 65 % больных. Чаще всего это была анемия, которая, как известно, может быть вызвана или усугублена систематическим приёмом анальгетиков и входит в число критериев анальгетической нефропатии. АГ также является одним из критериев анальгетической нефропатии, поскольку связана с подавлением выработки почечных простагландинов и в нашем исследовании она наблюдалась у 75 % больных, гораздо чаще, чем при других видах нефропатий. Кроме анемии выявлялись похудание, амиотрофии, полинейропатия.

При исследовании ВПГД нами в установлено, что нарушение ВПГД (выявляемое по отсутствию почечного функционального резерва) у больных РА встречается с высокой частотой: у 33 из 75 обследованных пациентов, что составляет 44 %. Интересно, что частота выявления нарушений ВПГД коррелировала с тяжестью, воспалительной и иммунологической активностью РА, наличием системной АГ; но не зависела от характера нефропатии. По нашему мнению, это свидетельствует о значительной роли гемодинамических нарушений в развитии и прогрессировании нефропатий при РА, а также открывает новые возможности для их профилактики и лечения.

Для изучения роли NO в развитии и прогрессировании патологии почек при РА мы исследовали содержание метаболитов NO в сыворотке крови и моче больных в зависимости от наличия нефропатии, состояния ВПГД и других факторов. Наиболее высокий уровень метаболитов NO в сыворотке крови и моче соответствовал тяжести и степени активности ревматоидного процесса. Закономерным является низкий уровень нитритов в крови и моче больных РА при наличии системной АГ. При сравнении групп больных РА с нормальной и нарушенной ВПГД оказались различными соотношения между уровнем нитритов в крови и их экскрецией с мочой: если в группе больных с нормальной ВПГД это соотношение было около 1, то у больных РА с нарушенной гемодинамикой уровень нитритов в крови превышал их экскрецию с мочой, и это соотношение составило 0,6. Нарушение ВПГД коррелировало с наибольшей тяжестью и степенью активности ревматоидного процесса. Возможно, имеющаяся при высокой активности РА патологическая активация РАС и повышение синтеза Аг-2 и является непосредственной причиной повышения внутриклубочкового давления, а отражением внутриклубочковой гипертензии является снижение выделения стабильных метаболитов NO с мочой, которое, возможно, указывает также на наличие склеротических процессов в сосудах клубочков. В этом случае представляется интересным проследить эффект от включения в терапию больных РА с нефропатиями и нарушением ВПГД препаратов, снижающих давление в капиллярах клубочка – и-АПФ.

Заключение.

Выявленная в нашем исследовании высокая частота нефропатий у больных РА совпадает с данными других авторов. Больные РА с гломерулонефритами, патогенез которых при РА является иммунокомплексным, имели достоверно более высокие показатели активности иммунного воспаления (титры ЦИК, РФ, уровень IgA и G), чем больные РА с другими нефропатиями.

54 % составили лекарственные нефропатии, в основном представленные АН; в одном случае имелся лекарственный иммунокомплексный гломерулонефрит. Отсутствие ПФР, часто обнаруживаемое у больных РА в нашем исследовании, не зависело от характера нефропатии, но достоверно коррелировало с тяжестью, воспалительной и иммунной активностью РА и наличием АГ. У больных РА с нарушением ВПГД (отсутствием ПФР) наблюдали высокий уровень стабильных метаболитов NO в крови, отражающий тяжесть и активность ревматоидного процесса, и относительное снижение экскреции нитритов с мочой, возможно вследствие наличия склеротических процессов в почечной паренхиме.

Литература:

1. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит // В кн.: Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 257-295.
2. Дворкин Е.Б. О влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на состояние фильтрационной функции почек больных ревматоидным артритом. Дис. канд. мед. наук. М.–1993.
3. Дюбанова Г. А., Тов Н. Л., Мовчан Е. А. и др. Применение селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама у больных с высоким риском развития осложнений // Тезисы докладов II съезда нефрологов России. М., 18-22 окт. 1999. – С.77.
4. Елисеvский Ю.М. Кровообращение в почках при интерстициальных нефропатиях. Дис. доктора мед. наук. М.-1995.-С.18-21.

