



ВЕСТНИК

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ
ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
им. И.И.МЕЧНИКОВА

1

2006

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

№ 1 (7) ■ 2006

выходит 4 раза в год

ВЕСТНИК

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ
ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
им. И.И. МЕЧНИКОВА

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК для публикации научных работ, отражающих содержание докторских диссертаций.

При использовании материалов ссылка обязательна.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

195067, Санкт-Петербург,
Пискаревский пр., д. 47,
Санкт-Петербургская
государственная
медицинская академия
им. И.И. Мечникова,
павильон 35,
научная часть.
Телефон: 543-93-18.
Факс: 140-15-24, 543-93-18.
e-mail: mechnik@westcall.net
ЛР № 020496.

Подписано в печать.
22.12.2005 г.

Формат 60 x 84¹/₈.

Печать офсетная.

Усл. печ. л. 28.

Уч.-изд. л. 33.

Тираж 1000 экз.

Заказ № 1545.

Компьютерная верстка –
«Издательство Медицин-
ская пресса».

Отпечатано с диапозити-
вов в типографии ООО
«Береста»,
Санкт-Петербург,
ул. Коли Томчака, д. 28

ISSN 0371-9367.
Вестн. СПбГМА
им. И. И. Мечникова.
2005. № 3 (6). 216 с.
Подписной индекс: 15413.

Главный редактор – А.В. ШАБРОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В.Г. АРТАМОНОВА, А.М.БОЛЬШАКОВ, А.А. БОРИСОВ,
В.А. ДОЦЕНКО, Л.П. ЗУЕВА, С.И. ИВАНОВ, А.В. ИСТО-
МИН, В.Р. КУЧМА, Б.В. ЛИМИН, В.С. ЛУЧКЕВИЧ, В.Г.
МАЙМУЛОВ (зам. главного редактора), Г.Г. ОНИЩЕНКО,
Ю.П. ПИВОВАРОВ, А.В. РАК, Ю.А. РАХМАНИН, П.Г. РО-
МАШОВ, П.И. СИДОРОВ, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУ-
БОВ, Е.И. ТКАЧЕНКО, В.А.ТУТЕЛЬЯН, В.П. ЧАЩИН,
Т.С. ЧЕРНЯКИНА (ответственный секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.М. АНИЧКОВ (Санкт-Петербург), Л.И. ГЛУШКОВА (Сык-
тывкар), Т.П. ГРУНИЧЕВА (Калининград), В.А. ДАДАЛИ
(Санкт-Петербург), Г.И. ДЬЯЧУК (Санкт-Петербург),
Н.В. ЗАЙЦЕВА (Пермь), А.Л. ЗЕЛЬДИН (Санкт-Петербург),
А.Л. КОВАЛЕНКО (Санкт-Петербург), Б.А. КУРЛЯНДСКИЙ
(Москва), Г.И. КУЦЕНКО (Москва), В.И. НИКОЛАЕВ
(Санкт-Петербург), С.В. НАГОРНЫЙ (Санкт-Петербург),
В.М. ПЕТРЕНКО (Санкт-Петербург), Л.Г. ПОДУНОВА (Мос-
ква), И.В. ПОЛЯКОВ (Санкт-Петербург), С.Н. ПУЗИН (Моск-
ва), В.Г. РАДЧЕНКО (Санкт-Петербург), В.В. СЕМЕНОВА
(Санкт-Петербург), А.В. СКАЛЬНЫЙ (Москва), Э.Г. ТОПУ-
ЗОВ (Санкт-Петербург), А.Г. ШИМАН (Санкт-Петербург),
А.П. ЩЕРБО (Санкт-Петербург), И.Ш. ЯКУБОВА (Санкт-Пе-
тербург)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ■ 2006

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Коваленко С.Н., Шульдяков А.А., Баранова И.П. Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита В и ее влияние на качество жизни 7

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т., Барчук А.С., Прейс В.Г., Чепик О.Ф., Ветюгов Д.Н. Наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком легкого на популяционном уровне 15

Старцев В.Ю., Мовчан К.Н., Строкова Л.А., Комяков Б.К., Крупенчук А.И. Анализ роста заболеваемости раком мочевого пузыря среди жителей Ленинградской области 21

Шестаков В.П. Об оценке качества деятельности реабилитационного учреждения 25

Цымбал Д.Е., Свиначев М.Ю. О качестве оказания скорой медицинской помощи детскому населению Саратовской области 29

Ворохобина Н.В., Кузьмина В.А., Крюкова З.В., Волкова Е.А., Аль-Джадри М.Я. Структура заболеваний щитовидной железы у лиц молодого возраста среди жителей Санкт-Петербурга 33

Мазина Н.К., Сухоруков В.П., Попов Д.В., Токарева Л.В., Шерман М.А. Системный анализ клинико-фармакоэкономической эффективности реамберина при ишемическом инсульте 35

ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Дударев А.А., Чащин В.П. Гигиенические особенности вредного воздействия полихлорированных бифенилов (ПХБ) на репродуктивное здоровье коренного населения в российской Арктике 43

Сарычев А.С., Гудков А.Б., Дегтева Г.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета организма нефтяников при экспедиционном режиме труда в Заполярье 48

Семенова В.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А., Чернова Г.И., Луковникова Л.В., Передняя Т.В. К вопросу образования диоксинов при сжигании осадка сточных вод 51

Малькова Н.Ю. Риск нарушений здоровья при работе с лазерными источниками 54

Мельцер А.В., Киселев А.В. Методические подходы к оценке профессионального риска 57

Костючек Д.Ф., Свидовый В.И., Темираев А.Г. Состояние здоровья и особенности репродуктивной функции работников защищенного грунта (теплиц) 59

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Игнатьев В.В., Иорданишвили А.К., Ковалевский А.М., Рымкевич П.П. Новые явления в физиологии крови человека 63

Олесин А.И., Просьяникова О.Н., Смолин З.Ю., Шабров А.В. Возможность использования модулированной кинезотерапии у больных ишемической болезнью сердца после купирования 1-2 клинических рецидивов пароксизмов мерцания предсердий, развившихся после первого приступа аритмии 67

CONTENTS

EDITORIAL

Sologub T.V., Romantsov M.G., Kovalenko S.N., Shuldyakov A.A., Baranova I.P. Combined therapy of chronic virus B hepatitis and its influence on life quality 7

PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH SERVICES

Merabishvili V.M., Dyatchenko O.T., Barchuk A.S., Preis V.G., Chepik O.F., Vetyugov D.N. The observed and relative survival rate in patients with lung cancer at the population level 15

Startsev V.Yu., Movchan K.N., Strokov L.A., Komayakov B.K., Krupenchuk A.I. Analysis of urinary bladder cancer rate increase among the inhabitants of the Leningrad region 21

Shestakov V.P. Evaluation of quality activity of a rehabilitation institution 25

Tsybmal D.E., Svinarev M.Yu. Quality of first medical aid to children population in Saratov region 29

Vorokhobina N.V., Kuzmina V.A., Kryuchkova Z.V., Volkova E.A., Al-Dzhadri M.Ya. Structure of the thyroid gland disease in young adults among the citizens of Saint-Petersburg 33

Mazina N.K., Sukhorukov V.P., Popov D.V., Tokareva L.V., Sherman M.A. Systematic analysis of clinical-pharmacoeconomic efficiency of reamberin in ischemic insult 35

HYGIENE OF THE SURROUNDING AND INDUSTRIAL ENVIRONMENT

Dudarev A.A., Chaschin V.P. Hygienic features of polychlorinated xenyl (PCX) harmful effects on the reproductive health of the native population in the Russian Arctic 43

Sarychev A.S., Gudkov A.B., Degteva G.N. Cellular and humoral immunity state in oil industry workers at dispatch regime of work in Zapolyarie 48

Semeonova V.V., Sidorin G.I., Alikbaeva L.A., Chernova G.I., Lukovnikova L.V., Perednyaya T.V. Dioxine formation in combustion of sewage sediments 51

Malkova N.Yu. Health risk during work with laser sources 54

Meltser A.V., Kiselev A.V. Methods of professional risk estimation 57

Kostyuchek D.F., Svidovyi V.I., Temiraev A.G. State of health and special features of the reproductive function in the workers of greenhouses 59

NEW TECHNOLOGIES, METHODS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT, PREVENTION

Ignatiev V.V., Iordanishvili A.K., Kovalevsky A.M., Rymkevich P.P. New data in the physiology of human blood 63

Olesin A.I., Prosyankova O.N., Smolin Z.Yu., Shabrov A.V. Possibility of use of the modulated kinezotherapy in patients with ischemic heart disease following the relief of the 1-2 clinical relapses of paroxysms of atrial fibrillation, occurring after the first attack of arrhythmia 67

<i>Митрофанов Н.А., Митрофанова Л.Б., Карлова Н.А., Борода Ю.И., Немченко Е.Ю.</i> Дегенерация межпозвонковых дисков и вирусная инфекция	70
<i>Новкина М.А., Двояковский А.А., Михайлова В.В., Шестакова Л.А., Горбачева И.А.</i> Метаболические механизмы клинической эффективности циклоферона в комплексном лечении больных деформирующей полиостеоартропатией.....	76
<i>Коломеец А.В., Мосенцев Н.Н.</i> Роль реамберина в модуляции метаболического ответа у больных с сепсисом.....	81
<i>Комарова Е.Д., Карлова Н.А., Команденко М.С., Ворон Е.А.</i> Определение объема шунтового кровотока по сформированной артериовенозной фистуле у больных с хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе.....	90
<i>Сарвилина И.В.</i> Разработка индивидуальных режимов дозирования реамберина.....	94
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г.</i> Применение реамберина в лечении больных с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу	102
<i>Ржеутская Р.Е.</i> Интенсивная терапия больных с тяжелой внебольничной пневмонией	105
<i>Синьков С.В., Миндияров А.Ю.</i> Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях ...	110
<i>Второв М.О.</i> Особенности иммунного статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения циклофероном в сочетании с гипербарической оксигенацией.....	115
<i>Денисенко Н.П.</i> Фармакологическая регуляция комбинацией полиена и нейрозима цитолиза гепатоцитов при подостром токсическом поражении печени	121
<i>Козьявина Н.В., Журавская Н.С., Шакирова О.В., Минеева Е.Е., Сорокина Л.В.</i> Варианты дислипидемий у больных хроническим бронхитом	124
<i>Минченко Д.А., Бобарыкина А.Ю., Михальченко В.Г., Ковтун О.О., Опентанова И.Л.</i> Молекулярные механизмы активации гликолиза и HIF-1 в опухолях и трансформированных клетках при гипоксии	127
<i>Прибылов С.А., Конопля А.И., Дьячук Г.И.</i> Циркулирующие провоспалительные цитокины в патогенезе хронического легочного сердца.....	130
<i>Чадаев В.А., Мухин К.Ю., Малинина Е.В.</i> Гемимегалэнцефалия: клинико-электро-анатомические корреляции	133
<i>Биличенко С.В., Саватеева Т.Н., Любимова, Коваленко А.Л., Саватеев А.В.</i> Эффективность цитофлавина в терапии экспериментального диабета различного генеза.....	137
<i>Пирвелиев В.В., Любимов М.В.</i> Отдаленные результаты после секторальной резекции молочной железы	140
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	
<i>Азанчевская С.В., Цветкова И.А., Поляк М.С.</i> Стандартизация некоторых дисков с противобактериальными антибиотиками	142

<i>Mitrofanov N.A., Mitrofanova L.B., Karlova N.A., Boroda Yu.I., Nemchenko E.Yu.</i> Degeneration of intervertebral disks and viral infection	70
<i>Novkina M.A., Dvoyakovsky A.A., Mikhailova V.V., Shestakova L.A., Gorbacheva I.A.</i> Metabolic mechanisms of clinical cycloferon efficiency in complex treatment of patients with polyosteoarthropathy deformans	76
<i>Kolomets A.V., Mosentsev N.N.</i> Reamberin in the modulation of metabolic response in septic patients	81
<i>Komarova E.D., Karlova N.A., Komandenko M.S., Voron E.A.</i> Determination of shunt blood flow in the artificial arteriovenous fistula in patients with chronic insufficiency on the programmed hemodialysis	90
<i>Sarvilina I.V.</i> Development of individual regimes of reamberin dosing	94
CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES	
<i>Privalov A.A., Kholmanskikh N.V., Obukhov N.G.</i> Use of reamberin in treatment of patients with the disorders of cerebral circulation of ischemic type	102
<i>Rzheutskaya R.E.</i> Intensive therapy of patients with severe outpatient pneumonia	105
<i>Sinkov S.V., Mindiyarov A.Yu.</i> Cytoflavin influence on rehabilitation after general anesthesia at abdominal operations	110
<i>Vtorov M.O.</i> Special characteristics of immune state in patients with gastroduodenal ulcer at the background of cycloferon therapy combined with hyperbaric oxygenation	115
<i>Denisenko N.P.</i> Pharmacologic regulation of combinations of polyene and neurozime of hepatocyte cytolysis in subacute toxic liver lesion	121
<i>Kozyavina N.V., Zhuravskaya N.S., Shakirova O.V., Mineeva E.E., Sorokina L.V.</i> Different dislipidemias in patients with chronic bronchitis	124
<i>Minchenko D.A., Bobarykina A.Yu., Mikhalychenko V.G., Kovtun O.O., Opentanova I.L.</i> Molecular mechanisms of glycolysis activation and HIF-1 in tumors and transformed cells in hypoxia	127
<i>Pribylov S.A., Konoplya A.I., Diyachuk G.I.</i> Circulating proinflammatory cytokines in the pathogenesis of chronic cor pulmonale	130
<i>Chadaev V.A., Mukhin K.Yu., Malinina E.V.</i> Hemimegalencephalia: clinical-electro-anatomic correlations	133
<i>Bilichenko S.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Kovalenko A.L., Savateev A.V.</i> Cytoflavin efficiency in the therapy of experimental diabetes of different genesis	137
<i>Pirveliev V.V., Lyubimov M.V.</i> Remote result of sector mammary gland resection	140
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS DISEASES	
<i>Azanchevskaya S.V., Tsvetkova I.A., Polyak M.S.</i> Standardization of some disks with antibacterial antibiotics	142

<i>О.И. Болотникова, Е.П. Трушникова, Н.П. Михайлова, А.М. Образцова, А.И. Гинак</i> Методические особенности исследования дрожжей <i>Pachysolen tannophilus</i> , продуцирующих ксилит	145
<i>Чудакова Т.К., Романовская А.В.</i> Клинико-лабораторная эффективность реамберина в качестве реокорректора при инфекционных токсикозах .	147
<i>Шульдьяков А.А., Гладилина Е.Г., Ляпина Е.П., Мололкина О.Н., Бережнова И.А.</i> Клинико-лабораторные параллели при Хроническом бруцеллезе и их значение в прогнозировании рецидива болезни	153
СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ БОЛЕЗНИ И СОСТОЯНИЯ	
<i>Коконова Д.Н., Ляшенко А.А.</i> Иммунотропный эффект цитофлавина у больных алкоголизмом	156
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
<i>Ключева Е.Г., Шиман А.Г., Дьячук Г.И., Гунzenов Г.Д., Егорова В.А.</i> Методы аппаратной физиотерапии компрессионно-ишемических невропатий конечностей	161
ДИСКУССИИ	
<i>Малашенко А.В.</i> Пневмокониоз или пылевой бронхит?	165
ОБМЕН ОПЫТОМ	
<i>Лукин В.А., Михайлов В.М., Лукин А.В., Дармограй Н.В., Жибура Л.П., Дудниченко Т.А.</i> Клинико-морфологические обоснования ампутации элонгированной шейки матки	169
<i>Конева О.Н.</i> Возможности ультразвуковой диагностики щитовидной железы (из опыта практической работы)	171
<i>Терлецкий О.В.</i> Современный подход к выбору наружной терапии больному псориазом	175
<i>Голдобин В.В., Ключева Е.Г.</i> Применение «нобена» в позднем восстановительном периоде инсультов мозжечка	178
МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ	
<i>Шабалина В.В.</i> Программа волонтерской подростковой психологической службы и ее эффективность в аспекте личностного роста и профилактики наркомании	181
<i>Богданова Л.В.</i> Целенаправленная психопрофилактическая работа среди студентов на основе данных психологического обследования	184
<i>Третьяков А.Ю., Захарченко С.П.</i> Изучение влияния формы самореализации на распространенность и течение артериальной гипертензии	187
ПОДГОТОВКА КАДРОВ	
<i>Трегубова Е.С.</i> Управление качеством образования в медицинском вузе на основании мониторинга процесса обучения	190
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
<i>Клиорин А.И.</i> Столетие теории относительности и некоторые особенности творческого процесса Альберта Эйнштейна	194
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
<i>Купцов В.Н., Скрипаль Б.А., Рочева И.И., Ефимова Т.И., Чашин В.П.</i> Состояние заболеваемости с временной утратой трудоспособности у рабочих горно-химического комплекса	201

<i>Bolotnikova O.I., Trushnikova E.P., Mikhailova N.P., Obratsova A.M., Ginak A.I.</i> Methodical features of xylite-producing <i>Pachysolen tannophilus</i> yeast studies	
<i>Chudakova T.K., Romanovskaya A.V.</i> Reamberin clinical-laboratory efficiency as a reocorrector in infectious toxicoses	
<i>Shuldyakov A.A., Gladilina E.G., Lyapina E.P., Mololkina O.N., Bereznova I.A.</i> Clinical-laboratory parallels in chronic brucellosis and their importance in prognosis of the disease relapses	
SOCIALLY IMPORTANT DISEASES AND STATES	
<i>Kokonova D.N., Lyashenko A.A.</i> Cytoflavin immunotropic effect in alcoholic patients	
SCIENTIFIC REVIEWS	
<i>Klocheva E.G., Shiman A.G., Diyachuk G.I., Gunzenov G.D., Egorova V.A.</i> Methods of apparatus physiotherapy of extremities compression-ischemic neuropathies	
DISCUSSIONS	
<i>Malashenko A.V.</i> Pneumoconiosis or dust bronchitis?	
EXPERIENCE EXCHANGE	
<i>Lukin V.A., Mikhailov V.M., Lukin A.V., Darmogray N.V., Zhibura L.P., Dudnichenko T.A.</i> Clinical-morphologic substantiations of the resection of elongated uterine cervix	
<i>Koneva O.N.</i> Possibilities of ultrasound diagnostics of the thyroid gland (experience of practical work)	
<i>Terletsky O.V.</i> Modern approach to the choice of external therapy in patient with psoriasis	
<i>Goldobin V.V., Klocheva E.G.</i> mNobeno use in the late recovery period of cerebellum stroke	
MEDICAL PSYCHOLOGY	
<i>Shabalina V.V.</i> Program on volunteer adolescent psychological service and its efficiency considering individual growth and narcomania prevention	
<i>Bogdanova L.V.</i> Purposeful psychoprophylactic work among students on the basis of data of psychological examination	
<i>Tretiyakov A.Yu., Zakharchenko S.P.</i> Study of self-realization form (axiologic directions) influence on prevalence and special features of arterial hypertension course	
PERSONNEL TRAINING	
<i>Tregubova E.S.</i> Control of quality of aducation on the basis of education process monitoring	
HISTORY OF MEDICINE	
<i>Kliorin A.I.</i> Hundred anniversary of the theory of relativity	
SHORT COMMUNICATIONS	
<i>Kuptsov V.N., Skripal B.A., Rocheva I.I., Efimova T.I., Chaschin V.P.</i> Morbidity with temporary disability in workers of mining-chemical complex	

<i>Никанов А.Н., Анфалова Г.Л., Цырятиева Е.Н., Ефимова Т.И.</i> Гигиеническая оценка пылевого фактора при промышленной переработке слюды	203	<i>Nikanov A.N., Anfalova G.A., Tsyryatieva E.N., Efimova T.I.</i> Hygienic evaluation of dust factor in industrial processing of mica	
<i>Чечура А.Н., Захаров А.П.</i> Состояние воздуха рабочей зоны в помещениях, оборудованных видеодисплейными терминалами	205	<i>Chechura A.N., Zakharov A.P.</i> State of working area atmosphere in premises equipped with videodisplay terminals (VDT)	
<i>Ерпиев Ф.А., Кузьмин А.В.</i> Исследование закономерностей формирования сопутствующих видов хронической патологии у работников железной дороги	207	<i>Erpiev F.A., Kuzmin A.V.</i> Studies of regularities of concomitant types of chronic pathology in railway workers	
<i>Кайсаров В.Р., Мосоян С.С., Гера И.Н., Шугаев А.И.</i> Роль малоинвазивных вмешательств в снижении частоты развития гнойно-некротических целлюлитов при остром панкреатите	208	<i>Kaisarov V.R., Mosoyan S.S., Gera I.N., Shugaev A.I.</i> Ways of infection and role of anaerobic infection in the development of purulent complications in retroperitoneal fat in acute destructive pancreatitis	
<i>Баранова И.П., Зыкова О.А.</i> Состояние системы антиоксидантной защиты и эффективность метаболической терапии у больных НАV-инфекцией	209	<i>Baranova I.P., Zyкова O.A.</i> State of protection of antioxidant system and efficiency of metabolic therapy in HAV-infected patients	
<i>Трибунская О.В.</i> Антигипоксикант в практике противотуберкулезного стационара	211	<i>Tribunskaya O.V.</i> Antihypoxant in the practice of antituberculous inpatient department	
<i>Ивлева С.Р.</i> Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких	211	<i>Ivleva S.R.</i> Cycloferon use in the therapy of acutely progressing forms of lung tuberculosis	
<i>Вострикова Н.Ю., Сухоруков В.П.</i> Заболеваемость острым панкреатитом населения Вуктыльского района Республики Коми	213	<i>Vostrikova N.Yu., Sukhorukov V.P.</i> Acute pancreatitis rate of population of Vuktyl'sky region of Komi Republic	
<i>Глушкова Л.И.</i> Решение вопросов профилактики микронутриентной недостаточности в Республике Коми	215	<i>Glushkova L.I.</i> Prophylaxis of micronutrient deficiency in Komi Republic	
<i>Хлебникова Л.Н.</i> Факторы, влияющие на возникновение йоддефицитных состояний у детей Удмуртии	216	<i>Khlebnikova L.N.</i> Factors influencing occurrence of iodine deficiency states in children from Udmurtiya	
<i>Караваяева Т.Ф.</i> Гигиеническая характеристика различных программ обучения в начальной школе	218	<i>Karavaeva T.F.</i> Hygienic characteristics of different programs of education in primary school	
<i>Костин О.Н.</i> К вопросу планирования клинико-лабораторных исследований в учреждении здравоохранения региона	219	<i>Kostin O.N.</i> Planning of clinical-laboratory investigations in a regional public health institution	
<i>Пастухов В.В., Шулькин Л.Л., Завгородняя З.М.</i> Гигиеническая характеристика ресторанных пароконвектоматов как источников электромагнитных полей и инфракрасного излучения на объектах питания	221	<i>Pastukhov V.V., Shulkin L.L., Zavgorodnyaya Z.M.</i> Hygienic characteristics of restaurant of vapor convectors as sources of electromagnetic fields and infrared radiation in nutrition establishments	
ВНИМАНИЮ АВТОРОВ	223		

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Т.В. Сологуб¹, М.Г. Романцов¹, С. Н. Коваленко¹, А. А. Шульдяков², И.П. Баранова³

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова¹

Саратовский государственный медицинский университет²

Пензенский институт усовершенствования врачей³

В последние три года заболеваемость вирусными гепатитами В (ВГВ) в России составляет 18,1–21,9 случая на 100 тыс. населения. Однако, регистрируемая заболеваемость составляет только часть истинной, так как не диагностируемые безжелтушные формы ВГВ в 5–6 раз превышают число желтушных. В настоящее время среди заболевших преобладают молодые люди и подростки, в отличие от 70–80-х годов, когда 80% заболевших составляли лица старше 40–50 лет [1–3].

Наибольшие успехи в лечении хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) получены при проведении интерферонотерапии (ИФН-α) [4]. К сожалению, стабильные положительные результаты удается достичь не более чем у 30–35% больных ХВГВ [5, 6]. В то же время, при парентеральном применении интерферонов нередко возникают побочные эффекты [7, 8].

Альтернативным подходом к лечению больных ХВГВ является индуцирование активного синтеза ИФН с помощью интерферогенов, веществ природного и/или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного ИФН, обладающего определенным преимуществом перед препаратами экзогенного ИФН. Одним из индукторов ИФН является препарат циклоферон. Однократное введение которого обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН. Он характеризуется не только противовирусной, но и противовоспалительной

активностью, низкой токсичностью и отсутствием побочных эффектов [9–11].

В последнее время препаратом выбора при лечении HBV-инфекции является ламивудин (зеффикс, эпивир), подавляющий репликацию HBV, ингибируя альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы, нарушая сборку частиц вириона [12]. Однако, ламивудин не может осуществить клиренс стабильной DNA, поэтому нередко отмечается рецидив репликации вируса после прекращения терапии [13, 14]. Повторное появление DNA HBV в плазме крови может сочетаться с резким подъемом уровня АЛaТ. Длительное лечение ламивудином может спровоцировать развитие устойчивости вируса, вследствие селекции YMDD мутантных форм. Последствием этого, как правило, становится возобновление репликации вируса и повышение АЛaТ, несмотря на продолжение лечения [15, 16]. Одним из вариантов оптимизации терапии ХВГВ является комбинация ИФН-α, в том числе пегилированной формы, с ламивудином [17–19], что повышает эффективность терапии ХВГВ, снижая образование мутантных штаммов. Однако, существуют и альтернативные мнения о неэффективности комбинации интерферона с ламивудином, не смотря на то, что интерферон предложен для терапии пациентов с ламивудин-резистентными штаммами вируса гепатита В [20, 21]. Оптимизация терапии ХВГВ предполагает поиск новых подходов, в частности, использование комбинации индуктора интерферона и ламивудина.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения различных схем противовирусной терапии (монотерапии – циклоферона (таблетированная форма) и ламивудина и комбинированной терапии – циклоферон+ламивудин) у больных ХВГВ.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимало участие 300 человек. Среди наблюдаемых пациентов преобладали молодые люди (в возрасте от 20 до 40 лет) мужского пола (72,0%), что соответствует эпидемической ситуации заболеваемости ХВГВ. Сравнимые группы больных презентативны по полу, возрасту и частоте регистрации сопутствующей патологии (табл. 1).

Пациенты разделены на три группы – первая группа, пациенты получавшие монотерапию таблетками циклоферона (100 человек); 2-я группа (пациенты, получавшие монотерапию ламивудином) (100 человек); 3-я группа (комбинированная терапия циклофероном и ламивудином) (100 человек). Перед распределением на группы была проведена первичная оценка параметров качества жизни у набранных пациентов. Полученные результаты были практически идентичны, т. к. не превышали 50 балльную оценку. Последующую оценку параметров качества жизни проводили у всех пациентов, включенных в лечение, через 6 и 12 месяцев после начала терапии.

В программу исследования включались пациенты в возрасте 20–40 лет с впервые установленным диагнозом хронического гепатита В в фазе репликации (DNA + HBV), длительностью заболевания менее 5 лет и уровнем АЛт, превышающим норму в 2–4 раза.

Циклоферон применяли 1 раз в сутки, 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) из

расчета 10–15 мг/кг массы тела (4–6 таблеток на прием). Длительность курса 12 мес. Ламивудин применяли 1 раз в сутки, ежедневно из расчета 3мг/кг массы тела, но не более 100 мг в сутки. Длительность курса 12 мес. По показаниям больные получали базисную терапию [гепатопротекторы и спазмолитические препараты, ферменты].

Оценку эффективности применения препаратов циклоферона и ламивудина осуществляли через 1, 3, 6, 12 месяцев от начала терапии и спустя 6 месяцев после окончания годового курса лечения. Основным критерием эффективности терапии явился устойчивый ответ на отсутствие в сыворотке крови ДНК ВГВ через 6 месяцев после завершения лечения.

Для оценки побочных явлений фиксировались все нежелательные и/или неожиданные (неблагоприятные изменения) состояния больного, возникающие независимо от связи с применением препаратов.

Результаты исследования и обсуждение. К моменту начала терапии у всех больных был диагностирован ХВГВ с умеренной активностью трансаминаз в фазе репликации (обнаружение HBeAg и DNA HBV). Срок инфицирования не превышал 5 лет (у 44% – до 1 года, у 20% – от 1 года до 3-х лет, а у 36% – от 3-х до 5 лет).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями явились заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, гастродуоденит (табл. 2).

Ведущими синдромами у больных был диспептический (частота выявления у 40,0–43,0% больных), астеновегетативный (регистировался в 62,0–66,0% случаев), однако самым час-

Таблица 1

Характеристика больных хроническим гепатитом В

Показатели	1 группа больных	2 группа больных	3 группа больных
Число больных	100	100	100
Мужской пол, в %	64,0 ± 11,6	73,0 ± 11,4	80,0 ± 8,0
Возраст	29,0 ± 2,8	30,3 ± 3,3	31,8 ± 7,5

Таблица 2

Наличие сопутствующей соматической патологии у наблюдаемых пациентов

Сопутствующая патология	Больные 1-й группы		Больные 2-й группы		Больные 3-й группы	
	N	%	n	%	N	%
Дискинезия желче-выводящих путей	43	43,0	46	46,0	52	52,0
Хронический гастродуоденит	68	68,0	73	73,0	58	58,0
Пищевая аллергия	14	14,0	16	16,0	13	13,0
Хронический панкреатит	12	12,0	8	8,0	11	11,0
Хронический пиелонефрит	21	21,0	24	24,0	25	25,0
Гипертоническая болезнь	28	28,0	22	22,0	24	24,0
Хронический бронхит	11	11,0	16	16,0	13	13,0

тым проявлением ХВГВ было увеличение печени, которое, как правило, сопровождалось гиперферментемией (табл. 3). Лишь у части больных регистрировались «малые» печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема и др.), желтуха и увеличение селезенки отмеча-

лось не всегда, даже у больных с активным процессом в печени. У 11,0–13,0% больных были отклонения только в лабораторных показателях – у 8,0–9,0% больных при наличии умеренного астенического синдрома, а у остальных – при отсутствии каких-либо жалоб.

Таблица 3

Частота регистрации клинических симптомов у наблюдаемых больных

Синдромы	Больные 1-й группы	Больные 2-й группы	Больные 3-й группы
Диспептический	43,0 ± 6,1	40,0 ± 9,6	42,0 ± 9,8
Астеновегетативный	66,0 ± 9,3	64,0 ± 6,8	62,0 ± 15,5
Гепатомегалия	87,0 ± 5,0	88,0 ± 10,6	86,0 ± 8,2
Спленомегалия	28,0 ± 3,2	24,0 ± 7,3	20,0 ± 7,3
Иктеричность кожи и склер	22,0 ± 8,1	20,0 ± 6,6	20,0 ± 14,5
Гиперферментемия	100	100	100

Среди лабораторных показателей (табл. 3) наиболее часто регистрировалась гиперферментемия (уровень АЛАТ и АсАТ). У 36–42,0% больных отмечалась билирубинемия, ее уровень не превышал норму более чем в 2 раза. У 11–13,0% больных наблюдалось повышение

уровня билирубина за счет неконъюгированной фракции, обусловленной нарушением процесса глюкуронирования.

Выраженность изменений уровней аминотрансфераз и билирубина зависит от степени активности инфекционного процесса (табл. 4).

Таблица 4

Средние биохимические показатели крови у больных ХВГВ до начала терапии

Биохимические показатели	Больные 1-й группы	Больные 2-й группы	Больные 3-й группы
АЛАТ (норма до 60 ЕД/л)	182,8 ± 3,0	191,0 ± 4,9	188,4 ± 5,0
АСаТ (норма до 60 ЕД/л)	124,0 ± 2,9	122,7 ± 6,3	120,9 ± 2,8
Щелочная фосфатаза (норма до 430 ЕД/л)	741,2 ± 4,9	842,6 ± 5,1	813,4 ± 4,2
Амилаза (норма до 220 ЕД/л)	204,0 ± 2,5	212,0 ± 11,7	211,6 ± 4,9
Билирубин (норма до 21 мкмоль/л)	36,4 ± 7,9	34,0 ± 12,2	39,6 ± 3,8
Общий белок (норма до 60 г/л)	58,2 ± 2,3	57,6 ± 2,0	61,7 ± 1,65
Альбумины (норма 50%)	52 ± 1,5	51,3 ± 1,1	51,6 ± 0,75
Гамма-глобулины (норма 15–20%)	26,06 ± 0,9	25,04 ± 0,7	26,7 ± 0,45

При сопутствующем холестазах увеличивалась (в 1,7–2,0 раза) активность щелочной фосфатазы. Диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией отмечалась у 15–18% больных.

Улучшение самочувствия отмечено у 29% больных, получавших ламивудин и у 45% пациентов, получавших циклоферон, которые сообщили о значительном улучшении самочув-

ствия (табл. 5), но наиболее высоко субъективно оценили больные комбинированную терапию циклофероном и ламивудином, одновременно 33% больных охарактеризовали свое самочувствие как хорошее улучшение, а 59% – как значительное улучшение.

В целом субъективную эффективность применения комбинированной терапии можно оце-

Таблица 5

Субъективная оценка эффективности различных препаратов у больных ХВГВ

Препарат	Оценка эффективности лечения		
	Слабая	Хорошая	Значительная
Циклоферон	15%	40% *	45% *
Ламивудин	10%	61% *	29% *
Циклоферон + Ламивудин	8%	33% *	59% *

* $p \leq 0,001$ в сравниваемых группах

нить как высокую (92%). Так, у пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию, после лечения увеличение печени регистрировалось лишь в $22,4 \pm 4,9\%$ случаев, более быстрое снижение уровня ферментов (АЛат и АСаТ) регистрировалось не только у больных, получавших комбинированную терапию, но и монотерапию циклофероном (рис. 1).

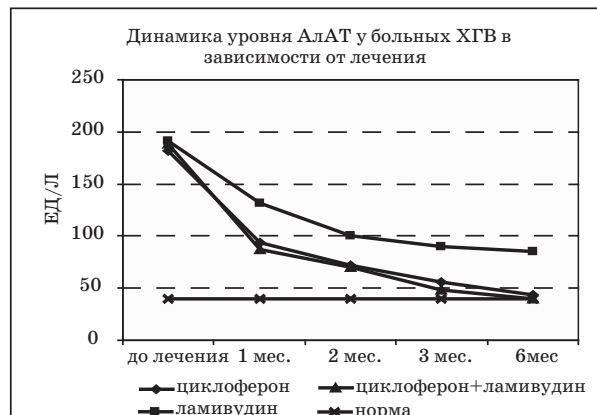


Рис. 1 Динамика АЛТ у исследуемых больных в течение первых шести месяцев терапии

Так, применение и циклоферона, и комбинированной терапии позволило снизить уровень ферментов к 3 месяцам лечения, что было достоверно быстрее в сравнении с монотерапией ламивудином.

Следовательно, применение противовирусных препаратов обуславливает значительное снижение активности воспалительного процесса в печени. В то же время, более медленная

нормализация трансаминаз у больных, получавших ламивудин, по-видимому, связана с отсутствием у этого препарата прямого противовоспалительного действия на ткань печени.

Таким образом, первичная биохимическая ремиссия (табл. 6) регистрировалась в 12,9–24,5% случаев, самый высокий ответ отмечался у больных, получавших комбинированную терапию (24,5%).

Используемые препараты оказывали выраженное действие и на частоту наступления сероконверсии. Элиминация HBeAg и появление анти-HBe антител регистрировалось в разных группах у 33,3–54,1% больных.

Высокая клинико-лабораторная эффективность отмечалась у больных, получавших комбинированную терапию, что составило 54,1%. Вирусологический ответ (снижение ДНК ВГВ до неопределяемых цифр) после курса циклоферона был чуть ниже применения ламивудина (составив 33,3%, против 44,1%) (табл. 6).

Кроме того, у 38 (39,6%) больных, получавших циклоферон, отмечалась частичная биохимическая ремиссия с нормализацией трансаминаз во время лечения, лишь у 14,6% больных она была длительной. В группе же, получавших ламивудин, частичная биохимическая ремиссия регистрировалась реже, чем вирусологическая (7,5%, против 37,6%), но у 25,8% больных с вирусологической ремиссией возобновлялась репликация вируса через 3–6 месяцев после отмены препарата (табл. 7).

Нами зарегистрирован 1 (1,02%) случай элиминации HBsAg у больной, получавшей

Таблица 6

Эффективность терапии противовирусными препаратами больных хроническим гепатитом В

Результаты терапии	Больные 1-й группы, n=96	Больные 2-й группы, n=93	Больные 3-й группы, n=98
Первичная полная ремиссия	5,2	7,5	11,2
Первичная биохимическая ремиссия	19,8*	12,9	24,5*
Отсутствие ремиссии	8,3	10,8*	3,06
Рецидив заболевания	21,9	45,2*	7,1
Стабильная ремиссия	33,3	44,1*	54,1*

* значения ($p \leq 0,005$) отличающиеся от параметров групп сравнения

Таблица 7

Частота неполной ремиссии у больных ХВГВ в исследуемых группах

Препарат	Частота неполной ремиссии, в %			
	Биохимическая		Вирусологическая	
	После курса	Через 6 мес.	После курса	Через 6 мес.
Циклоферон	39,6***	14,6*	–	–
Ламивудин	7,5	5,4	37,6***	11,8
Циклоферон+ламивудин	30,6***	16,3*	12,2	6,1

* Значения, существенно ($p \leq 0,001$) отличающиеся в группе сравнения на данном этапе лечения

** Значения, существенно ($p \leq 0,05$) отличающиеся от параметров до лечения в данной группе

комбинированную терапию, эти данные несколько ниже сообщений других авторов, свидетельствующих о частоте элиминации HBsAg в 1,5% случаев.

В целом препараты хорошо переносились и давали минимальные побочные эффекты. Нежелательные реакции на фоне лечения противовирусными препаратами были зафиксированы в среднем в 3,2% случаев (обострения сопутствующей соматической патологии со стороны желудочно-кишечного тракта): у 2 пациентов, получавших циклоферон (2,18%), у 4-х человек, принимавших ламивудин (4,3%) и у 3-х больных, лечившихся комбинированным курсом терапии (ламивудин и циклоферон) (у 3,1%). Отмены препаратов потребовалось 2-м больным. Исключение составляет один пациент, у которого на поздних сроках применения ламивудина развилась тромбоцитопения, потребовавшая отмены препарата и назначения специфической терапии.

Приводим краткие выписки из историй болезни. **В группе больных, получавших циклоферон**

1. Рег. № 27. У больного Н., 27 лет, страдавшего пищевой аллергией, на 10-й день применения циклоферона появилась необильная аллергическая сыпь в местах естественных складок. Сыпь исчезла после применения антигистаминных препаратов. На следующее применение не проявлялась.

2. Рег. № 183. У больной Ж., 36 лет, со 2-го дня приема препарата усилились боли в животе после приема пищи, слабость, снижение работоспособности. Из анамнеза жизни известно, что больная наблюдается у гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита, получала антихеликобактерную терапию 4 года назад с хорошей положительной динамикой. При осмотре: Состояние средней тяжести. Кожа чистая, без экстрапеченочных знаков. Живот мягкий резко болезненный в эпигастральной области, печень средней плотности до 2 см ниже реберной дуги, селезенка не увеличена. При проведении фиброгастроскопии было диагностировано обострение эрозивного гастрита. После назначения специфической терапии боли в животе купировались. Прекращение курса циклоферона не потребовалось.

В группе больных, получавших ламивудин

3. Рег. № 31. У больной К., 29 лет, с хроническим панкреатитом на 9-ом месяце применения препарата возникли боли в животе, отказ от еды, повторные рвоты, неустойчивый стул. При осмотре: Состояние средней тяжести. Кожа чистая, на лице усиление сосудистой сети. Со стороны сердца и легких без особенностей. Живот мягкий, болезненный

по ходу кишечника, резкая болезненность в точке Робсона, печень средней плотности пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, селезенка не увеличена.

Пациент был осмотрен хирургом. Заключение: Данных за острую хирургическую патологию не выявлено.

При биохимическом обследовании крови выявлено увеличение амилазы крови и мочи. Ухудшение состояния обусловлено обострением хронического панкреатита.

При назначении строгой белковой диеты и ферментов (панкреофлата, панцитрата) рвоты прекратились, боли в животе уменьшились. Курс противовирусной терапии не прекращался.

4. Рег. № 214. У больной И., 21 года, на 11 месяце применения ламивудина возникла геморрагическая сыпь по всему телу, больше на конечностях. При осмотре: Состояние средней тяжести. Кожа обычной окраски, на лице усиление сосудистой сети, сыпь петехиальная, не исчезающая при надавливании по всему телу, больше на конечностях. Со стороны сердца и легких без особенностей. Живот мягкий безболезненный, печень средней плотности пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, селезенка пальпируется на 3,5 см ниже реберной дуги.

При обследовании выявлено снижение количества тромбоцитов до $68 \cdot 10^9/\text{л}$. Диагноз: Тромбоцитопения на фоне приема ламивудина (редкое осложнение ламивудинотерапии). После отмены препарата, в течение недели количество тромбоцитов возросло до $158 \cdot 10^9$ без проведения какого-либо терапии. К курсу противовирусной терапии больше не возвращались.

5. Рег. № 231. У больного Ж., 29 лет, с мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом на 7 месяце применения ламивудина развилась почечная колика, которая купировалась применением спазмолитиков, но не потребовала отмены препарата.

В группе больных, получавших комбинированную терапию циклофероном и ламивудин

7. Рег. № 5. У больной К., 37 лет, страдавшей нейродермитом, на 8 месяце применения препаратов возникло сезонное (осеннее) обострение основного заболевания, которое, по-видимому, было спровоцировано стрессом на работе. Пациент был консультирован у специалиста, назначены наружные средства. Отмены терапии не потребовалась.

8. Рег. № 221. У больной Н., 21 года, на 10-й день применения комбинированной схемы лечения появилась необильная аллергическая сыпь на лице, шее и груди. Сыпь исчезла после применения антигистаминных препаратов. На следующее применение вновь возобнови-

лась, от применения препаратов пришлось отказаться.