5. Кирпикова М.Н., Бобков В.А., Томилова И.К. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов у больных ревматоидным артритом // Тезисы докладов всероссийской конференции ревматологов. М., 2000. –С.56.
6. Крель А.А., Варшавский В.А., Каневская М.З., Семейкина О.В. Поражение почек у больных ревматоидным артритом // Тер. архив. –1990. -№6. –С.104-113.
7. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфилтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. архив. –1992. -№6. –С.10-15.
8. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н. П. Васкулиты при ревматических заболеваниях // В кн. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: «Верхняя Волга», 1999. - С.515 – 540.
9. Саморядова О.С., Жарова Е.А., Масенко В.П. и др. Система ренин-ангиотензин-альдостерон и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. –1991. -№2. –С.69-71.
10. Тареева И.Е., Николаев А.Ю., Андросова С.О. Лекарственные поражения почек // В кн.: Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина,2000. –С.372-382.
11. Adu D., Berisa F., Howie A.J. et al. Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis // Brit. J. Rheum. –1993.- Vol.32.-P.1008-1011.
12. Bacon P.A., Moots R.J. Extra-articular rheumatoid arthritis // In Koopman W.J. Arthritis and allied conditions. 13-th. Ed. –1997. P.1071-1089.
13. Bely M. Systemic vasculitis in rheumatoid arthritis: the frequency, severity and stages of vasculitis in various organs – a retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients // Annual Congress of Rheumatology. 2002 EULAR
14. Berglund K., Thysell H., Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10-21 years followup of 16 patients with alkylating cytostatics // J. Rheumatol. –1993. Vol.20 (Suppl.12). –P.2051-2057.
15. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. –1990. –Vol.20. –P.57-68.
16. Harper L., Cockwell P., Howie A.S. et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis // Q. J. Med. –1997. –Vol.90. -P.125 (Up To Date 2000, Vol.8.).
17. Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // Am. J. Med. –1982. –Vol.72. –P.375-380.
18. Nacano M., Veno M., Nishi S. et al. Analisis of renal pathology and drug histori in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis // Clin Nephrol. –1998. –Vol.50. –P.154-166.
19. Ofstad J., Horvei G., Kvam F.I. et al. Glomerular hemodynamics in progressive renal disease // Kidney Int. –1992. –Vol.41 (Suppl.36). –P.8-14.
20. Remuzzi D., Bertani T. The Patophysiology of Nephropatia progression // The New England J.of Med. – 1998. –Vol.339. -№20. –P.78-85.
21. Stefanovic-Racic M., Evans C.H. Nitric oxide and Arthritis // Arthritis and Rheumatism/ –1993. –Vol.36. - №8. –P.1036-1049.
22. Stoves J., Rosenberg K., Hamden P. et al. Renal disease and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Nephrol. Dial. Transplant. –1998. –Vol.13. –P.227-228.
23. Voskuyl A.E., Zwindermann A.M., Westedt M.L. et al. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. –1996. –Vol.39. –P.266-271.
24. Wolf G. Angiotensin-II: a pivotal factor in the progression of renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. –Vol.14 (Suppl.1). –P.42-44.

Summary

Mechanisms of kidneys impairments in patients with rheumatoid arthritis: review of scientific literature and personal findings.

Postnikova G.A.

Kirov State Medical Academy, Department of Hospital Therapy

The article analyzes diverse findings from scientific literature on frequency and types of kidney impairments in patients with rheumatoid arthritis (RA). Mechanisms of the development of nephropathies in patients with RA, as well as methods of diagnosis and treatment perspectives are considered.

The data and findings of the authors' investigations show high frequency of nephropathies in RA patients. The author evaluate the role of immune mechanism and toxic effects of medications in the development of the disease. Attention is drawn to the role of intra-renal hemodynamics and stable metabolites NO in progression of nephropathies in patients with RA.

РЕЦЕНЗИЯ

на монографию доктора мед. наук, профессора Никитина Николая Александровича «Недостаточность швов дуоденальной культи в ургентной хирургии язвенной болезни». – Киров, 2002. – 216 с. Тираж 1000 экз.

В хирургии ургентных осложнений язвенной болезни, к которым относятся кровотечение из язвы и ее перфорация, недостаточность швов культи двенадцатиперстной кишки остается одним из наиболее опасных осложнений. Частота ее развития недопустимо высока, а летальность сохраняется на цифрах 50-70% и тенденции к снижению не имеет. Несмотря на то, что причины недостаточности швов дуоденальной культи достаточно хорошо известны широкому кругу хирургов, до настоящего времени не разработана их патогенетически обоснованная классификация, отсутствуют конкретные установки в подходах к профилактике осложнения, далеки от совершенства и методы его лечения.