9. Рег. № 293. У больного Д. на 4-й месяц применения препарата стали появляться боли в животе после приема жирной, острой пищи. Из анамнеза жизни известно, что больной наблюдается у гастроэнтеролога по поводу хронического холецистита. При осмотре: состояние средней тяжести. Кожа чистая, без экстрепеченочных знаков. Со стороны сердца и легких без особенностей. Живот мягкий резко болезненный в эпигастриальной области, печень средней плотности до 3,5 см ниже реберной дуги, край печени болезненный особенно в точке Кера. При УЗИ: эхоструктура печени неоднородная, повышенная эхоплотность. Желчный пузырь 23 на 18 мм, стенки 3 мм, уплотнены, в просвете хлопья, конкрементов нет. При проведении фиброгастроскопии данных за обострение хронического гастрита выявлено не было. После назначения спазмолитиков боли в животе купировались. Прекращение курса противовирусных препаратов не потребовалось.

Монотерапия циклофероном дает хороший первичный эффект (первичная ремиссия) в виде быстрой нормализации печеночных ферментов (1–3 месяца лечения), что в 2 раза меньше сроков их нормализации в сравниваемых группах, свидетельствуя о высоком противовоспалительном действии препарата. Однако, устойчивый биохимический и вирусологический ответ после циклоферонотерапии не превышает 33,3%, а использование ламивудина позволяло надеяться на более высокий ответ, однако результаты исследования не оправдали наших ожиданий. Первичная ремиссия регистрировалась еще реже, чем при применении циклоферона (12,9%,

против 19,8%), а полная стабильная ремиссия – лишь у 44,1% больных (табл. 6). Основной причиной низкой эффективности ламивудина, по-видимому, является отсутствие возможности у препарата «убрать» существовавшую до начала лечения ДНК или возникающую во время терапии вирусную резистентность путем селекции мутантов по YMDD-мутации в ВГВ-полимеразе. Следствием этих процессов является возобновление репликации вируса и повышение АЛт в сыворотке крови, несмотря на продолжающуюся терапию. В то же время, ведение пациентов с возникшей мутацией неоднозначно. Некоторые специалисты предпочитают продолжение терапии даже после формирования резистентности с целью поддержания более низкого уровня ДНК ВГВ, АЛт и гистологического улучшения, а также реактивации дикого штамма ВГВ. Другие считают, что продолжение лечения пациентов с наступившей резистентностью к ламивудину неэффективно. Ведение этих больных остается спорным.

Мутация в pre C-зоне HBV у пациентов, принимавших ламивудин, регистрировалась у 8 (8,6%) человек. В то же время, необходимо отметить, что у больных, получавших циклоферон, мутантные вирусы не возникали, а применение комбинированной терапии снижало их выявление до 1,4%, эффективность же терапии за счет этого возрастала до 54,1%, то есть применение комбинированной терапии (циклоферона и ламивудина) является перспективным направлением.

На основании данных, полученных по результатам анализа параметров качества жизни (тест SF-36), можно говорить об улучшении качества жизни пациентов с ХВГВ на фоне проводимого лечения (табл. 8). Монотерапия цикло-

Таблица 8

Изменение параметров качества жизни (тест SF-36) у наблюдаемых больных в ходе лечения

Шкалы SF-36		1 группа		2 группа		3 группа	
		6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.
1	PF – физическая активность	56,85 ± 0,26	92,54 ± 0,73	50,06 ± 0,85	89,34 ± 0,27	65,73 ± 0,49	98,41 ± 0,15
2	RP – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	47,92 ± 0,84	92,15 ± 0,42	43,68 ± 0,92	91,62 ± 0,21	58,93 ± 0,34	95,31 ± 0,37
3	BP – физическая боль	51,09 ± 0,38	92,15 ± 0,39	49,73 ± 0,33	90,07 ± 0,61	53,15 ± 0,96	93,87 ± 0,47
4	GH – общее восприятие здоровья	45,39 ± 0,76	89,43 ± 0,86	41,44 ± 0,33	87,25 ± 0,45	50,69 ± 0,71	92,79 ± 0,27
5	VT – жизнеспособность	50,07 ± 0,24	94,09 ± 0,82	45,51 ± 0,62	95,37 ± 0,74	51,09 ± 0,68	97,26 ± 0,93
6	SF – социальная активность	43,82 ± 0,51	93,84 ± 0,16	39,53 ± 0,72	92,36 ± 0,17	48,41 ± 0,09	95,07 ± 0,18
7	RE – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	50,85 ± 0,15	100,0 ± 0,3	40,20 ± 0,02	100,0 ± 0,5	46,65 ± 0,50	100,0 ± 0,1
8	MH – психическое здоровье	50,07 ± 0,21	94,09 ± 0,54	41,48 ± 0,14	91,19 ± 0,49	50,24 ± 0,33	95,38 ± 0,41

фероном более положительно сказывается на субъективном благополучии пациентов, чем монотерапия ламивудином, а использование препаратов в комбинированном лечении максимально повышает уровень качества жизни пациентов с хроническим ВГВ.

Параметры качества жизни позволяют выявить субъективное отношение пациента к проводимому медикаментозному лечению, его эффективности и степени переносимости. Так, на 6-й месяц лечения пациенты 1-й группы, получающие циклоферон, отметили существенное улучшение (на 6,85 балла) своей «физической активности». Пациенты 2-й группы, получавшие ламивудин, значимых улучшений в параметрах качества жизни не отмечали, а пациенты 3-й группы, получавшие циклоферон+ламивудин, уже в конце шестого месяца лечения отметили значительное улучшение самочувствия. «Физическая активность» повысилась на 15,73 балла, «уменьшение роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности» – на 8,93 балла.

Через 12 месяцев от начала терапии при оценке качества жизни только пациенты 3-ей группы, получавшие циклоферон+ламивудин, по большинству шкал опросника отмечали максимальное улучшение своего самочувствия (приближаясь к 100 баллам, позволяя говорить о субъективной удовлетворенности параметрами жизнедеятельности).

Выводы. Эффективность терапии с установлением стабильной ремиссии составила: с применением циклоферона – 33,3%, с применением ламивудина – 44,1%, а на фоне комбинированной терапии (циклоферон+ламивудин) эффективность терапии отмечена у 54,1% больных. Показан сопоставимый результат эффективности монотерапии больных ХВГВ препаратами циклоферон и ламивудин (33,3%, против 44,1%,) что связано с формированием резистентности к терапии ламивудином. Препарат циклоферон может быть использован для лечения ХВГВ в комбинации с ламивудином, обеспечивая стабильную ремиссию у 54,1% больных, с отсутствием формирования резистентности к ламивудину и появлением мутантных вирусов.

На основании данных, полученных по результатам анализа параметров качества жизни, можно говорить об улучшении качества жизни пациентов на фоне проводимого лечения. Использование циклоферона + ламивудина в комбинированном лечении хронического гепатита В максимально повышает уровень качества жизни пациентов. Через 12 месяцев от начала терапии, только пациенты 3-ей группы, получавшие комбинированную терапию, по большинству шкал опросника отмечали максимальное улучшение своего самочувствия, приближаясь к 100 баллам, что позволяет говорить о субъективной удовлетворенности больных.

Список литературы

1. Kobayashi M., Suzuki F., Arase Y., et al. Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001. // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – N9. – P. 844–50.
2. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K., et al. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 6. – P. 670–675.
3. Norder H., Courouce A.M., Coursaget P. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. // Intervirology. – 2004. – Vol. 47. – N6. – P. 289–309.
4. Hess G., Weber C., Rossol S. Treatment of hepatitis B surface antigen (HBsAg) -positive chronic hepatitis with recombinant alpha-A-interferon. Results of a phase II study // Z. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 26. – N7. – P. 380–387.
5. Seo Y., Yoon S., Hamano K., et al. Response to interferon-alpha in chronic hepatitis B with and without precore mutant strain detected by mutation site-specific assay. // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – N5. – P. 460–464.
6. Cooksley W.G. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. // Semin Liver Dis. – 2004. – Vol. 24. – Suppl 1. – P. 45–53.
7. Kaygusuz I., Ozturk Kaygusuz T., Ozturk A. Effects of interferon-alpha2b on hearing. // Int. J. Audiol. – 2004. – 43. – N8. – P. 438–441.
8. Foldes I., David K., Horvath G. et al. Thyroid dysfunction in patients with viral hepatitis treated with interferon-alpha. // Orv. Hetil. – 2004. – Vol. 145. – N. 23. – P. 1211–1216.
9. Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. // J. Interferon Cytokine Res. – 2001. – Vol. 21. – N2. – P. 65–73.
10. Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., NK. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 vitro // Antiviral Res. – 2003. – Vol. 58. – N2. – P. 131–137.
11. Sokolova T.M., Uryvaev L.V., Tazulakhova E.B., Ershov F.I., Malysheva I.K., Didkovskii N.A. Individual changes of gene expression in the interferon system in human blood cells due to amixin and cycloferon // Vopr Virusol. – 2005. – Vol. 50. – N2. – P. 32–36.
12. Gaia S., Marzano A., Smedile A. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. // Aliment Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – N3. – P. 281–287.
13. Yeh C.T., Chien R.N., Chu C.M. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – N6. – P. 1318–1326.
14. Ide T., Kumashiro R., Kuwahara R., Koga H. Hepatitis B study group. Clinical course of patients with chronic hepatitis B with viral breakthrough during long-term lamivudine treatment. // J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – N6. – P. 625–630.
15. Liao Y.F., Chien R.N., Yeh C.T. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. // Antivir Ther. – 2004. – Vol. 9. – N2. – P. 257–262.

16. Kiyosawa K., Tanaka E. Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. // J Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36. – N2. – P. 139–141.

17. Cooksley W.G. Treatment of hepatitis B with interferon and combination therapy. // Clin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 8. – N2. – P. 353–370.

18. Danalioglu A., Kaymakoglu S., Cakaloglu Y., Demir K., Karaca V. Efficacy of alpha interferon therapy for lamivudine resistance in chronic hepatitis B. // Int. J Clin. Pract. 2004. – Vol. 58. – N7. – P. 659–61.

19. Chan H.L., Hui A.Y., Wong V.W., Chim A.M., Wong M.L., Sung J.J. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – N6. – P. 1357–1364.

20. Jang M.K., Chung Y.H., Choi M.H. Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2004 Vol. 19. – N12. – P. 1363–1368.

21. Someya T., Suzuki Y., Arase Y. Interferon therapy for flare-up of hepatitis B virus infection after emergence of lamivudine-induced YMDD motif mutant. // J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36. – N2. – P. 133–136.

Summary

The article represents data on clinical-virological study of Cycloferon and Lamivudine monotherapy efficacy as well as on combined use of Cycloferon with Lamivudine in patients with chronic viral hepatitis B. The high efficacy and safety of both preparations were established. Clinical efficacy of Cycloferon and Lamivudine monotherapy by the end of 12-months course was determined to be at 33.3% and 44.1% correspondingly. Combined administration of Cycloferon with Lamivudine resulted in the increased therapeutic efficacy to up to 54.1%.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

НАБЛЮДАЕМАЯ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ

**В.М. Мерабишвили, О.Т. Дятченко, А.С. Барчук,
В.Г. Прейс, О.Ф. Чепик, Д.Н. Ветюгов**

*НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
Популяционный раковый регистр, Санкт-Петербург*

Ежегодно в России регистрируется более 58 000 новых случаев злокачественных новообразований легких [8].

Наиболее объективным критерием оценки эффективности деятельности онкологической службы является критерий выживаемости (наблюдаемой, скорректированной и относительной). При территориальных сравнениях чаще всего используется **показатель относительной выживаемости, который является отношением рассчитанного показателя наблюдаемой выживаемости к гипотетическому показателю ожидаемой выживаемости**. Ожидаемая выживаемость определяется по таблицам дожития, которая составляется по данным Госкомстата. При создании комплекса программного обеспечения по расчету показателей выживаемости онкологических больных нами широко использован опыт работы, накопленный Международным Агентством по изучению рака и зарубежными раковыми регистрами (D. Parkin, T. Hakulinen, 1991; T. Hakulinen, 1977, H. Storm et al., 1998). Сравнительный анализ выживаемости онкологических больных проводится раковыми регистрами с 1960 года, наиболее значительные проекты реализованы в программе Eurocare. В 2003 году опубликован третий обзор выживаемости онкологических больных Европы – Eurocare – 3 Study [11]. Методология системы динамического наблюдения и расчета показателей выживаемости онкологических больных для Популяционных раковых регист-

ров России разработана В.М. Мерабишвили и Т.Л. Цветковой с учетом специфики деятельности онкологической службы страны [3–6]. Созданный нами программный комплекс для расчета всех видов показателей выживаемости используется в 7 популяционных раковых регистрах России. Нами совместно с сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена издан ряд пособий для врачей, включающий методологию расчета показателей выживаемости онкологических больных на госпитальном и популяционном уровне [1, 4, 7].

Нами изучены закономерности выживаемости больных раком легкого учтенных в популяционном раковом регистре Санкт-Петербурга за период с 1994 по 2001 год. Общее число наблюдений составило 15 580 больных в том числе 12 766 мужчин и 3 084 женщин. Для первого года наблюдения показатели наблюдаемой и относительной выживаемости исчислены за 8 летний период, для последнего года – однолетний.

Расчеты пятилетней наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости проведены ТВ среднем за период с 1994 по 1997 гг. – всего 8 196 наблюдений. Эти данные отдельно для мужчин и женщин представлены в таблице 1.

Так как уровень пятилетней относительной выживаемости больных раком легкого в Санкт-Петербурге существенно выше, чем среднеевропейские данные (рис. 1) [11], а уровень морфо-

Таблица 1

Кумулятивная наблюдаемая, скорректированная
и относительная выживаемость онкологических больных (%) [2]

Период наблюдения (в годах)	Наблюдаемая $P \pm m$	Скорректированная $P \pm m$	Относительная $P \pm m$
Мужчины (N = 6582)			
1	$33,5 \pm 0,6$	$34,0 \pm 0,6$	$35,4 \pm 0,6$
3	$17,1 \pm 0,5$	$17,8 \pm 0,5$	$20,2 \pm 0,5$
5	$14,2 \pm 0,4$	$14,9 \pm 0,5$	$18,8 \pm 0,6$
Женщины (N = 1614)			
1	$34,9 \pm 1,2$	$35,6 \pm 1,2$	$37,0 \pm 1,3$
3	$22,7 \pm 1,0$	$23,4 \pm 1,1$	$27,0 \pm 1,2$
5	$18,7 \pm 1,0$	$19,6 \pm 1,0$	$25,6 \pm 1,3$

логической верификации рака легкого составляет только 60%, мы провели также расчеты выживаемости только на больных с гистологи-

чески подтвержденным диагнозом. Резких различий в уровнях показателей выживаемости не выявлено.

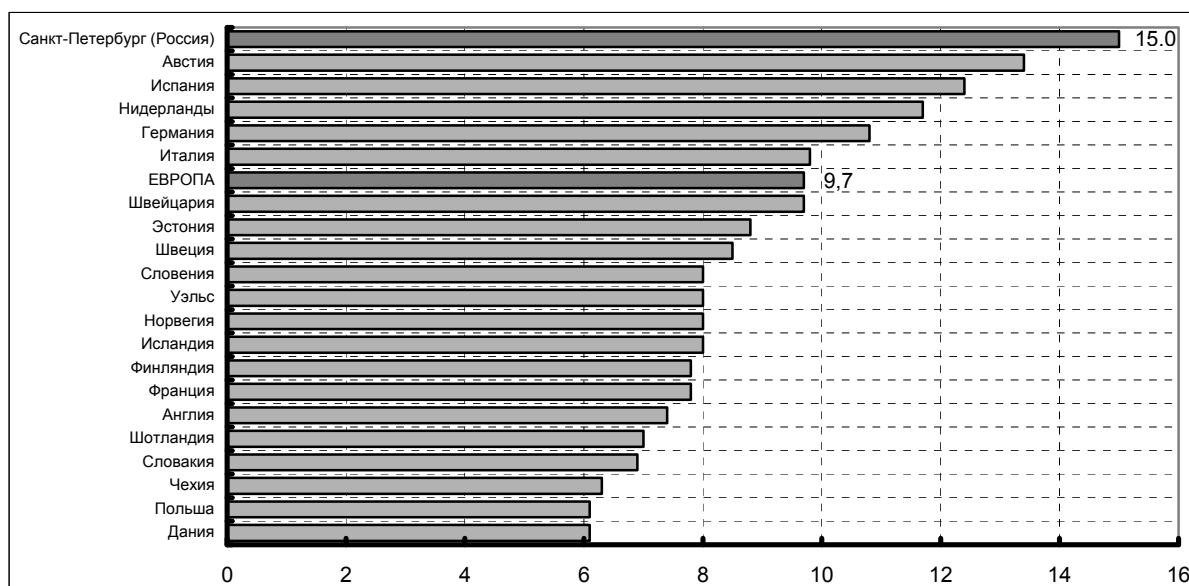


Рис. 1. Eurocare 3. (1990–1994). 2003.5-летняя относительная выживаемость (%).
Рак легкого. МКБ–10, С33,34. Мужчины.

В таблице 2 представлена динамика показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легкого с учетом пола и возраста больных. На протяжении всего периода наблюдения наблюдается более благоприятный показатель выживаемости у женщин, особенно в молодом возрасте. Существенное значение для прогноза выживаемости имеет стадия заболевания (рис. 2). Больные, у которых отсутствует в документах характеристика стадии заболевания имеют показатели выживаемости близкие к больным отнесенным к IV стадии. Распределение больных по стадиям осуществляется на этапе диагностики и может быть уточнено при оперативном вмешательстве. Полученные данные (табл. 3) свидетель-

ствуют, что удельный вес больных, отнесенных к I стадии заболевания составил у мужчин 1,9%, у женщин 2,4%. Вместе с тем пятилетняя относительная выживаемость у них составила только 63–64%, т. к. многие больные имели противопоказания к проведению специального лечения.

В таблицах 4 и 5 представлена структура гистологических типов опухолей легких с учетом возраста больных. Существенных отличий в гистологической структуре больных в молодых и старших возрастных группах не установлено, однако имеется некоторая тенденция к большей доле мелкоклеточного и низкодифференцированного рака у молодых. Здесь же для каждой гистологической группы показан уровень однолетней наблюдаемой выживаемости больных.

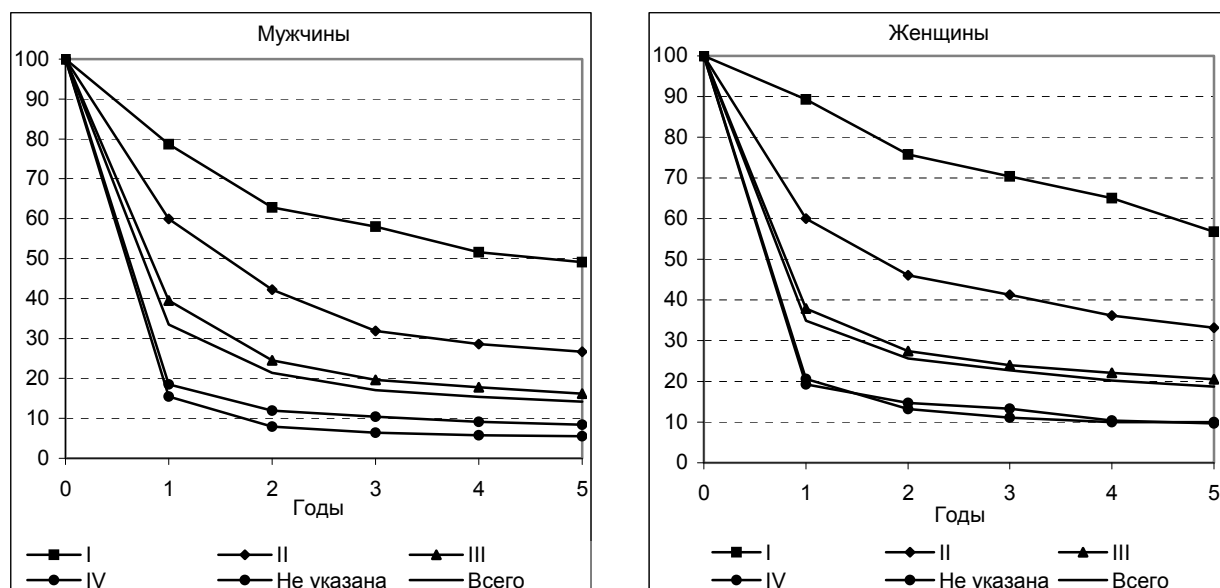


Рис. 2. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных с учетом стадии заболевания

Таблица 2

Показатели наблюдаемой (НВ) и относительной (ОВ) выживаемости больных злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов, легкого в Санкт-Петербурге С33,34) в зависимости от пола и возраста. %. БД ПРР.

Мужчины

Моложе 50 лет																	
Дата установления диагноза		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001	
Абс. число больных		124		158		141		113		109		125		111		120	
Период наблюдения (годы)	1	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
		39,5	40,3	31,0	31,6	33,3	33,8	31,9	32,2	36,7	37,1	33,6	34,0	33,3	33,9	33,3	33,9
	2	32,3	33,5	20,8	21,5	21,3	21,8	25,7	26,3	33,0	33,9	25,5	26,3	27,0	27,9		
	3	30,6	32,3	17,5	18,4	18,4	19,2	22,9	23,8	27,5	28,8	23,0	24,3				
	4	29,8	31,9	16,9	18,0	16,3	17,3	22,0	23,3	26,6	28,4						
	5	29,8	32,4	16,2	17,6	16,3	17,7	22,0	23,8								
	6	29,0	32,1	16,2	18,1	16,3	18,1										
	7	29,0	32,9	15,5	17,7												
	8	29,0	33,8														

Женщины

Моложе 50 лет																	
Дата установления диагноза		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001	
Абс. число больных		23		29		26		32		21		20		25		22	
Период наблюдения (годы)	1	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
		39,1	39,4	48,3	48,6	46,2	46,4	31,3	31,3	42,9	43,0	55,0	55,1	24,0	24,1	36,4	36,5
	2	30,4	30,8	34,5	34,9	38,5	38,8	25,0	25,1	38,1	38,3	30,0	30,2	20,0	20,1		
	3	30,4	30,9	27,6	28,0	34,6	35,1	25,0	25,2	38,1	38,5	30,0	30,3				
	4	26,1	26,6	27,6	28,2	34,6	35,2	25,0	25,3	38,1	38,7						
	5	26,1	26,8	27,6	28,3	30,3	31,0	21,9	22,3								
	6	26,1	26,8	27,6	28,5	30,3	31,3										
	7	26,1	27,0	27,6	28,7												
	8	26,1	27,3														

Таблица 2

Показатели наблюдаемой (НВ) и относительной (ОВ) выживаемости больных злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов, легкого в Санкт-Петербурге С33,34) в зависимости от пола и возраста. %. БД ПРР. (продолжение)

Мужчины

Старше 50 лет																	
Дата установления диагноза		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001	
Абс. число больных		1498		1497		1529		1522		1451		1490		1387		1391	
Период наблюдения (годы)	1	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
		37,0	39,4	33,7	35,7	31,9	33,8	31,4	33,1	32,0	33,7	30,5	32,3	32,6	34,7	31,1	32,9
	2	25,1	28,5	22,1	24,8	19,3	21,6	18,0	20,1	18,3	20,5	17,7	19,9	20,2	22,8		
	3	21,0	25,2	17,7	21,0	14,7	17,5	13,6	16,2	14,3	17,1	14,4	17,2				
	4	19,8	25,2	15,1	18,9	12,6	16,0	12,4	15,7	12,6	16,1						
	5	18,5	25,0	13,7	18,3	11,2	15,3	11,3	15,4								
	6	17,5	25,3	13,1	18,6	10,5	15,4										
	7	17,0	26,5	12,4	18,9												
	8	16,7	27,9														

Женщины

Старше 50 лет																	
Дата установления диагноза		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001	
Абс. число больных		373		378		376		377		362		355		351		314	
Период наблюдения (годы)	1	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
		36,3	38,7	33,6	35,7	32,1	34,1	36,1	38,2	32,9	35,0	33,7	35,4	28,8	30,8	31,1	33,0
	2	28,2	32,1	25,9	29,3	22,1	25,0	24,6	27,6	24,3	27,1	24,3	27,0	21,9	24,7		
	3	26,3	32,1	21,6	26,2	19,6	23,9	21,4	25,3	20,1	24,2	21,7	25,6				
	4	23,3	30,6	19,1	25,0	16,3	21,2	19,7	25,1	18,4	24,0						
	5	22,2	31,5	16,7	23,6	14,3	20,2	19,4	26,9								
	6	21,3	32,7	15,3	23,6	13,5	20,7										
	7	21,3	36,2	14,7	25,1												
	8	21,3	40,5														

Таблица 3

Наблюдаемая (НВ) и относительная (ОВ) выживаемость больных (%)

	Период	Стадия – Stages										Всего (6582)	
		I (127)		II (1068)		III (2497)		IV (1929)		Без стадии (961)			
		НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
Мужчины	1	78,7	82,6	59,9	63,4	39,5	41,9	15,5	16,2	18,5	19,7	33,5	35,4
	3	58,0	69,0	31,9	37,8	19,6	23,2	6,4	7,4	10,4	12,4	17,1	20,2
	5	49,1	63,0	26,7	35,3	16,2	21,6	5,5	7,2	8,4	11,1	14,2	18,8
		(38)		(279)		(575)		(437)		(285)		(1614)	
Женщины	1	89,3	91,6	60,1	64,0	37,9	40,2	20,6	21,6	19,3	20,6	34,9	37,0
	3	70,4	75,8	41,3	49,6	24,0	29,0	11,1	13,0	13,3	16,2	22,7	27,0
	5	56,8	64,3	33,2	45,5	20,5	28,7	10,0	13,3	9,7	14,2	18,7	25,6

Таблица 4

Гистологическая характеристика и однолетняя наблюдаемая выживаемость больных злокачественными новообразованиями трахеи, бронха и легкого (С33–34). Санкт-Петербург. 1997–2001гг. БД ПРР. Возраст < 60 лет. [2]

Гистологическая характеристика опухоли	МКБ–0–2	Абсолютное число	%	Однолетняя выживаемость, %
Плоскоклеточный рак БДУ	8070/3	503	33,7	47,0
Аденокарцинома	8140/3 8143/3 8200/3 8210/3 8230/3 8260/3 8310/3 8312/3 8480/3 8481/3 8490/3 8550/3	277	18,6	52,3
Плоскоклеточный неороговеваяющий рак	8072/3	255	17,1	50,9
Мелкоклеточный рак	8032/3 8041/3 8042/3	250	16,8	23,6
• Овсяноклеточный рак	8042/3	13	0,9	46,2
Низкодифференцированный рак	8010/3 8012/3 8020/3 8021/3 8031/3 8012/3	85	5,7	38,8
• Крупноклеточный рак	8012/3	15	1,0	46,7
Плоскоклеточный ороговевающий рак	8071/3	76	5,1	64,2
Бронхиоло-альвеолярный рак	8250/3	19	1,3	68,4
Аденосквамозный рак	8430/3 8560/3	10	0,7	60,0
Карциноид злокачественный	8240/3 8241/3	14	0,9	92,9
Саркомы	8801/3 8830/3 8980/3 9560/3 9720/3	2	0,1	50,0
ВСЕГО		1491	100,0	46,0

Таблица 5

Гистологическая характеристика и однолетняя наблюдаемая выживаемость больных злокачественными новообразованиями трахеи, бронха и легкого (С33–34). Санкт-Петербург. 1997–2001гг. БД ПРР. Возраст ≥ 60 лет. [2]

Гистологическая характеристика опухоли	МКБ–0–2	Абсолютное число	%	Однолетняя выживаемость, %
Плоскоклеточный рак БДУ	8070/3	1108	39,2	41,7
Аденокарцинома	8140/3 8143/3 8200/3 8210/3 8230/3 8260/3 8310/3 8312/3 8480/3 8481/3 8490/3 8550/3	541	19,2	52,1
Плоскоклеточный неороговеваяющий рак	8072/3	450	15,9	53,8

Таблица 5

Гистологическая характеристика и однолетняя наблюдаемая выживаемость больных злокачественными новообразованиями трахеи, бронха и легкого (С33–34). Санкт-Петербург. 1997–2001 гг. БД ПРР. Возраст ≥ 60 лет. [2] (продолжение)

Гистологическая характеристика опухоли	МКБ–0–2	Абсолютное число	%	Однолетняя выживаемость, %
Мелкоклеточный рак	8032/3	356	12,6	28,4
	8041/3			
• Овсяноклеточный рак	8042/3			
	8042/3	15	0,5	26,7
Низкодифференцированный рак	8010/3	143	5,1	30,1
	8012/3			
	8020/3			
	8021/3			
• Крупноклеточный рак	8031/3	16	0,6	50,0
	8012/3			
Плоскоклеточный ороговевающий рак	8071/3	148	5,2	52,1
Бронхиоло-альвеолярный рак	8250/3	41	1,5	68,3
Аденосквамозный рак	8430/3	16	0,6	81,3
	8560/3			
Карциноид злокачественный	8240/3	16	0,6	81,3
	8241/3			
Саркомы	8801/3	6	0,2	50,0
	8830/3			
	8980/3			
	9560/3			
	9720/3			
ВСЕГО		2825	100,0	44,8

На рисунках 3 и 4 представлены показатели пятилетней выживаемости больных раком легкого, лечившихся в специализированных онкологических учреждениях и в стационарах общей лечебной сети с учетом стадии распространения опухолевого процесса у мужчин и у

женщин. Уровень пятилетней выживаемости для мужчин и женщин, заболевших раком легкого и леченных в специализированных стационарах на 38% выше, чем для хирургических стационаров общей лечебной сети. При оценке показателя выживаемости по стадиям заболева-

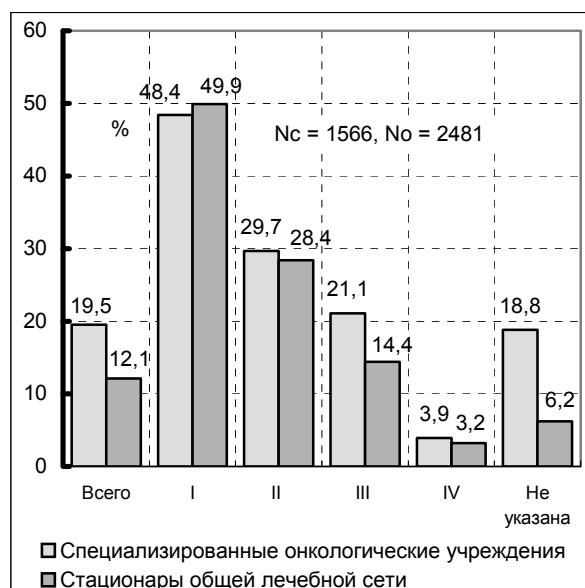


Рис. 3. Показатели 5 летней наблюдаемой выживаемости больных злокачественными новообразованиями САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, лечившихся в специализированных онкологических учреждениях (С) и стационарах общей лечебной сети (О), 1994–1997 гг. Рак легкого, мужчины, МКБ–10 (С33, 34)

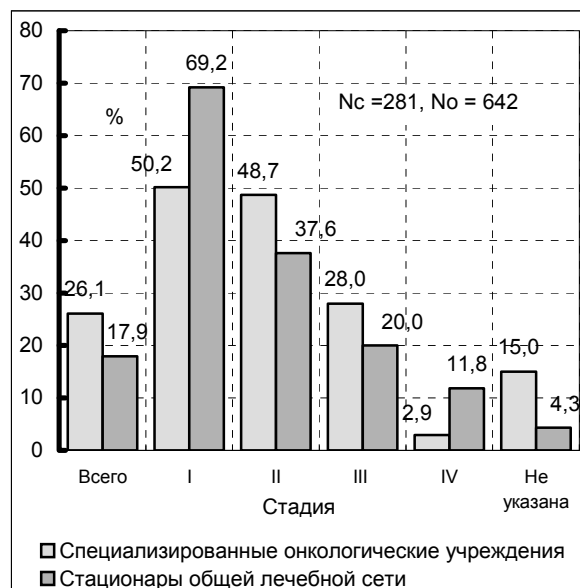


Рис. 4. Показатели 5 летней наблюдаемой выживаемости больных злокачественными новообразованиями САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, лечившихся в специализированных онкологических учреждениях (С) и стационарах общей лечебной сети (О), 1994–1997 гг. Рак легкого, женщины, МКБ–10 (С33, 34)

ния необходимо иметь в виду, что уровень морфологической верификации рака легкого в специализированных учреждениях существенно выше. Так для мужчин с IV стадией заболевания эти показатели составляют 68,5% и 56,2%, а у женщин – 67,6% и 49,5% соответственно.

Нами изучены данные об уровнях показателей годичной летальности заболевших раком легкого. Так, если на первом году наблюдения летальность больных раком легкого у мужчин составляет от 62,8 до 68,8%, то на втором году наблюдения она в 2 раза ниже, на третьем в 4 раза ниже и т. д. Те же закономерности мы наблюдаем у женщин. Больные, оставшиеся в живых к 8 году наблюдения, имеют риск умереть, характерный для общей популяции.

Таким образом, проведенное исследование показало, что величина относительной 5 летней выживаемости мужчин раком легкого в Санкт-Петербурге выше среднеевропейской и близка к уровням, исчисленным для мужчин Австрии и Испании. Крайне низкое число больных, выявленных в ранних стадиях опухолевого процесса. Выживаемость больных раком легкого по гистологическим типам опухолей не имеет существенных различий для лиц моложе и старше 60 лет. Больные, лечившиеся в специализированных онкологических учреждениях имеют показатель 5 летней выживаемости на 38% выше, чем те, кто лечился в хирургических стационарах общей лечебной сети.

Список литературы

1. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем: Пособие для врачей /Под ред. В.М. Мерабишвили, В.В. Старинского. – СПб., 2005. – 61 с.
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. – СПб., 2006. – 440 с.
3. Мерабишвили В.М., Попова С.П., Апалькова И.В., Дятченко О.Т., Резникова Т.В. Выживаемость онкологических больных на популяционном уровне (данные первого в России канцеррегистра) //Вопр. онкол., – 2000. – Т. 46. – № 3. – С. 263–273.
4. Мерабишвили В.М., Старинский В.В. Методические и организационные проблемы создания государственного ракового регистра. //Вопр. онкол., 1997. – Т. 44. – № 2. – С. 233–237.
5. Мерабишвили В.М., Цветкова Т.В., Лебедев В.В., Попова С.П., Резникова Т.В., Апалькова И.В. Расчет критерия выживаемости онкологических больных на территориальном уровне //Вопр. онкол. – 2000. – Т. 46. – № 2. – С. 149–152.
6. Оценка деятельности онкологического стационара. Пособие для врачей /Ред. В.М. Мерабишвили, В.В. Старинский. – СПб., 2004. – 40 с.
7. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Харченко Н.В., Мерабишвили В.М. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: Практическое пособие. – М., 2005. – 43 с.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. /Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2005. – 184 с.
9. Parkin D., Hakulinen T. Analysis of survival //Cancer Registration: Principles and Methods, IARC, Sci. pull – № 95, Lyon – 1991. – P. 159–176.
10. Storm H., Clemmensen I., Black R. Survey of Cancer Registries in the European Union. IARC. Tech. Rep. № 28, Lyon, 1998. – 64 p.
11. Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare – 3 Study //Annals of Oncology. – Vol. 14. – 2003. – Supplement 5. – 155 p.
12. Hakulinen T. On long-term relative survival rates //J. Chronic Dis. – 1977. – № 30. – P. 431–443.

Summary

There were studied regularities of survival of patients with lung cancer registered in the Population-based Cancer Registry of St. Petersburg for the period between 1994 and 2001. The total number of patients was 15580 including 12766 males and 3084 females. The conducted study showed that a 5-year survival rate in males with lung cancer in St. Petersburg was higher than an average European one and close to levels estimated for males in Austria and Spain. Survival of patients with lung cancer according to morphological types of tumor did not have substantial differences for those who were younger and older of 60 years. Patients, treated at specialized oncological institutions, had a 5-year survival rate that was higher by 38% in comparison with those who were treated at surgical clinics of general hospitals.

АНАЛИЗ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

В.Ю. Старцев, К.Н. Мовчан, Л.А. Строкова, Б.К. Комяков, А.И. Крупенчук

*Комитет по здравоохранению Ленинградской области
Центральная медико-санитарная часть № 122, Санкт-Петербург
Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург*

Онкологическая заболеваемость жителей Российской Федерации, несмотря на внедрение новых медицинских технологий, возрастает с каждым годом. Эта тенденция сопровождается

ростом смертности по причине злокачественных новообразований среди жителей РФ – с 97,3/100 тыс. жителей в 2000 г. до 209,7/100 тыс. жителей в 2002 г. [7, 8].

Рак мочевого пузыря (РМП) – заболевание, широко распространенное во всем мире. Данная патология занимает пятое место по частоте среди злокачественных опухолей у мужчин и седьмое у женщин [9, 11, 12]. По данным М.А. Кисзук et al. (2004), злокачественные опухоли мочевого пузыря составляют до 80% случаев онкоурологической патологии у мужчин.

Цель работы – оценить уровень оказания медицинской помощи населению Ленинградской области, на основе показателей заболеваемости и распространенности, при весьма распространенной злокачественной опухоли мочевого пузыря – раке мочевого пузыря.

Материал и методы исследования. Материалом исследования послужили сведения канцер-регистра Ленинградской области о 752 жителях данного региона, больных РМП [6]. Данные по заболеваемости РМП среди населения Российской Федерации были получены из официальных статистических источников [7, 8].

Результаты исследования. В последние годы в Российской Федерации отмечен рост абсолютного числа больных с впервые в жизни верифицированным РМП (рис. 1).

С 1985–2003 гг. рождаемость в Ленинградской области снизилась на 43,1%, а смертность возросла на 78,3%. Таким образом, к концу XX столетия смертность превысила рождаемость в 2,7 раза [6]. С учетом того факта, что риск заболевания РМП во всем мире прямо пропорционален возрасту [3, 10], можно полагать, что в Ленинградской области увеличился контингент населения с потенциально наиболее высоким риском заболевания РМП.

Анализ онкологической ситуации в Ленинградской области показал, что в настоящее вре-

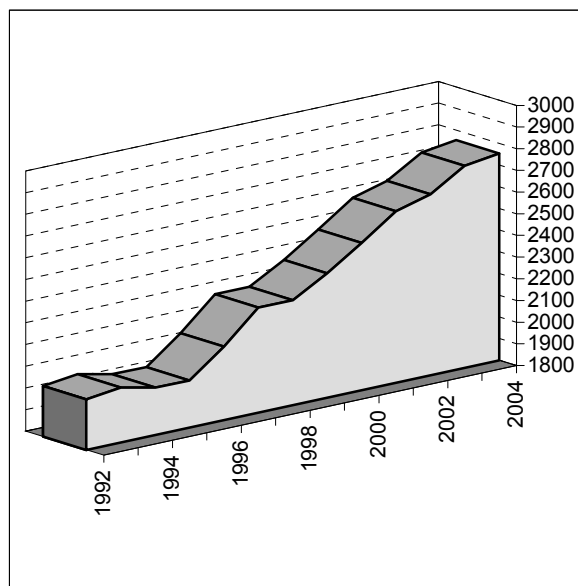


Рис. 1. Количество жителей РФ с впервые в жизни установленным диагнозом РМП по годам наблюдения (цит. по В.И. Чиссову и соавт., 2004)

мя в структуре общей заболеваемости онкологической патологией по Ленинградской области РМП занимает 11 место (рис. 2) и 13 место в структуре смертности в данном контингенте больных (рис. 3).

Уровень заболеваемости РМП у населения Ленинградской области сохраняется стабильно высоким – 8,1 – 9,6 на 100 тыс. жителей. Ситуацию по заболеванию РМП в регионе наиболее точно характеризует показатель «индекса смертности-заболеваемости» РМП по Ленинградской области. В течение многих лет он опережает общероссийский показатель: 0,62–0,68 и 0,72, соответственно. Число пациентов, умерших от

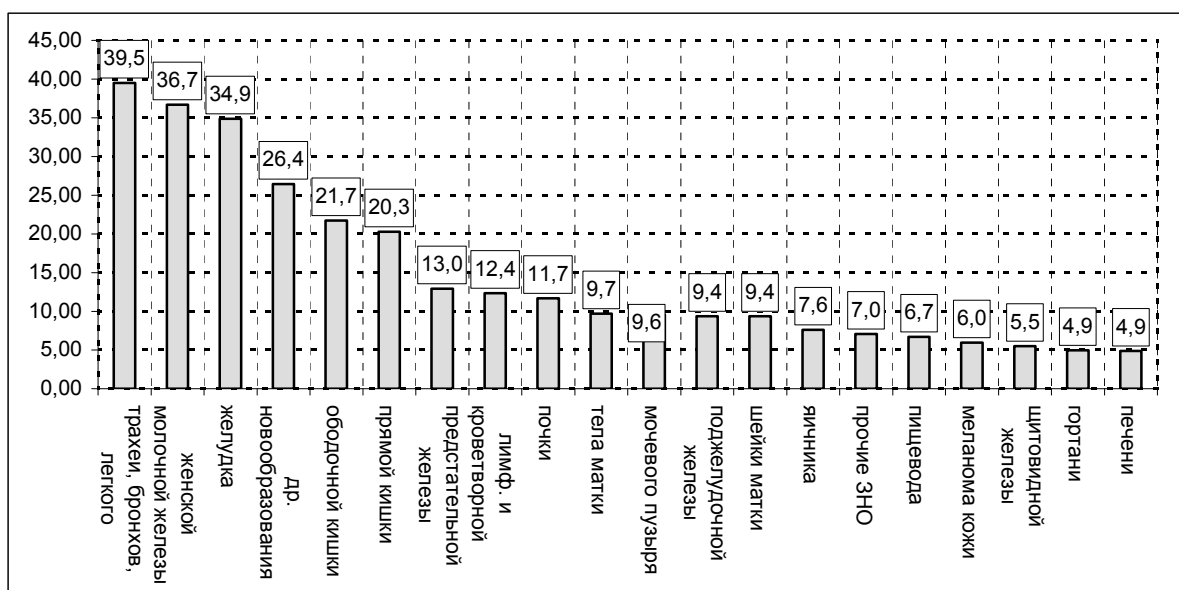


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями по Ленинградской области в 2004 году (на 100 тыс. жителей)

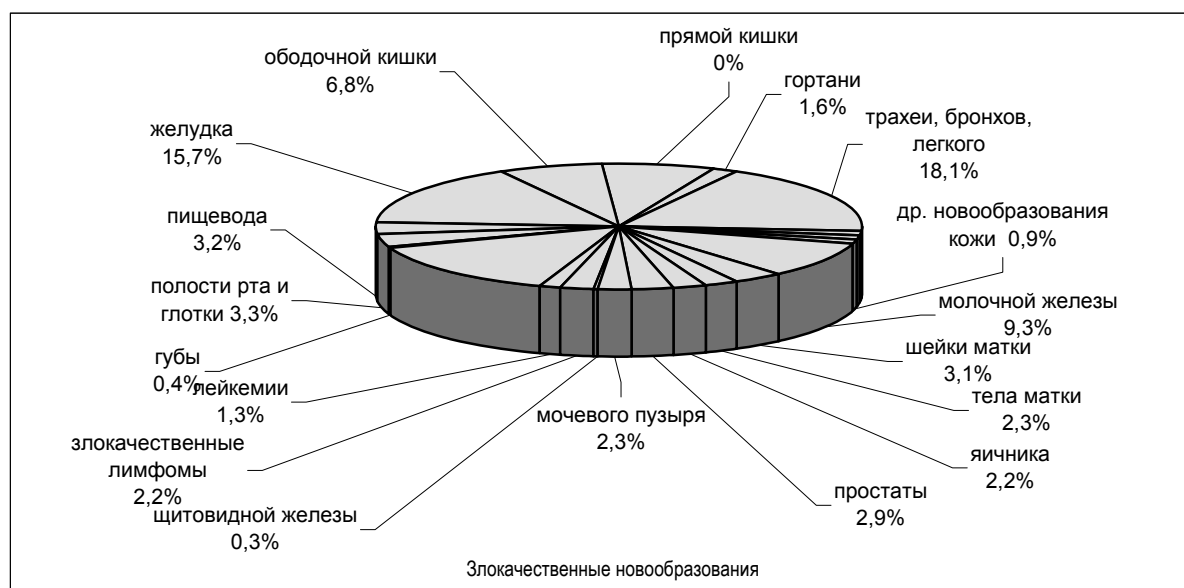


Рис. 3. Структура летальности по поводу онкологических заболеваний в Ленинградской области в 2004 г.