Поэтому монография профессора Н.А. Никитина, посвященная актуальной проблеме желудочной хирургии – профилактике и лечению недостаточности швов дуоденальной культи в ургентной хирургии язвенной болезни, имеет большое научно-практическое значение. Ее следует рассматривать, как пишет в предисловии известный российский хирург член-корреспондент РАМН, профессор В.А. Кубышкин, в качестве работы, которая пытается изменить существующие на сегодняшний день приоритеты в этой области хирургии.

Научная новизна работы бесспорна. Автором для решения проблемы недостаточности швов дуоденальной культи впервые в экстренной хирургии предложена концепция комплексного подхода к профилактике осложнения. Концепция логично вытекает из положения о необходимости первостепенного воздействия на основные производящие причины несостоятельности культи, к которым относятся моменты, провоцирующие дуоденальную гипертензию и моменты, способствующие ненадежности закрытия дуоденальной культи. В этой связи автор вполне обоснованно и логично ведущей причиной дуоденальной гипертензии в послеоперационном периоде называет существующие до операции и не устраненные в ее процессе хронические нарушения дуоденальной проходимости, а моментами, провоцирующими ненадежность закрытия дуоденальной культи, – отсутствие индивидуального подхода к технике ее закрытия.

Автором разработана классификация причин несостоятельности дуоденальной культи, предложен алгоритм диагностики хронических нарушений дуоденальной проходимости, способ исключения двенадцатиперстной кишки из пищевого пассажа и вариант дренирующей ее операции поставлены в зависимость от причины и стадии этих нарушений. Усовершенствованный автором способ резекции желудка с поперечным анастомозом и предложенный им способ резекции желудка по Ру с анатомической «дуоденизацией» отводящей кишки несут в себе элементы моделирования не только анатомии, но и функции в резецированном органе. Им так же разработан и внедрен в практику новый пластический способ ушивания трудной дуоденальной культи и новый способ лечения несостоятельности дуоденальной культи.

Содержание монографии. Книга состоит из предисловия, введения, 9-ти глав, заключения и списка литературы.

Введение отражает актуальность и нерешенные вопросы рассматриваемой проблемы.

В I-й главе автор подробно освещает историю проблемы недостаточности швов дуоденальной культи, обращая при этом внимание на существующие до сегодняшнего дня различия во взглядах на причины происхождения осложнения, освещает аспекты закрытия дуоденальной культи, анализирует меры профилактики осложнения, подробно рассматривает вопросы его лечения.

Вторая глава книги представлена анализом большого числа клинических наблюдений автора: 393 больных с острыми осложнениями язвенной болезни и 17 больных с недостаточностью швов дуоденальной кишки и несформированными дуоденальными свищами. Результаты, выполненных автором исследований, изучены в сопоставимых группах больных с острыми осложнениями язвенной болезни.

Третья глава посвящена вопросам классификации причин недостаточности швов дуоденальной культи. Автор предлагает свою достаточно логичную и методологически правильно выстроенную классификацию.

В 4-й главе рассмотрены вопросы диагностики хронических нарушений дуоденальной проходимости в экстренной хирургии язвенной болезни. Профессор Н.А. Никитин предлагает алгоритм их диагностики, включающий ревизию органов брюшной полости по возвратно-нисходящему принципу и балльную оценку стадии процесса по совокупной сумме оценок отдельных признаков. Предложения автора достаточно логичны и обоснованы. Используя данный метод диагностики, он выявил нарушения дуоденальной проходимости у 73,2% больных основной группы.

Пятая глава монографии освещает вопросы выбора объема, типа и способа резекции желудка при острых осложнениях язвенной болезни. Представляют несомненный интерес разработки автора по

модификации резекции желудка по Бильрот-II с поперечным анастомозом. Дополнение ее по показаниям операциями, корригирующими хронические нарушения дуоденальной проходимости, по результатам раннего послеоперационного периода убедительно подтверждает ее преимущества перед другими вариантами резекции желудка по методу Бильрот-II. Заслуживает внимания предложенный автором оригинальный способ резекции желудка по Ру с анатомической «дуоденизацией» отводящей кишки. Способ направлен на моделирование топографо-анатомических взаимоотношений и гидравлических процессов в сегменте «культя желудка – анастомоз – отводящая кишка» по аналогии с таковыми в сегменте «желудок – привратник – двенадцатиперстная кишка». Рамками монографии не предусматривается освещение отдаленных результатов, но непосредственные результаты убедительны и статистически выверены.

В 6-й главе рассматриваются вопросы внутреннего дренирования двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, сочетанной с нарушениями дуоденальной проходимости. Автор с позиций дуоденальной гидравлики теоретически достаточно логично обосновывает необходимость этого момента. При этом выбор конкретного способа дренирования поставлен им в прямую зависимость от причины и стадии нарушений дуоденальной проходимости.