Таблица 1

Показатели заболеваемости, смертности и распространенности РМП
у жителей Ленинградской области в 2001–2004 гг. (на 100 тыс. жителей)

Годы наблюдения	Показатели			
	Заболеваемость (З)	Смертность (С)	Соотношение (индекс) С/З	Распространенность
2001	8,0	5,1	0,64	24,1
2002	8,2	5,6	0,68	27,4
2003	8,1	5,0	0,62	32,7
2004	9,6	6,5	0,68	34,8

РМП в Ленинградской области, с годами наблюдения продолжает увеличиваться, однако темпы роста случаев смертельных исходов существенно отстают от уровня заболеваемости больных РМП (табл. 1).

С одной стороны такое положение отражает положительные тенденции в оказании медицинской помощи данному контингенту больных, с другой – неуклонный рост числа больных РМП среди жителей региона. Несомненно, что в определенном отношении это может быть связано с увеличением качества ранней диагностики РМП у жителей Ленинградской области.

Согласно Н.С. Киприяновой и соавт. (2005), для оценки развития злокачественного новообразования важно ориентироваться на соотношение числа пациентов, умерших от РМП, к числу заболевших. Эти данные – своеобразный индикатор «тяжести» (или «груза») заболевания – свидетельствуют о существенных различиях в качестве диагностики и лечения РМП в течение нескольких лет: чем ближе полученное значение к единице, тем хуже прогноз исхода случая для опухоли данной локализации. Мы провели

изучение данного показателя среди жителей Ленинградской области, больных РМП, в течение 10 последних лет (рис. 4).

За последние (2002–2004 гг.) годы отмечается преобладание числа больных с впервые установленным диагнозом РМП над числом пациентов, умерших от данной патологии (рис. 4). Это свидетельствует об улучшении диагностики РМП и повышении качества специализированной медицинской помощи в ЛПУ Ленинградской области. Данное обстоятельство подтверждает и анализ увеличения контингента больных РМП, взятых на учет по поводу впервые выявленного заболевания и закончивших специальное лечение в отчетном году (табл. 2).

При сравнении численности контингента больных РМП, прошедших радикальное лечение в 2004 г. с данными в 1986 г., очевидно, что данный показатель увеличился втрое (данная тенденция отмечена с 2001 г.).

Распространенность данного заболевания во многом отражает эффективность оказания онкологической помощи населению Ленинградской области при РМП. Если общий прирост распространенности РМП среди жителей Рос-

Таблица 2

Распределение больных РМП, проживающих в Ленинградской области, взятых на учет в отчетном году и закончивших радикальное лечение

	Годы наблюдения								
	1986	1989	1992	1995	1998	2001	2002	2003	2004
Число больных в отчетном году	31	52	46	67	68	67	74	74	92

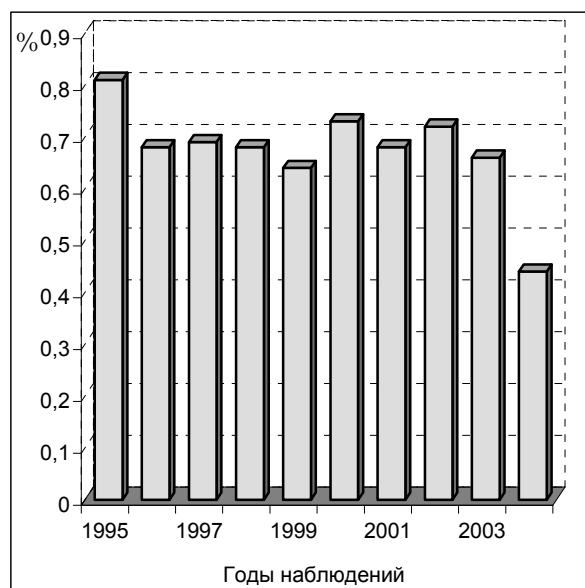


Рис. 4. Соотношение числа жителей Ленинградской области, умерших в отчетном году от РМП к числу больных с впервые в жизни установленным диагнозом

сийской Федерации за 1991 – 2004 г. г. составил 20,8%, по данным Ленинградского областного онкологического диспансера (ЛООД) распространенность РМП среди населения Ленинградского региона за данный период возросла на 23,8% (рис. 5).

Высокие показатели заболеваемости РМП и смертности от данного заболевания у жителей Ленинградской области, вероятно, связаны с целым рядом причин. Это значительное ухудшение общей демографической ситуации в Ленинградском регионе за последние 15 лет, экологическое неблагополучие, снижение качества жизни и доступности медицинской помощи, а также ухудшение профилактической и санитарно-просветительной работы и диспансеризации населения.

Важным для характеристики социально-экономических потерь является показатель сокращения человеко-лет жизни населения (утраченный жизненный потенциал) в связи со смертностью от злокачественных новообразований [1, 2]. Экономические потери, связанные с преждевременной смертью, определяются тем размером национального дохода, который могли бы произвести умершие лица до достижения ими пенсионного возраста, то есть за предстоя-

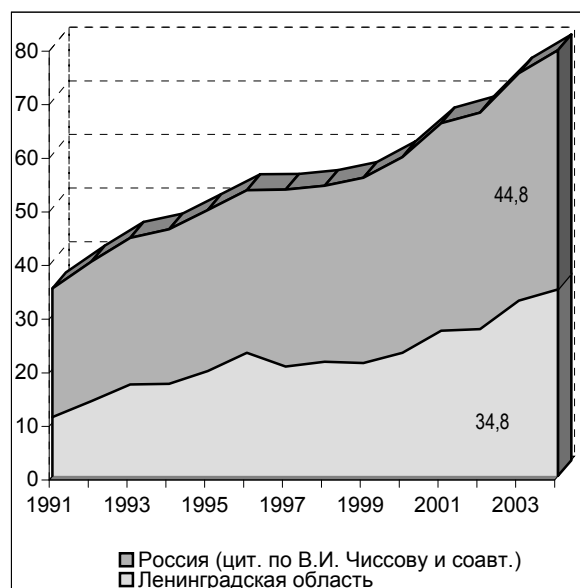


Рис. 5. Распространенность РМП среди жителей Ленинградской области

щий трудовой период [4]. В России (и в частности, в Ленинградской области) условные экономические потери общества за счет смертей от РМП пока не изучены.

З а к л ю ч е н и е . Практическая значимость изучения динамики онкологической ситуации, составления прогноза и подсчета социально-экономического ущерба, наносимого РМП, определяется возможностью использования результатов исследования для рационального распределения выделяемых средств на решение неотложных задач в процессе реформирования онкологической службы и здравоохранения региона [5]. Рост заболеваемости, смертности и распространенности РМП среди жителей Ленинградской области представляет особую проблему не только для специалистов онкологической службы, но и для органа управления региональным здравоохранением, обуславливая необходимость поиска новых решений по своевременной диагностике и более эффективному лечению больных РМП в условиях региона.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Методика оценки социально-экономического ущерба, наносимого смертностью от злокачественных новообразований. Методические рекомендации. – М., 1984. – С. 35–39.

2. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. // Онкоурология. 2005. — № 1. — С. 3–9.

3. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб: «Питер», 2000. — 309 с.

4. Киприянова Н.С., Аксель Е.М., Поддубная И.В. Социально-экономические аспекты организации противораковой борьбы в Республике Саха (Якутия) (1991–2001 гг.) // Соврем. Онкол. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 7–10.

5. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. Учебник. — М. Геотар-Мед, 2002. — 286 с.

6. Роман Л.Д., Лисанов А.Г., Крупенчук А.И. Онкологическая служба Ленинградской области в 2004 г. — СПб, 2005. — 65 с.

7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. — 256 с.

8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. — 195 с.

9. Kuczyk M., Machtens S., Bokemeyer C. et al. Surgical bladder preserving strategies in the treatment of

muscle-invasive bladder cancer. // W. J. Urol. — 2002. — Vol. 20. — N 3. — P. 183–189.

10. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 666–675.

11. Sternberg C.N., Calabro F. Chemotherapy and management of bladder tumours. // BJU Int. — 2000. — Vol. 85. — P. 599–610.

12. Sternberg C.N. Second-line treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. // Curr. Opin. Urol. — 2001. — Vol. 11. — N 5. — P. 523–529.

Summary

One of the most widespread urological malignancies is bladder cancer. The article devoted to the problem of illness and morbidity incidence of bladder cancer in Leningrad region. The improvement of verification and medical aid in bladder cancer patients during last few years observed. We learn the main reasons for incidence of illness of bladder cancer in Leningrad region population. The need for study of social-economical damage from that neoplasm is proving.

ОБ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

В.П. Шестаков

*Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы,
протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию*

В соответствии с Федеральным законом «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» № 181-ФЗ от 24.11.95г., заложившим правовую основу медико-социальной реабилитации инвалидов, она представляет собой систему и процесс полного или частичного восстановления способностей инвалидов к бытовой, общественной и профессиональной деятельности. Из этого определения вытекает, что реабилитация инвалидов должна носить многопрофильный комплексный и системный характер, а также должна быть своевременной, доступной и адекватной. По существу эти принципы должны лежать в основе оценки ее качества.

В реабилитации инвалидов особое место принадлежит различным реабилитационным учреждениям и соответствующим (реабилитационным) структурным подразделениям учреждений здравоохранения, социального обслуживания, образования. Исследования различных авторов показывают, что на фоне наличия у инвалидов разнообразных и специфических потребностей все-таки преобладают и постоянно присутствуют потребности медицинского характера [3]. Поэтому закономерен тот факт, что в количественном отношении

преобладают реабилитационные учреждения и отделения, оказывающие медицинские реабилитационные мероприятия. Последние выполняются в лечебно-профилактических учреждениях стационарного и амбулаторно-поликлинического типа, а также в санаторно-курортных учреждениях. Деятельность указанных учреждений оценивается традиционными общепринятыми количественными и качественными показателями [1, 2, 4, 5]. Однако медико-социальные особенности обслуживаемого контингента (инвалидов), а именно наличие определенной группы инвалидности, определенной степени выраженности стойких нарушений функций организма и ограничений жизнедеятельности, обуславливают необходимость использования иных специфических показателей, характеризующих качество деятельности учреждения в реабилитационном аспекте [6]. Системообразующим фактором качества деятельности реабилитационного учреждения является качество реабилитации каждого конкретного инвалида. Иными словами совокупность качественных характеристик реабилитации на индивидуальном уровне (инвалида) определяет качество реабилитационной де-

тельности в целом реабилитационного учреждения или структурного реабилитационного подразделения.

Опыт работы клиники Санкт-Петербургского научно-практического центра медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, исследования группы научных сотрудников этого учреждения позволили отобрать ряд критериев и показателей, которые позволяют оценивать качество медицинских аспектов комплексной реабилитации инвалидов. В здравоохранении традиционно качество медицинской помощи оценивается с позиций структуры, процесса (технологии) и результата. Не умаляя значение первых двух позиций, мы обратили особое внимание на последнюю – качество результата, что в практике обычно рассматривается как эффективность.

Заслуживает быть отмеченным, прежде всего, алгоритм определения эффективности реабилитации инвалидов в реабилитационно-медицинских учреждениях, который может быть представлен следующим образом:

1. Оценка (первичная) функционального статуса инвалида перед началом реализации индивидуальной программы реабилитации (ИПР) в реабилитационном медицинском учреждении.

2. Определение реабилитационного прогноза инвалида.

3. Определение конкретной цели реабилитации в реабилитационном учреждении (прогнозируемый результат).

4. Определение функционального статуса инвалида по завершении реабилитации в учреждении.

5. Определение показателя эффективности реабилитации.

Таким образом, оценка качества результата медицинской реабилитации может быть сведена к оценке динамики клинико-функционального и психологического статуса конкретного инвалида под влиянием реабилитационных мероприятий в реабилитационных учреждениях и оценке достижения ожидаемого результата реабилитации в клинико-функциональном и личностном плане. Однако следует заметить, что принципы оценки, ее алгоритм подходят для оценки результатов и эффективности не только медицинских аспектов реабилитации.

Рассмотрим основные элементы предложенного алгоритма оценки результатов реабилитации инвалида.

1. Первичная оценка функционального статуса инвалида

По результатам медицинского исследования, из основных характеристик клинико-функционального статуса инвалида целесообразно использовать три критерия оценки эффективности медицинской реабилитации, как наиболее значимые для конечного результата (табл.).

Таблица

Критерии и показатели оценки качества результатов медицинской реабилитации, анализируемые на периоды начала и завершения реализации реабилитации инвалида

Критерии	Показатели	Оценка показателя в баллах
1. Степень нарушения функциональных систем организма, приводящих к ограничению жизнедеятельности инвалида – (а ₁)	1 степень – незначительные нарушения 2 степень – умеренные нарушения 3 степень – выраженные нарушения 4 степень – значительно выраженные нарушения	4 3 2 1
2. Уровень физической выносливости (толерантность к физическим нагрузкам; аэробная работоспособность, функциональный резерв) – (а ₂)	Функциональный класс (ф. к.) – снижение физической выносливости: I ф. к. – незначительное снижение II ф. к. – умеренное снижение III ф. к. – выраженное снижение IV ф. к. – значительно выраженное снижение	4 3 2 1
3. Степень нарушения психологического статуса (патопсихологические, нейропсихологические нарушения, деформации системы личностных отношений, адекватность профнаправленности, социальная компетентность) – (а ₃)	1 степень – незначительные нарушения 2 степень – умеренные нарушения 3 степень – выраженные нарушения 4 степень – значительно выраженные нарушения	4 3 2 1

Как видно из таблицы, указанные критерии¹ и показатели² эффективности медицинских аспектов реабилитации оцениваются в качествен-

ном и количественном выражении. Каждый ранг качественной оценки признаков, составляющих клинико-функциональную характеристику инвалида, выражается количественно в баллах:

• 4 балла – максимально положительное значение показателя (незначительная степень отклонений от нормы);

¹ Критерий – признак, на основании которого производится оценка, определение или классификация.

² Показатель – измеритель (мерило) критерия.

- 3 балла – умеренное, промежуточное значение показателя (умеренная степень отклонений от нормы);

- 2 балла – отрицательное значение показателя (выраженная степень отклонений от нормы);

- 1 балл – максимально отрицательное значение показателя (значительно выраженная степень отклонений от нормы).

Предлагаемые критерии и показатели оценки результата мероприятий медицинской реабилитации основаны на действующих в системе медико-социальной экспертизы и реабилитации нормативно – правовых документах.

Критерий a_1 рассматривается относительно всех видов нарушений, т. е. психических, сенсорных, стато – динамических, функций кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, обмена веществ и энергии, внутренней секреции. При этом используется 4-х степенная градация нарушений функций.

Не менее значимым критерием оценки эффективности медицинской реабилитации является динамика уровня физической выносливости, определяемой в результате проведения проб с дозированной физической нагрузкой (степ-тест, велоэргометрия, тредмил, спировелоэргометрия, а также тесты, моделирующие различные виды деятельности). Уровень физической выносливости (критерий a_2) – сборное понятие, объединяющее толерантность к физической нагрузке, аэробную или физическую работоспособность и функциональный резерв организма. При этом также используется по существу 4-х степенная градация, обозначаемая как функциональный класс.

Третий рассматриваемый критерий (a_3) – степень нарушения психологического статуса, объединяет психологические нарушения, значимые для оценки эффективности реабилитации инвалидов. Состояние психологических нарушений и личностный статус инвалида определяются на основании психофизиологического обследования, проведения различных проб с применением нервно-психических нагрузок (различные психофизиологические тесты, сенсорные и сенсомоторные нагрузки и т. д.). По выраженности нарушений также выделяют четыре степени.

2. Определение реабилитационного прогноза.

Под реабилитационным прогнозом в плане оценки качества и эффективности мер медицинской реабилитации понимается предполагаемая вероятность достижения улучшения состояния здоровья в виде уменьшения степени нарушений функций организма, приведших к ограничению жизнедеятельности. В какой-то мере реабилитационный прогноз при оценке эффективности медицинской реабилитации бу-

дет совпадать с клиническим прогнозом – предсказанием исхода болезни на основе клинического анализа клинико-функциональных характеристик нарушения здоровья и современных возможностей лечения. В зависимости от клинико-функционального и психологического статуса, физической работоспособности, адаптивности к нагрузкам с нервно-психическим напряжением и наличием факторов риска, различных при той или иной патологии, реабилитационный прогноз может быть благоприятным, относительно благоприятным, сомнительным и неблагоприятным. Благоприятный реабилитационный прогноз предполагает полное функциональное восстановление в органно-личностном плане, что у инвалидов со стойким нарушением функций практически мало вероятно. Чаще имеет место относительно благоприятный, сомнительный и неблагоприятный реабилитационный прогноз. Относительно благоприятный прогноз предполагает улучшение функционального статуса в ходе проведения реабилитации; сомнительный – стабилизацию его, а неблагоприятный – отсутствие эффекта при выраженных нарушениях или ухудшение в функциональном статусе. Оценка реабилитационного прогноза наряду с оценкой исходного клинико-функционального статуса инвалида перед началом проведения реабилитации позволяют определить прогнозируемый конечный результат.

3. Определение конкретной цели реабилитации в реабилитационном учреждении (прогнозируемый результат).

Определение конкретной цели реабилитации в реабилитационном учреждении имеет принципиально важное значение, т. к. эффективность (качество результата) медико-социальной реабилитации инвалида определяется целью и достигнутым результатом. Иными словами, понятие эффективность как бы связывает цель и результат, т. е. чем ближе достигнутый результат к поставленной цели, тем выше эффективность. Следовательно, под эффективностью подразумевается конкретный уровень достижения ожидаемых результатов, как бы ожидаемое оптимальное предвосхищение результатов реабилитационного процесса в конкретном учреждении у конкретного инвалида. Прежде всего необходимо отметить, что планируемые или прогнозируемые результаты реабилитации должны быть достижимы в условиях данного учреждения, а формулировка цели во многом зависит от определенного ранее реабилитационного прогноза.

Цель медицинской реабилитации – уменьшить степень ограничения жизнедеятельности инвалида путем устранения или ослабления последствий болезни, травм или увечья до полного или частичного восстановления или ком-

пенсации нарушений в психическом, физиологическом или анатомическом состоянии больного. Таким образом, конкретными задачами медицинской реабилитации инвалидов являются: 1 – частичная компенсация нарушенных функций инвалида; 2 – улучшение физического состояния инвалида; 3 – повышение функционального резерва организма; 4 – улучшение психологического состояния инвалида.

4. Определение функционального статуса инвалида по завершении реабилитации в учреждении.

По завершении реабилитации оценивается функциональный статус инвалида по тем же критериям и показателям, что и в начале. Для оценки полученных результатов реабилитации проводится сопоставление начальных и конечных показателей анализируемых критериев, т. е. определяется динамика процесса реабилитации. Для наглядности динамика процесса реабилитации также оценивается в баллах. Положительная динамика оценивается 1 баллом, её отсутствие – 0,5 балла и отрицательная динамика – 0 баллов, что соответствует положительному, сомнительному или отрицательному эффекту, о чем будет сказано ниже.