Седьмая глава посвящена обработке дуоденальной культуры. Автор конкретизирует понятия «трудная дуоденальная язва» и «трудная дуоденальная культура», предлагает свою классификацию способов закрытия дуоденальной культуры, доказывает необходимость строгой индивидуализации способа закрытия дуоденальной культуры применительно к категории сложности мобилизации начального отдела двенадцатиперстной кишки и типу резекции желудка. Необходимо согласиться с мнением автора о том, что, так называемое, атипичное ушивание культуры вообще не должно иметь места в хирургии язвенной болезни. Предложенный автором дубликатурный пластический способ закрытия дуоденальной культуры подкупает своей оригинальностью и технической простотой исполнения.

В 8-й главе книги представлен анализ непосредственных результатов хирургического лечения острых осложнений язвенной болезни и анализ случаев недостаточности швов дуоденальной культуры в группе сравнения. Данные, полученные автором, отчетливо свидетельствуют о преимуществе предложенного им комплексного подхода к профилактике недостаточности швов дуоденальной культуры. При его применении случаев несостоятельности дуоденальной культуры не было, в группе сравнения она развилась в 3,75% случаев с летальностью 55,6% (5 летальных исходов на 9 наблюдений).

В 9-й главе автор рассматривает вопросы лечения недостаточности швов дуоденальной культуры и несформированных дуоденальных свищей, акцентируя внимание на аспекте адекватного дренирования зоны несостоятельной культуры или дуоденального свища. Им предложены для лечения этих осложнений новые устройства для лечения и способ лечения несформированных свищей. Их применение при консервативном и оперативном лечении указанных осложнений привело к снижению летальности в два раза.

Заключение монографии резюмирует изложенный автором материал. Список литературы включает 352 отечественных и зарубежных источников.

Следует еще раз подчеркнуть, что разработанные автором положения выходят за рамки проблемы несостоятельности дуоденальной культуры в экстренной хирургии язвенной болезни. Они охватывают гораздо больший круг вопросов желудочной хирургии и имеют перспективное значение. Книга написана хорошим, ярким языком. Автор не навязывает свое мнение, он просто и убедительно подводит читателя к основным выводам, изложенным в заключении. Она представляет несомненный интерес как для начинающих хирургов, так и для умудренных опытом мастеров хирургии и преподавателей хирургических кафедр.

ПРАВИЛА

Оформления рукописей для публикации журнале "Вятский медицинский вестник"

1. Редакция журнала ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в "Вятский медицинский вестник", должны соответствовать "Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы"*. Статьи, не овчающие ""Единым требованиям ..." по правилам нашего журнала не принимаются к печати.
2. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь визу и печать учреждения, в котором выполнена работа, и экспертное заключение о возможности опубликования. В случае, если статья написана единственным автором, и он является соискателем, аспирантом или сотрудником КГМА без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой. Всем авторам надлежит подписать статью, указав Ф.И.О. Один из них должен указать телефоны и адреса для переписки.
3. Журнал "Вятский медицинский вестник" является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.
4. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете. Авторы просим придерживаться следующих правил:
 - а) на дискете запишите только конечную версию рукописи, согласно требованиям в п. 5 и 6.
 - б) приложите распечатанную версию статьи, записанной на дискете с печатью и визой учреждения, подписанную всеми авторами, руководителями, как сказано в п. 2
 - в) все разделы статьи тщательно выверите.
 - г) дайте файлу понятное название (по фамилии автора), укажите на наклейке дискеты формат и название файла.
 - д) рукопись печатайте через 1 интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем и нижнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор Winword, шрифт Times New Roman, размером 14 (по желанию дискета может быть возвращена).
 - е) заголовок статьи оформляйте следующим образом:
 - укажите фамилию, инициалы каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него академических степеней (званий);
 - название статьи;
 - название учреждения, где выполнялась работа;
5. Текст должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Размер оригинальных статей не должен превышать 15 страниц. Обязательно резюме на английском языке размером в 0,5 страницы, после списка литературы.

**Рукописи направляйте по адресу: 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, 115,
Кировская государственная медицинская академия, Редакция журнала "Вятский
медицинский вестник"**

* - см. International commite of medical journal editors. Uniform equipments for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 126. - P. 36-47. или Международный журнал медицинской практики. - 1997. - №5. - С. 53-64. За уточнением можно обращаться в научную часть КГМА.

Мнение редакции и авторов может не совпадать