5. Определение показателя эффективности реабилитации

Представленный нами алгоритм позволяет дать интегральную характеристику оценки – показатель эффективности медико-социальной реабилитации инвалида, в основе которого лежит сопоставление начальных и конечных показателей трех анализируемых критериев с оценкой характера динамики. Положительной динамикой в нарушении функциональных систем организма будет считаться уменьшение её степени (увеличение балльной оценки показателей). Положительная разность в оценке показателей между окончательным и начальным его значением количественно выражается 1 баллом и характеризует медицинскую реабилитацию как эффективную. Сомнительный эффект от реабилитации, оцениваемый в 0,5 балла, будет в случае отсутствия как положительной так и отрицательной динамики показателей при умеренной и выраженной степени нарушений функциональных систем организма (до и после реализации программы медицинской реабилитации сохранились умеренные или выраженные нарушения функций при оценке в 3 или в 2 балла соответственно). Отрицательная динамика выраженности нарушений в виде увеличения её степени или сохранения значительно выраженных нарушений характеризует неэффективную реабилитацию, оцениваемую в 0 баллов. По такому же принципу определяется характер динамики уровня физической выносливости и степени нарушения психологического статуса.

Балльная оценка динамики показателей названных выше критериев позволяет не только дать оценку динамики изменений каждого рассматриваемого критерия, но и дать как бы итоговую совокупную интегральную характеристику результатов в целом медицинского реабилитационного процесса.

Исходя из балльных оценок динамики каждого критерия эффективности реабилитации может быть определен интегральный показатель эффективности медицинской реабилитации по формуле:

$$ПЭ_i = \frac{Д_{a_1} + Д_{a_2} + Д_{a_3}}{n},$$

где $ПЭ_i$ – интегральный показатель эффективности реабилитации; $Д_a$ – значение динамики критерия ($a_1; a_2; a_3$), определяемое в баллах; n – число критериев, используемых для оценки (в данном случае 3).

Предлагаемый показатель будет колебаться от 1,0 до 0. При этом интерпретироваться он будет следующим образом: при значениях от 1,0 до 0,7 – эффективная реабилитация, 0,6 – 0,5 – сомнительная эффективность реабилитации и при значении ниже 0,5 – неэффективная реабилитация.

Зная интегральный показатель результатов реабилитации отдельного инвалида, не представляет трудности расчет аналогичного показателя по различным категориям и нозологическим группам инвалидов и в целом по учреждению.

В заключении необходимо отметить, что в реабилитационных учреждениях, в которых инвалид находится относительно короткий срок, оценка качества результата процесса реабилитации может оказаться не ярко выраженной. В то же время так называемый отсроченный (или отдаленный) результат может быть весьма наглядным. Последнее обстоятельство значимо при очередном освидетельствовании инвалида в учреждении медико-социальной экспертизы в рамках реализации ИПР. В современных условиях, когда рыночные отношения все больше проникают в социальную сферу, когда появились службы, контролирующие качество оказания реабилитационной помощи, очень важно иметь инструмент, позволяющий оценить качество реабилитационной деятельности учреждения.

Список литературы

1. Критерии оценки качества и эффективности медицинской помощи населению /Сост. С.Н. Пузин, В.А. Жуков, Н.Г. Дедова и др. //Медико-социальная экспертиза и реабилитация инвалидов: Обз. инф. ЦБНТИ Минтруда России.– М., 1997.– Вып. 12.– 22 с.
2. Методические материалы по оценке качества работы медицинских учреждений и удовлетворенности пациентов.– М., НИИСТЭ и УЗ им. Н.А. Семашко, 1997.– 95 с.

3. Основы медико-социальной реабилитации инвалидов – М., ФЦЭРИ, 2003. – 320 с.

4. Оценка качества эффективности и деятельности лечебно-профилактических учреждений: Метод. материалы. – М., НИИСТЭ и УЗ им. Н.А. Семашко, 1996. – 68 с.

5. Оценка качества эффективности медицинской помощи: Метод. материалы. – М., НИИСТЭ и УЗ им. Н.А. Семашко, 1999. – 71 с.

6. Проблема оценки качества медицинской помощи // Сборник науч. раб. / Под ред. проф. Н.И. Вишнякова и Н.П. Куликовой. – СПб., 1998. – Вып. 2. – 344 с.

Summary

This article is devoted to quality evaluation of rehabilitation of disabled people. Special attention is

paid to quality evaluation of medical-social rehabilitation as process in a rehabilitation institute and in a rehabilitation structural department where medical rehabilitation measures have been fulfilled. In the context of an individual rehabilitation program for a disabled person specific efficiency evaluation criteria and coefficients of medical rehabilitation are suggested in the article. It is showed in the research that evaluation of dynamics of individual clinico-functional state and evaluation of obtaining expected result in clinico-functional and personal plan are in the base of quality evaluation of medical rehabilitation. The algorithm of this evaluation is stated.

О КАЧЕСТВЕ ОКАЗАНИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Д.Е. Цымбал, М.Ю. Свинарёв

Государственное учреждение здравоохранения «Саратовская областная детская клиническая больница»,
Саратов

В соответствии с провозглашенным президентом России В.В. Путиным приоритетным национальным проектом «Здоровье» одним из ключевых звеньев в реорганизуемой системе здравоохранения обозначена высококачественная и эффективная скорая и неотложная медицинская помощь. Очевидно, что важным условием обеспечения качества последней является глубокий анализ организации этого звена здравоохранения, выявление дефектуры проводимых лечебно-диагностических мероприятий, что имеет большое значение для обеспечения преемственности и этапности, а следовательно, способствует улучшению деятельности всех звеньев медицинской службы [1, 2, 3, 4].

Целью работы было изучение особенностей и качества оказания скорой медицинской помощи (СМП) детям в условиях областного центра, районного центра и на селе.

Материалы и методы исследования. Работа осуществлялась в масштабах Саратовской области (на 1.1.2005 общее население 2625 тыс. чел., в том числе детское – 506 тыс. чел.). Проанализированы 1950 случаев вызова бригад СМП, осуществленные в течение года в областном центре, райцентре и на селе. Из общего количества оцениваемых выездов 880 проведено бригадами скорой медицинской помощи в условиях областного центра (г. Саратов, общая численность населения – 857 тыс. чел., в том числе детского – 143 тыс. чел.). 685 вызовов было обслужено в условиях районного центра (город областного подчинения Ртищево с населением 62 тыс. чел., в том числе – 12 тыс. чел. детского). Еще 385 выездов бригад

были осуществлены на селе (Новоузенский район с численностью населения 33,8 тыс. чел., в том числе 9 тыс. чел. детского). Удаленность населенных пунктов от райцентра в Новоузенском районе составляет до 90 км.

Для получения сведений о деятельности скорой медицинской помощи были разработаны информационные карты, опросники для медицинского персонала и карты экспертной оценки качества оказания медицинской помощи.

Результаты исследования сводились в единую базу данных на основе компьютерной программы Microsoft Excel 7.0. Статистическая обработка материала проводилась параметрическими методами с использованием корреляционного и дисперсионного анализа с определением критерия достоверности *t* Стьюдента. Значимость полученных определялась по критерию *p* и подтверждалась при *p* < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что в общей структуре вызовов СМП к детскому населению Саратовской области основная часть обращений (48,7%) поступила в вечернее (с 16 до 24 часов) и дневное (с 8 до 16 часов) время (41,4%), а почти каждый десятый вызов (9,9%) был сделан ночью (с 0 до 8 часов). Преимущественно (в 85,9% случаев) вызов был сделан родственниками ребенка, в 3% – соседями, в 3,2% – работниками детских учреждений, в 2,2% – участковым врачом, в 5,7% – прочими лицами.

Практически всегда (97%) бригады выезжают в течение получаса от поступления вызова и в течение еще 30 минут в большинстве случаев

(85,2%) прибывают к пациентам. В 14,8% этот период составил от 30 минут до часа. Как и следовало ожидать, доля случаев, когда бригады находились в пути более 30 минут, была наибольшей (в 20% случаев) в сельской местности.

В структуре обращений за СМП довольно значительную часть, с одной стороны, занимают вызовы, обслуженные фельдшерскими бригадами (39,2%), а с другой – специализированными (23,2%) и консультативными (9,3%). Удельный вес специализированных бригад был максимальным (77,8%) при обслуживании детей 15–18 лет. В структуре выездов к детям 1–4 лет специализированные бригады составили 29,4%, у детей 10–14 лет – 26,5%. Вызов консультативной бригады требовался в наибольшем проценте (18,2%) детям младше одного года. Консультативные бригады выезжали преимущественно к жителям сельской местности; фельдшерские – к проживающим в район-

трах (причем только в данном случае вызывались специализированные бригады).

Из общего числа вызовов 20,9% выполнены к детям первого года жизни, 35,6% – к пациентам 1–4 лет, 17,1% – к 5–9-летним, 12,4% – к детям 10–14 лет, 14,0% – к подросткам 15–18 лет. Среди анализируемых случаев несколько больше (57,2%) было обращений за помощью к мальчикам.

Основным поводом вызова являлось повышение температуры, что имело место в 56,5% случаев, еще у 15,4% детей преобладали диспепсические симптомы (тошнота, рвота, диарея). В 8,4% наблюдениях причиной обращения стала острая боль в животе, в 4,6% – ведущим было нарушение дыхания, в 15,1% – прочие причины. Указанная структура мало отличалась среди мальчиков и девочек. Подробные сведения о структуре обращений за СМП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение детей разного возраста по характеру причин обращения за СМП в Саратовской области (%)

Возраст, лет	Повод вызова СМП					
	Повышение температуры	Диспепсические симптомы	Боль в животе	Нарушение дыхания	Прочее	Всего
До 1 года	68,2%	5,5%	4,6%	2,7%	19,0%	100%
1–4	65,8%	11,7%	6,4%	7,0%	9,1%	100%
5–9	59,0%	15,6%	11,1%	3,3%	11,0%	100%
10–14	31,4%	30,4%	12,8%	4,9%	20,5%	100%
15–18	38,9%	22,2%	11,1%	1,0%	26,8%	100%
Всего	56,5%	15,4%	8,4%	4,6%	15,1%	100%

Выявлены существенные возрастные различия в структуре причин вызовов. Повышение температуры, как ведущий симптом, отмечено у 2/3 детей с периода новорожденности до 9 лет жизни, и лишь 31,4–38,9% у подростков. В то же время, после пятилетнего возраста начинается существенное увеличение удельного веса диспепсических явлений (от 5,5% до 30,4%) и синдрома «острого живота» (4,6% до 12,8%). Установленные различия носят статистически достоверный характер ($p < 0,05$). Очевидно, что у более старших детей подъемы температуры не носят столь катастрофического характера, легче переносятся пациентами и не сопровождаются выраженной тревогой у родителей, требующей немедленного вызова бригады СМП. Кроме того, дифференциация жалоб и клинических симптомов у больных в младшем возрасте зачастую затруднена, а повышение температуры является «абстрактным» проявлением острой патологии.

В 42,6% состояние детей потребовало их госпитализации. Минимальным этот показатель был среди подростков (27,8%), наибольшим –

среди детей первого года жизни (48,2%, $p < 0,01$), в других возрастных группах – достоверно не отличался (42,0–43,2%). Вообще же, контингент пациентов, к которым выезжают сотрудники экстренной службы, является достаточно сложным, о чем свидетельствует значительная доля детей, оказавшихся в состоянии средней тяжести и тяжелом – 64,8% (табл. 2).

Кроме того, достаточно высок процент госпитализированных (51,2%), максимально – в сельской местности (95,6%), более половины (54,2%) – проживающих в Саратове и 38,7% – жителей районцентров. Их пациентов, оказавшихся в удовлетворительном состоянии, было госпитализировано 30,3%, при состоянии средней тяжести – 48,5%, при тяжелом – все пациенты. Доля госпитализированных детей в зависимости от их возраста показана на рисунке 1.

Большинству детей (75,7%) проводились различные лечебные мероприятия сотрудниками бригад СМП. В основном это были инъекции лекарственных средств (62,9%), в остальных случаях – промывание желудка, перевязка и др. Чаще всего манипуляции проводились де-

Таблица 2

**Распределение детей разного возраста
по тяжести состояния при обращении за СМП в Саратовской области (%)**

Возраст, лет	Тяжесть состояния			
	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое	Итого
До 1 года	42,7%	54,6%	2,7%	100,0%
1–4	31,0%	67,4%	1,6%	100,0%
5–9	35,6%	62,2%	2,2%	100,0%
10–14	40,2%	59,1%	0,7%	100,0%
15–18	44,4%	50,0%	5,6%	100,0%

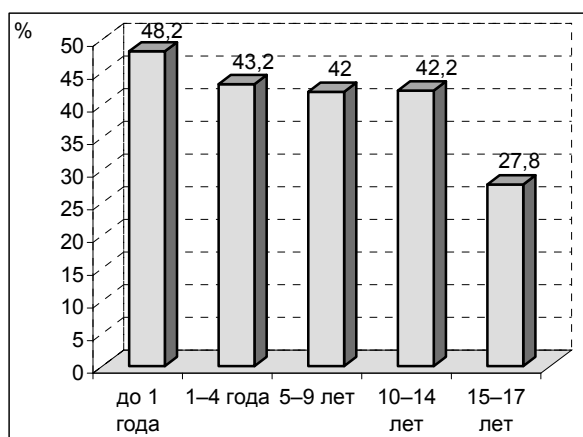


Рис. 1. Доля госпитализированных детей в зависимости от возраста (при обращении за СМП в Саратовской области, %)

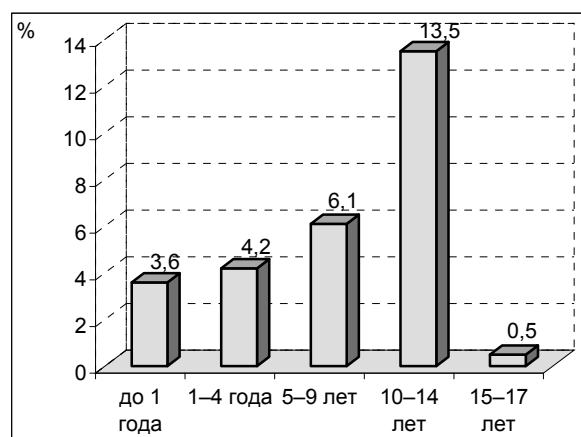


Рис. 2. Доля случаев необоснованных и частично обоснованных вызовов в структуре СМП детям в Саратовской области, %

тям 1–4 лет (81,3%) и 15–18 лет (80,6%), реже (68,9%) – детям 5–9 лет. Детям, проживающим в сельской местности, лечебно-диагностические мероприятия проводились в 40,2% случаев, в Саратове – в 66,9%, в райцентре – в 79,6%.

Естественно, что проведение или не проведение лечебно-диагностических мероприятий сказывалось на длительности обслуживания вызовов. В частности, доля случаев, когда они не проводились, составляла 50% при длительности вызова менее 10 минут и только 29,5% при длительности более 30 минут.

Основными диагнозами, установленными у детей, являлись: инфекционные заболевания (50,2%), болезни системы кровообращения (20,1%), органов пищеварения (11,6%), травмы (12,0%), заболевания органов дыхания (6,4%).

Нами проведена экспертная оценка качества оказания скорой медицинской помощи. Основной акцент делался на длительности ожидания детьми, правильности установки диагноза и адекватность тактики ведения пациентов.

Выявлено, что подавляющее большинство (94,0%) вызовов были обоснованными, 5,2% – частично обоснованными, 0,8% – необоснованными. Как показано на рисунке 2, наибольший процент недостаточно обоснованных и необоснованных вызовов был зафиксирован среди де-

тей 10–14 лет (13,5%), наименьший – у подростков 15–17 лет (0,5%). В зависимости от установленных диагнозов чаще всего вызов бригад был необоснован при наличии у ребенка болезни органов пищеварения (13,6%). Диагноз, установленный врачами СМП, в 86,4% случаев был полностью обоснованным, в 13,2% – частично обоснованным, в 0,4% – необоснованным. Обращает на себя внимание, что необоснованные и частично обоснованные диагнозы имели место только в условиях райцентра (в 10,9%) и г. Саратове (в 18,8%) и отсутствовали на селе. Полностью или частично необоснованные диагнозы зафиксированы среди больных с заболеваниями органов пищеварения – 20,5%, дыхания – в 6,7% случаев, травмами – 9,1%, инфекционной патологией – 5,9%.

Средняя оценка проведенных диагностических мероприятий составляла 4,4 балла по пятибалльной шкале. Причем не отличалась она в райцентре и г. Саратове и была ниже (4,0) в сельской местности. Адекватность тактики ведения пациентов на этапе СМП оценена экспертами выше – 4,5 балла при отсутствии значимых территориальных различий. На рисунке 3 показано, что наиболее высокие оценки по диагностике и тактике, а, следовательно, и лучшее качество

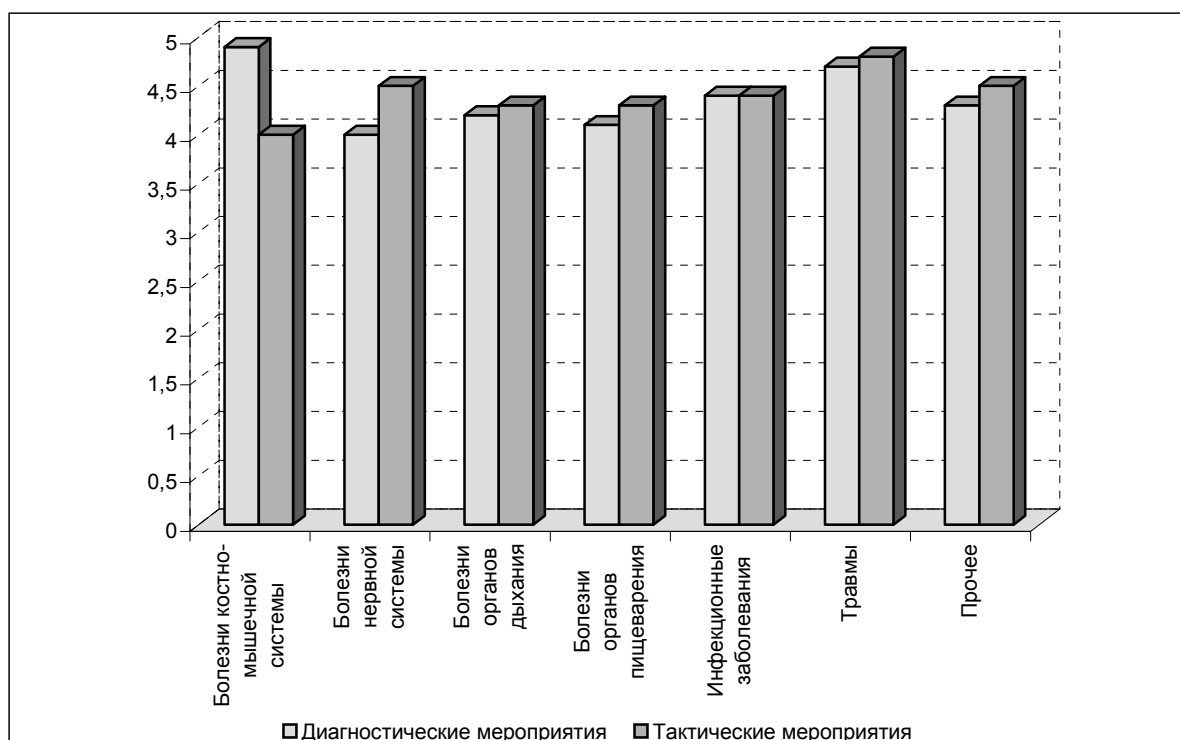


Рис. 3. Средний балл экспертной оценки качества диагностических и тактических мероприятий при оказании СМП детям в Саратовской области (по пятибалльной шкале)

оказания помощи [4, 5], имеет место при травмах (4,7–4,8), самые низкие – при заболеваниях органов пищеварения (4,1–4,3).

Выводы. Подытоживая полученные результаты, можно отметить, что эффективность организации службы скорой медицинской помощи определяется следующими факторами:

- оптимальным развитием и рациональным размещением сети станций и отделений СМП;

- четкой работой диспетчеров, осуществляющих прием вызовов и направление бригад соответствующего профиля в максимально короткий срок;

- отработанной системой госпитализации больных;

- научно обоснованным планированием и прогнозированием потребности различных групп населения в СМП;

- ресурсном обеспечении службы.

Список литературы

1. Архангельская Е.Ф., Жидов Н.М. Проблемы здоровья и здравоохранения // Здравоохранение Российской Федерации. – 1997. – № 4. – С. 23–25.

2. Дьяченко Ю.В. Социально-гигиеническая оценка и анализ организационных аспектов деятельности здравоохранения района в современных условиях: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1998. – 24 с.

3. Стародубов В.И., Соболева Н.П. Стратегия профилактики заболеваний в условиях реформирования здравоохранения // Экономика здравоохранения. – 2002. – № 1. – С. 1–10.

4. Full J.M. Physician recruitment strategies for rural hospital // J. Healthcare Manag. – 2001. – Vol. 46. – № 4. – P. 277–282.

5. Turner R. An inter district quality partnership: the experience of a large rural health service // J. Quality Clin. Pract. – 1996. – Vol. 16. – № 3. – P. 145–150.

Summary

The article analyses special characteristics and qualities of first aid rendering (FAR) to children in conditions of the regional center, district center and in a village basing on the materials of 1950 cases of rendering first aid by linear teams which have been carried out in the Saratov area during 2004 (880 of them in conditions of the Saratov regional center, 685 in the district center and 385 in a village). To get data on the activity of the first medical aid information informative cards, questionnaires for the medical personnel and cards of an expert estimation of medical aid quality have been developed. By the results of the work the structure of FAR calls to children, special characteristics of linear team work in conditions of a city and in a village is investigated were studied, quality of FAR rendering was evaluated

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Н.В. Ворохобина, В.А. Кузьмина, Э.В. Крючкова, Е.А. Волкова, М.Я. Аль-Джадри

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Эндокринологический центр Калининского района, Санкт-Петербург

Заболевания щитовидной железы (ЗЩЖ) в настоящее время занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий [4]. По данным ВОЗ количество лиц с той или иной патологией щитовидной железы на Земном шаре превышает 300 млн человек [4]. Щитовидная железа, больше, чем какой либо другой эндокринный орган, участвующий в регуляции жизненно важных функций внутренней среды человека и животного, зависит от влияний внешнего мира. Причины распространенности патологии щитовидной железы многочисленны и разнообразны.

О.К. Хмельницкий считает патологию щитовидной железы «маркером» экологического неблагополучия [6]. Основными факторами такого неблагополучия являются следующие:

- Дефицит йода и, в меньшей степени, его избыток.
- Воздействие радиации, токсинов, других неблагоприятных экологических факторов.
- Генетический фактор.
- Аутоиммунные процессы.
- Дисфункции гипоталамо-гипофизарной области.
- Хирургические, медикаментозные факторы.

Обращает на себя внимание устойчивая динамика роста поражения щитовидной железы у беременных. Известно, что тиреоидные гормоны ответственны за правильное формирование и развитие плода и центральной нервной системы в частности [1, 6]. При патологических изменениях нарушаются мозговые функции плода и новорожденного. В случае изменения функции щитовидной железы у взрослых снижается возможность выполнять социальные, профессиональные и биологические функции и, связанное с этим, воспроизводство будущих поколений. В некоторых регионах России (Москва, Санкт-Петербург) проводились отдельные исследования для выявления распространенности патологии щитовидной железы. Однако в основном это касалось детей (Материалы 3 Съезда эндокринологов России) и специфических групп населения, работников промышленных предприятий. Работы эти немногочисленны и не выделяют отдельно такой важный контингент, как молодых людей 18 – 35 лет, людей детородного возраста.

Целью исследования является: изучение распространенности и структуры заболеваний

щитовидной железы у лиц 18 – 35 лет, не имеющих в процессе своей трудовой деятельности токсических факторов.

Материалы и методы. Обследование проводилось скрининговым методом у лиц 18–35 лет обоего пола в 2004–2005 г. у жителей Санкт-Петербурга. Обследованы работники образовательных и медицинских учреждений, транспортных предприятий, работники торговли.

Всего осмотрено 820 человек, из них мужчин – 104 чел. (12,6%) и 716 женщин (87,4%).

Средний возраст мужчин – 25,8 лет. Средний возраст женщин – 26,7 лет.

Для стандартной трактовки полученных результатов использовались определения нозологических единиц, данные ведущими эндокринологами России.

Применялись следующие методы исследования: пальпация щитовидной железы, ультразвуковое исследование, клинико-биохимические методы, иммуноферментный метод определения тиреоидных гормонов в сыворотке крови (Трийодтиронина, Тироксина, Тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе), тонкоигольная аспирационная биопсия, определение поглощения J-123 щитовидной железой и сканирование щитовидной железы [5, 6].

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении скрининга 820 человек у 253 (30,8%) была выявлена та или иная патология щитовидной железы, в том числе у 32 мужчин и 221 женщины. У 567 чел. (69,2%) патологических изменений со стороны ЩЖ не обнаружено.

В таблице 1 представлено распределение выявленной патологии по нозологическим единицам.

Из представленной таблицы очевидно – ведущее место занимает аутоиммунный тиреоидит, что согласуется с мнением большинства авторов [2, 4, 5, 6]. Известно, что заболевание имеет тенденцию к прогрессированию, и, в итоге ведет к развитию гипотиреоза, а даже небольшой дефицит гормонов обуславливает дисфункцию других эндокринных и не эндокринных желез, и в итоге ведет к морфологическим изменениям [3, 4, 6].

Наше исследование подтверждает тот факт, что заболевания щитовидной железы у мужчин встречается значительно реже (табл. 2) [2, 6].

Таблица 1

Структура выявленной патологии

Наименование заболевания	Ко-во чел и % от выявленной патологии	% от общего количества обследованных
Аутоиммунный тиреоидит	110 – 43,5	13,4
Узловой нетоксический зоб	39 – 15,3	4,7
Диффузный нетоксический зоб	54 – 21,5	6,6
Диффузный токсический зоб	14 – 5,6	1,7
Узловой токсический зоб	3 – 1,2	0,4
Гипотиреоз	33 – 12,9	4,0

Таблица 2

Распределение заболеваний по половому признаку

Наименование заболевания	Количество мужчин	Количество женщин
Аутоиммунный тиреоидит	12	98
Узловой нетоксический зоб	2	37
Диффузный нетоксический зоб	14	40
Диффузный токсический зоб	3	11
Узловой токсический зоб	-	3
Гипотиреоз	1	32

С целью сравнения распространенности впервые выявленных заболеваний щитовидной железы по обращаемости населения в 2004 году и в процессе скрининга приводим данные статистического отчета Эндокринологического центра Калининского района у лиц молодого возраста (зарегистрированными впервые по тем же нозологическим единицам). На население района в количестве около 500 000 чел. зарегистрировано: аутоиммунный тиреоидита – 58 чел., узловой нетоксический зоб – 98 чел., диффузный нетоксический зоб – 45 чел., узловой токсический зоб – 3 чел., гипотиреоз – 12 чел.

Из представленных данных мы видим, что количество больных, обратившихся к эндокринологу значительно меньше числа больных, активно выявленных в процессе скрининга.

Кроме того, в последнее десятилетие стал весьма значимым вопрос о взаимосвязи тиреоидной и нетиреоидной патологии.

Особенно мало внимания уделяют интернисты субклинической патологии не увеличенной щитовидной железе [3, 7]. Во многих случаях соматические проявления гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита и других болезней щитовидной железы принимаются за самостоятельные заболевания. На основании литературных данных [1, 2] выделены механизмы развития соматической и психической патологии на фоне нарушения функции щитовидной железы [3].

• Недостаток тиреоидных гормонов способствует гиперхолестеринемии, гиперлипидемии. И даже у лиц молодого возраста возможно развитие ишемической болезни сердца.

• Формируется синдром вторичной иммунной недостаточности.

• При избытке тиреоидных гормонов усиливаются оксидантные процессы.

• Аутоиммунный тиреоидит связан с сахарным диабетом 1 типа. У 30% женщин имеются те или иные изменения в щитовидной железе.

• Аменорея, метроррагия, бесплодие у женщин часто связано с недостаточностью тиреоидных гормонов. Следствием этого же фактора могут быть многие виды патологии беременности и родов.

• У лиц молодого возраста возникновение мерцательной аритмии часто связано с токсическим зобом.

• У лиц страдающих депрессией в 36–56% обнаруживается субклинический гипотиреоз.

• Патология щитовидной железы часто сочетается с желудочно-кишечными расстройствами.

• В многочисленных исследованиях последних лет показана определенная связь гипотиреоза и онкопатологии.

В связи с отсутствием массовых осмотров населения часто при первичном обращении к эндокринологу обнаруживается выраженная, далеко зашедшая стадия заболевания. Не по всем нозологическим единицам разработаны единые алгоритмы диагностики и лечения.

Выводы:

1. Впервые в Санкт-Петербурге изучена распространенность заболеваний щитовидной железы у лиц молодого возраста по основным нозологическим единицам.

2. Количество заболеваний, выявленных в процессе скрининга выше первичной обращаемости в лечебное учреждение, что свидетельствует о наличии не диагностированной патологии.

3. Полученные данные подтверждают необходимость проведения массовых осмотров населения в возрасте 18 – 35 лет (скрининга), что является весьма актуальным и имеет медико-социальное значение.

4. Необходима тесная взаимосвязь между эндокринологами, врачами общего профиля, и семейными врачами.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – Универсум паблишинг, 1998. – С. 298 – 304.
2. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. /Под ред. Л.И. Браверманна. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
3. Грекова В.Т., Бурлачук В.Т., Будневский А.В., Крутько В.Н. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология: профилактика, лечение: Пособие для врачей. – Петрозаводск: «Интел-Тек», 2004. – 29 с.
4. Дедов И.И. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. – М., 1995. – 256 с.
5. Крючкова З.В., Винник Л.Ф., Кузьмина В.А. Результаты хирургического лечения щитовидной железы. Сборник научных трудов. – СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 1997. – С. 21 – 23.
6. Хмельницкий О.К. Щитовидная железа жителей Санкт Петербурга в норме и патологии (экологическая и клинко-морфологическая характеристика) – СПб.: Издательский дом С-Пб МАПО, 2003. – 227 с.

Summary

For studying a structure of the thyroid gland's diseases in Saint Petersburg 820 persons of both gender (104 male, 716 female), aged 18 – 35 years old without any known thyroid gland's damaging factors were examined. In 253 (30.8%) of them different pathology of a thyroid gland was revealed. High prevalence of the different diseases of a thyroid gland in persons of young age was proved. Screening method appeared to be more effective in the diseases revelation as compared with a routine practice in the Endocrinological center. The received data confirm the critical necessity of wide screening of the thyroid gland's diseases in population in the age of 18 – 35 years, this is very actual and have medical and social values. For realization of this purpose the close interrelation of endocrinologists and general practitioners is necessary.

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАМБЕРИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Н.К. Мазина, В.П. Сухоруков, Д.В. Попов, Л.В. Токарева, М.А. Шерман

Кировская государственная медицинская академия,
Кировская городская клиническая больница № 1, г. Киров

Ишемические поражения мозга преобладают среди цереброваскулярной патологии [2]. Имеется множество эффективных, но дорогостоящих нейропротекторов с метаболическим и вазорегулирующим действием [5, 9]. Однако, ограниченные ресурсы здравоохранения и, часто, финансовая несостоятельность пациентов затрудняют их широкое применение. Фармакоэкономический анализ типичной практики ведения больных с ишемическим инсультом свидетельствует о высоких затратах курсового лечения [3]. Это связано с количеством дней проведенных в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТиР), осложнениями из-за госпитального истощения, длительностью пребывания в стационаре, применением дорогостоящих современных препаратов [2–5, 12]. Высокая частота постинсультной инвалидизации и ее неблагоприятные социально-экономические последствия для пациента, его близких и общества диктуют необходимость новых медикаментозных противоинсультных схем не только более эффективных клинически, но и доступных экономически.

Повреждение мозга при ишемии обусловлено каскадом патобиохимических перестроек в условиях экстремальных энергозапросов ткани из-за гипоксии [2, 5, 9, 12, 14]. Энергопродукция, зависящая от обмена янтарной кислоты, играет ключевую роль в сохранении метаболического гомеостаза нервной ткани, как на разных этапах адаптации к ишемии, так и при фармакологической коррекции гипоксии [14]. Несостоятельность сукцинатзависимой биоэнергетики вследствие торможения сукцинатдегидрогеназы (СДГ), напротив, приводит к каскаду необратимых повреждений нервных клеток [14]. Согласно доклиническим данным развитие патологии можно сдержать с помощью интенсивного введения экзогенной янтарной кислоты (в виде солей) [7]. Средством, обладающим универсальным полиорганным нейропротекторным действием является реамберин (Р) – плазмозаменитель на основе янтарной кислоты [1, 11]. Опубликованные сведения о фармакодинамике этого препарата [1], наши собственные наблюдения [13], а также данные о фармакоэкономических эффектах других средств, содержащих митохондриальные

субстраты [8], позволяют предположить, что введение Р в схему лечения пациентов в острый период ишемии мозга не только усилит клинический эффект [11], но и снизит затраты на лечение. Для объективной оценки действия реамберина по всей совокупности неоднородных признаков необходим системный анализ сложных взаимодействий входных факторов и разнородных параметров-откликов.

Цель работы состояла в изучении эффективности Р при ишемическом инсульте с использованием многомерного факторного анализа клинических и фармако-экономических показателей в условиях неоднородности и многообразия клинических данных.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного клинко-экономического исследования по методу «анализ стоимости болезни» и «анализ затраты-эффективность» [3, 10] сопоставляли две схемы ведения пациентов с диагнозом «ишемический инсульт», подтвержденным

клинически и нейровизуализационно, впоследствии выписанных из стационара. Больные поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТиР) в первые 48 часов от начала заболевания. Случайным образом формировали группу из 76 пациентов. 43 получали препараты типичной практики (ПТП), а 33 пациентам к препаратам типичной практики в ОИТиР добавляли Р (ПТП+Р). При поступлении группы были симметричны по тяжести состояния и основным неврологическим симптомам (табл. 1). Эффективность лечения оценивали по совокупности параметров-откликов, фиксированных в историях болезни и отражающих динамику состояния пациентов при поступлении в стационар и при выписке.

Прямые медицинские затраты на ведение пациентов в стационаре рассчитывали, включая стоимость койко-дня в ОИТиР, в неврологическом отделении (по данным экономического отдела больницы), затраты на лекарства.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, при поступлении в клинику

Показатель	Группа сравнения	
	ПТП (n = 43)	ПТП+Р (n = 33)
Возраст, лет (M ± m)	65 ± 4	64 ± 4
Распределение по полу (М/Ж)	21/22	17/14
САД, мм. рт. ст (M ± m)	156 ± 14	152 ± 13
ДАД, мм. рт. ст (M ± m)	95 ± 8	91 ± 6
ЧСС, уд/мин (M ± m)	85 ± 6	88 ± 6
Доля пациентов с САД < 140 мм рт. ст., %	29	26
Доля пациентов с ДАД < 90 мм рт. ст., %	35	42
Снижение уровня сознания, % пациентов в группе	65	55
Менингеальные знаки, % пациентов в группе	3	3
Нарушения речи, % пациентов в группе	71	68
Двигательные расстройства, % пациентов в группе	90	81
Нарушения чувствительности, % пациентов в группе	0	10
Уменьшение мышечного тонуса, % пациентов в группе	3	13
Нарушение глотания, % пациентов в группе	13	16
Нарушения функций черепно-мозговых нервов, % пациентов в группе	32	35
Нарушения функций тазовых органов, % пациентов в группе	0	3
Лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу, баллы (M ± m)	3,8 ± 1,5	4,4 ± 1,4
ЛИИ < 1,5, % пациентов в группе	38	19
Гематологический показатель интоксикации, баллы (M ± m)	43 ± 17	35 ± 11
АЛТ (M ± m)	29 ± 3	36 ± 5
АСТ (M ± m)	37 ± 4	44 ± 5
Коэффициент Де Ритиса (M ± m)	1,37 ± 0,1	1,35 ± 0,1

Цены на лекарственные средства были взяты из прайс-листа регионального дистрибьютора медицинских препаратов «Протек». Все экономические данные соответствовали периоду наблюдений 2004–2005 гг. При статистической обработке результатов матрицу исходных данных размерностью 152*43 поэтапно анализи-

вали в модулях ANOVA/MANOVA, Nonparametric statistics, Principal components & Classification Analysis ППП STATISTICA 6,0. В качестве группирующих факторов выделяли признаки «тип фармакотерапии» (ПТП и ПТП+Р) и «период наблюдения» (до лечения, при выписке). Редукцию многомерной инфор-

мации проводили методом главных компонент (ГК) до первых двух факторов F_1 и F_2 , поглощающих максимум дисперсии исходного массива данных [6].

Результаты и их обсуждение. Клиническая результативность двух медикаментозных схем при попарном сопоставлении групп при выписке оказалась практически одинаковой (табл. 2). Артериальное давление (основной фактор риска острой недостаточности мозгового кровообращения) у большинства пациентов при выписке нормализовалось, как по средним величинам, так и по частоте встречаемости его оптимальных значений Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) также указывал на состояние либо «легкой тяжести», либо «нормы» практически у всех пациентов. Однако, данные общего анализа крови показали, что в группе ПТП+Р выраженность воспалительных процессов была несколько ниже, чем в контрольной. Неврологическая симптоматика при выписке также указывала на наличие тенденций более существенного клинического эффекта у пациентов ПТП+Р. В этой группе доля пациентов, выписанных с остаточными нарушениями речи

и двигательной активности, были на 11 и 14% ниже, чем при традиционном лечении. Применение Р препятствовало нарушениям функции печени (активность АЛТ и АСТ за период лечения изменялась минимально) и повреждению гепатоцитов (коэффициент Де Ритиса) из-за ксенобиотической нагрузки лекарствами в критический период при лечении в ОИТиР. В отличие от группы ПТП+Р в группе ПТП 16% пациентов повторно направлялись в ОИТиР с осложнениями. Как показал дальнейший анализ, Р способствовал повышению клинической эффективности лечения на фоне более коротких сроков пребывания в стационаре (табл. 3).

Пациенты, получавшие дополнительно Р, переводились из ОИТиР в среднем на 24 часа раньше (диапазон максимального времени пребывания у группы ПТП+Р почти в три раза короче). Время пребывания в неврологическом отделении и общая длительность госпитализации у пациентов этой группы также сокращались в среднем на 5 суток, а минимальные, максимальные и наиболее часто встречающиеся сроки госпитализации указывали на еще более существенные различия (до 10 суток).

Таблица 2

Клинические параметры разных схем фармакотерапии ишемического инсульта при выписке

Параметр клинической эффективности	Группы сравнения		p
	ПТП	ПТП+Р	
САД, мм. рт. ст ($M \pm m$)	125 ± 6	124 ± 5	НД
ДАД, мм. рт. ст ($M \pm m$)	79 ± 3	79 ± 3	НД
ЧСС, уд/мин ($M \pm m$)	77 ± 4	76 ± 4	НД
Доля пациентов с САД < 140 мм рт. ст., %	74	74	НД
Доля пациентов с ДАД < 90 мм рт. ст., %	87	94	НД
Средние значения ЛИИ по группе ($M \pm m$)	1,2 ± 0,1	2,1 ± 0,5	0,021
Доля пациентов в группе с ЛИИ < 1,5, %	77	71	НД
АЛТ ($M \pm m$)	34 ± 4	36 ± 3	НД
АСТ ($M \pm m$)	48 ± 7	41 ± 4	0,04
Коэффициент Де Ритиса ($M \pm m$)	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,05	0,045
Доля пациентов с нормализацией коэффициента Де Ритиса, %	39	71	0,02
Доля пациентов с остаточными нарушениями речи, %	61	50	0,07
Доля пациентов с остаточными двигательными нарушениями, %	84	70	НД
Доля пациентов с повторными поступлениями в ОИТиР, %	16	0	-

Примечание. p – уровень статистической значимости межгрупповых различий по критериям Манна-Уитни, t-Стьюдента, Хи-квадрат, в зависимости от типа распределения. НД – различия статистически недостоверны.

Согласно фармакоэкономическому анализу при использовании Р затраты на лечение также существенно уменьшались (табл. 3). Усредненная стоимость пребывания пациентов обеих групп в ОИТиР оказалась почти одинаковой, однако наиболее часто встречающиеся затраты и максимум их значений различались в пользу группы ПТП+Р на 3308 и 9924 рубля за курс лечения, соответственно. Согласно ана-

лизу стоимости болезни по методу минимизации затрат [3,10] использование Р в схемах традиционного медикаментозного ведения пациентов с ишемическим инсультом снижало общую стоимость лечения. Структура затрат на лекарственные средства для достижения необходимого клинического эффекта на фоне Р изменялась: максимальные затраты на антибиотики по группе ПТП+Р и типичная их стои-

Таблица 3

Структура прямых затрат при лечении ишемического инсульта в группах сравнения

Показатели	Группы сравнения		р
	ПТП	ПТП+Р	
Сроки пребывания в разных отделениях стационара и их стоимость на курс лечения 1 пациента			
В ОИТиР, дней,(M ± m) [min; max], Мо	5,6 ± 1,6 [1; 25] 3	4,8 ± 0,8 [2; 9]2	НД
В неврологическом отделении, дней, (M ± m) [min; max], Мо	22,5 ± 3 [11; 52] 23	17,7 ± 2,5 [7; 36] 12	0,004
Общая длительность лечения, дней (M ± m) [min; max], Мо	26,8 ± 3 [14; 57] 28	22,5 ± 2,9 [9; 41] 18	0,025
Затраты в ОИТиР, рублей, (M ± m) [min; max], Мо	16333 ± 3426 [3308; 39696] 9924	15900 ± 2792 [6616; 29772] 6166	НД
Затраты в отд. неврологии, рублей, (M ± m) [min; max], Мо	21263 ± 2550 [10395; 49140], 21735	16766 ± 2396 [6615; 34020] 11340	0,004
Общие затраты (включая лекарства), рублей (M ± m) [min; max], Мо	40363 ± 5399 [21508; 77972], 35648	35426 ± 4540 [15484; 57168] 32751	0,004
Стоимость медикаментов, в рублях на курс лечения 1 пациента			
Антибиотики, (M ± m) [min; max], Мо	529 [30; 3440], 138	514 [48; 1502], 69	НД
Гипотензивные, (M ± m) [min; max], Мо	143 [2; 495], 123	51 [3; 228], 38	0,005
Антикоагулянты, (M ± m) [min; max], Мо	313 [39; 228], 159	76 [1; 183], 50	0,001
Инфузионно-трансфузионные средства, (M ± m) [min; max], Мо	1109 [50; 7102], 366	1455 [338; 3699], 482	0,005
Нейропротекторы, (M ± m) [min; max], Мо	866 [30; 3841], 61	699 [3; 2176], 45	НД
Другие препараты, (M ± m) [min; max], Мо	94 [1; 90], 12	17 [3; 414], 6	0,02
Общая стоимость лекарств, (M ± m) [min; max], Мо	3054 [324; 12292]	2738 [728; 7161]	0,07

Примечание. Значения некоторых параметров не подчинялись нормальному распределению, поэтому для более четкого выявления деталей межгрупповых различий приведены не только средние величины (М) с ошибкой средней (m), но и минимальные (min), максимальные (max) и наиболее часто встречающиеся значения параметров (Мо). Курсовая доза Р в группе ПТП+Р (в виде внутривенных инфузий по 400 мл/сут) составила 2200 ± 560мл (min – 800; max – 6400) Мо 1200мл. В группе ПТП+Р дополнительные затраты на введение Р в среднем составили на курс лечения 1 пациента 831 ± 179 рублей, (min – 288; max – 2304) Мо 432 рубля.

мость оказались ниже. Затраты на гипотензивные средства, антикоагулянты и средства инфузионно-трансфузионного сопровождения в этой группе также уменьшались. По средней стоимости нейропротекторов группы статистически не различались, но основные характеристики ряда данных свидетельствовали об уменьшении затрат и на этот тип препаратов у большинства пациентов группы ПТП+Р. Таким образом, введение Р в схему типичной медикаментозной практики при ишемическом инсульте обеспечивало высокую клиническую эффективность вмешательства с сокращением сроков выхода из критического состояния и постишемической реабилитации в стационаре, снижение ксенобиотической нагрузки на печень, уменьшением расходов на медикаменты и общую медицинскую услугу.

Фармакоэкономический анализ, проведенный по методу «стоимость-эффективность» [3,

11], показал, что коэффициент CER (cost-effectiveness ratio), рассчитанный как величина затрат в рублях на единицу эффекта в группе ПТП+Р снижен примерно вдвое (табл. 4). Следовательно, взаимодействие факторов, обеспечивших повышение клинко-экономической эффективности Р обусловило снижение затрат на достижение единицы клинического эффекта. У пациентов в критическом постинсультном состоянии, сопровождающемся мощной дисрегуляцией, гипоксией и энергодефицитом, реализовалось полиорганное энергопротекторное действие Р.

Его благотворные эффекты проявились на разных уровнях биологической интеграции и обеспечили ускорение выздоровления и фармакоэкономическую эффективность. В ходе факторного анализа это многокомпонентное сложное явление формально представили как триаду «больной организм – базисные средства лече-

Таблица 4

Фармако-экономические показатели эффективности введения реамберина в схему фармакотерапии ишемического инсульта (на курс лечения 1 больного)

Условные единицы клинической эффективности вмешательства	Значения CER (рубли на единицу эффективности)		Вектор CER, %
	ПТП	ПТП+Р	
Улучшение состояния 1% пациентов по критерию ЛИИ < 1,5	1302	695	-46
Устранение нарушений речи у 1% пациентов	4036	1968	-51
Устранение двигательных нарушений у 1% пациентов	6727	3220	-52
Затраты на гипотензивные средства для снижения САД на 10 мм рт. ст.	46	19	-58
Затраты на гипотензивные средства для снижения ДАД на 10 мм рт. ст.	89	42	-53
Затраты на нормализацию коэффициента Де Ритиса у 1% пациентов	1035	499	-52

ния – реамберин» и в обобщенном виде оценили эффективность Р с позиций многомерности, учитывающей сложность взаимодействий входных факторов и неоднородность параметров – откликов.

Факторный анализ разнородных и разнонаправленных параметров-откликов позволил выявить связи между ними и группирующими признаками «период наблюдения» и «тип фармакотерапии» (рис. 1). ГК F_1 и F_2 поглощали 58% дисперсии массива. По факторным нагрузкам F_1 (47% дисперсии массива) ассоциировалась с «периодом наблюдений». Ее интерпретировали как вектор саногенеза.

F_2 (11% дисперсии массива) ассоциировалась с «типом фармакотерапии» и играла вспомогательную роль. Показатели-отклики оказывали разные факторные нагрузки на F_1 и F_2 . Поэтому все пациенты (они формально представлены точками с координатами по осям F_1 и F_2) были «организованы» в виде компактных сообществ, характеризующих группы сравнения до лечения и при выписке. Согласно вектору саногенеза (по F_1) основное сгущение точек, характеризующих пациентов до лечения, находилось в отрицательной области или возле нуля. При выписке большинство точек перемещалось в область положительных значений, причем общность ПТП+Р оказалась более продвинутой вправо по F_1 , чем группа ПТП, что свидетельствовало о более высокой эффективности лечения и ускорении выздоровления. Таким образом, при многомерном представлении пациентов по совокупности клинических параметров, группы сравнения дифференцировались по типу фармакотерапии и ее эффективности.

Многомерная оценка фармако-экономической эффективности вмешательства по совокупности всех показателей подтвердила лидирующее положение группы, получавшей Р (рис. 2). Массив фармакоэкономических данных редуцировали до F_1 и F_2 , поглотивших 74% дисперсии. Факторные нагрузки экономических пока-

зателей на F_1 (46% дисперсии) преобладали. Ее интерпретировали как вектор «фармако-экономического преимущества» (рис. 2. А).

Формальное представление пациентов при выписке в координатах F_1 и F_2 , характеризующих затраты на лечение, свидетельствовало об экономии ресурсов в группе, получавшей Р (рис. 2. Б). Точки группы ПТП собирались в обширное сгущение, превосходящее по площади группу ПТП+Р, которая была смещена правее по F_1 , что свидетельствовало об экономическом эффекте Р.

Схемы назначений и анализа в группах пациентов с ишемическим инсультом были симметричными, отличия касались лишь применения Р. Следовательно, межгрупповые различия клинической и фармакоэкономической эффективности результатов лечения обусловлены именно многогранным воздействием этого инфузионного энергопротектора. Системный подход как методологический анализ многомерного уровня, позволил учесть неоднородность информации, многообразие связей между клиническими, фармакологическими и экономическими элементами формализованной триады «пациент – базисная терапия – энергопротектор» и сравнить группы пациентов в зависимости от этапа лечения, типа и эффективности фармакотерапии. Группам пациентов с ишемическим инсультом, практически одинаковым по тяжести состояния при поступлении в стационар, была оказана клинически эффективная медицинская неврологическая помощь. На фоне дополнительного применения Р неврологическая динамика была более благоприятной, повреждения детоксицирующей системы печени минимизированы, а сроки выздоровления – существенно снижены. Ведущий фармакодинамический компонент препарата Р – янтарная кислота, обладающая полиорганным энергопротекторным действием, способствовала мобилизации адаптивных ресурсов организма при восстановлении в постинсультный период и обеспечивала фармакодинамическое потенцирующее взаимодействие базис-

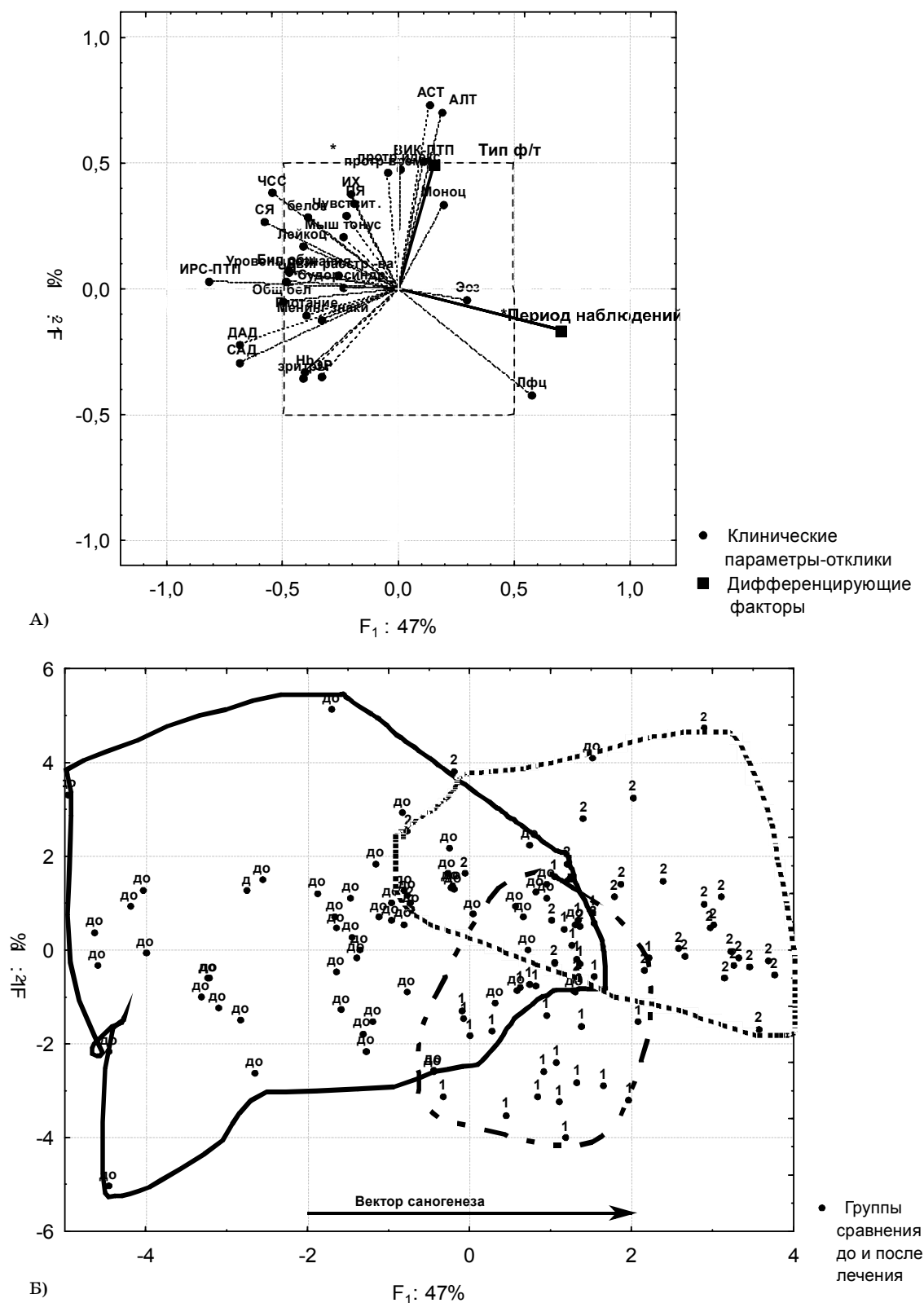


Рис. 1. Эффективность реамберина в схеме комплексной фармакотерапии пациентов с ишемическим инсультом.

А – Факторные нагрузки на F_1 и F_2 множественных корреляций параметров-откликов, характеризующих клиническую эффективность лечения, их информативность в отношении дифференцировки групп сравнения. К значимым отнесены маркерные показатели, у которых факторные нагрузки на F_1 и F_2 превышают 0,5 (пограничная область обозначена пунктиром). Б – представление пациентов до и после лечения в пространстве многомерных факторов клинической эффективности типа фармакотерапии. 1 группа – ПТП; 2- группа ПТП+Р. По F_1 – стрелкой указан вектор саногенеза (клинического преимущества).

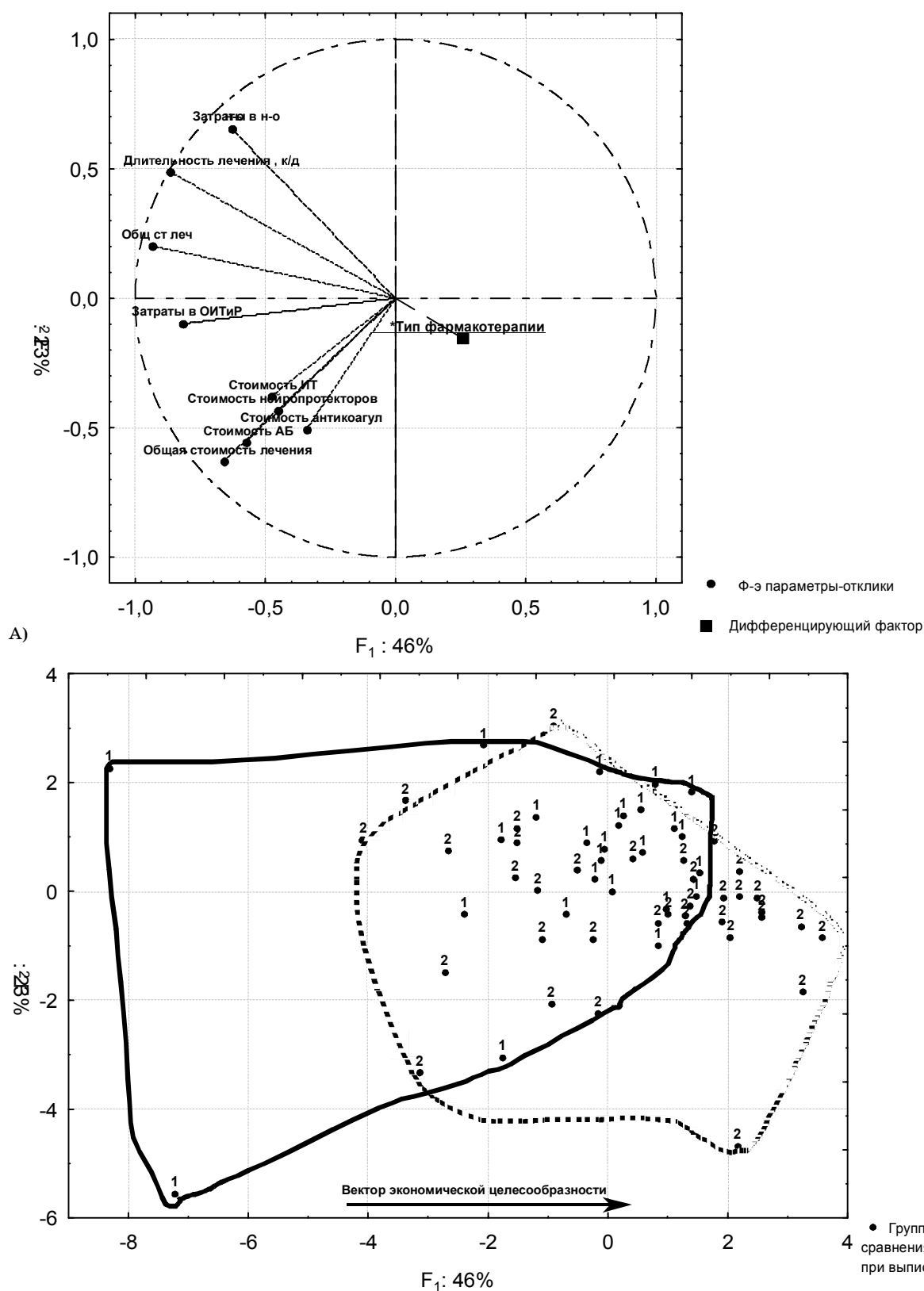


Рис. 2. Экономическая целесообразность применения реамберина при лечении ишемического инсульта.

А – информативность экономических параметров-откликов, согласно их факторным нагрузкам на ГК. Б – фармако-экономические характеристики пациентов после разных схем вмешательства при выписке. 1-группа ПТП; 2 – группа ПТП+Р. Стрелкой обозначен вектор «экономического преимущества».

ных средств, а также существенное снижение стоимости лечения.

Вывод. Схема фармакотерапии ишемического инсульта с применением реамберина обладает более высокой клинической и экономической эффективностью, что позволяет отнести ее к доминирующей клинико-экономической альтернативе.

Список литературы

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Виленский Б.С. Инсульт. – СПб., 1995. – 288 с.
3. Воробьев П.А., Степная И.Б., Авксентьева М.В. Анализ типичной практики ведения больных с ишемическим инсультом // Пробл. станд. в здравоохран. – № 3. – С. 30–35.
4. Гаджиева Н.Ш., Лепдерман И.Н., Белкин А.А., Солдатов А.С. Госпитальное истощение у больных с церебральным инсультом // Специализированная помощь. Екатеринбург, 2005. – С. 334–337.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. – 327 с.
6. Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы. М.: Финансы и статистика, 2000. – 352 с.
7. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. М.: Пуццино, 1997. – С. 96–103.
8. Мазина Н.К., Хазанов В.А. Регуляторы энергетического обмена и оптимизация затрат на медикаментозные вмешательства // Фарматека. – 2004. – № 7. – С. 34–37.
9. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМЕА, 2002. – 77 с.
10. Петров В.И. Общая фармакоэкономика. // Прикладная фармакоэкономика / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2005. – С. 7–25.
11. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г., Свиридова Л.К. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу // Консилиум. – 2005. – № 4. – С. 28–29.
12. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. – 287 с.
13. Сухоруков В.П., Мазина Н.К., Булдаков А.В. Фармакоэкономическая оценка препарата энергопротекторного типа – реамберина в периоперационном обеспечении резекций печени // Вестн. интенс. терапии. – 2005. – № 5, Приложение. – С. 68–69.
14. Хазанов В.А. Роль системы окисления янтарной кислоты в энергетическом обмене головного мозга: Автореф. дисс.... д. м. н., Томск, 1993. – 34 с.

Summary

Reamberin is drug for infusion, it has amber acid as a principal component of structure. Use of reamberin in patients with ischemic insult while acute (critical) period of disease increase effectiveness of drug prescriptions, shortens in-hospital stay of patients. Cost of medicines and entire treatment are reduced due to reamberin infusions (pharmaco-economical effect).



ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРЕДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ (ПХБ) НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ АРКТИКЕ

А.А. Дударев, В.П. Чашин

*Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова*

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) производились в 1930–1970-х годах во многих странах в качестве инсектицидов, широко использовались при производстве электрооборудования, в частности, трансформаторов и усилителей в качестве охлаждающих жидкостей, а также в качестве наполнителей для смазочных масел турбин и гидравлических систем, при производстве флуоресцентных ламп, телевизионных приемников, красителей, текстиля, бумаги, и др.

Такое широкое использование ПХБ было обусловлено их высокой термостойкостью, химической стабильностью, диэлектрическими свойствами. В 1970-е годы была установлена высокая опасность этих веществ, обусловленная способностью персистировать в окружающей среде и высокой токсичностью в малых дозах. ПХБ могут переноситься на огромные расстояния (тысячи километров) и накапливаться в Арктике. Этот эффект объясняется их физико-химическими свойствами (прежде всего, низкой растворимостью в воде и летучестью), которые способствуют их дальнему переносу атмосферными потоками, речными и океаническими течениями. Многие токсиканты, переносимые теплыми воздушными потоками из регионов низких и средних широт, осаждаются при столкновении с холодными арктическими воздушными фронтами. Полярные регионы по сути являются «холодными ловушками» для различных летучих и полуметучих соединений.

ПХБ липофильны и обладают выраженной способностью к биоаккумуляции и биомagniфикации, накапливаясь в очень высоких концентрациях в организмах животных высших трофических уровней, даже когда их содержание в воздухе, почве и воде относительно низкое.

При повышенных концентрациях в крови ПХБ вызывают изменения в нейроэндокринной, иммунной системах [8]. Особенности вредных эффектов, вызываемых ПХБ, является их способность нарушать репродуктивные функции и оказывать неблагоприятное влияние на развитие плода [4, 7]. ПХБ могут выступать в роли «гормональных имитаторов», подавляя выработку гормонов в организме и нарушая нормальное течение процессов, регулируемых эндокринными железами, таких, как сперматогенез, овуляция и половое развитие [3, 5, 6]. По причине того, что ПХБ растворимы в жире, они легко проникают через плацентарный барьер, интенсивно поступая в организм плода в период внутриутробного развития, а при грудном вскармливании их поступление в организм ребенка происходит с богатым липидами материнским молоком.

В 2001 году 92 страны мира подписали т. н. «Стокгольмскую конвенцию» – документ прямого действия, не регламентируемый национальными законами и постановлениями. Согласно Конвенции, 12 стойких органических загрязнителей (СОЗ), в т. ч. ПХБ, должны быть запрещены для использования, производство

их должно быть прекращено, а все запасы уничтожены; транспортировка этих веществ запрещена через границы стран, объединенных Конвенцией. Россия подписала Конвенцию в 2002 году, добившись срока 25 лет для замены старых силовых трансформаторов и конденсаторов, содержащих ПХБ. Конвенция вступила в силу в 2004 году, после того, как 50-ое государство (Франция) официально ее ратифицировало.

Цели и задачи исследования.

– оценить степень присутствия ПХБ в объектах внешней среды на Крайнем Севере России – в том числе уровни загрязнения жилых и общественных зданий, продуктов питания; определить возможные источники и оценить риск их вредного воздействия на организм коренных жителей (по данным биомониторинга);

– изучить возможную связь экспозиции женщин к ПХБ с неблагоприятными исходами беременностей (преждевременные роды, низкий вес новорожденных, выкидыши, мертворождения, врожденные пороки развития) и особенностями менструального статуса женщин (возраст начала месячных, продолжительность кровотечений, длительность менструального цикла, наличие спазмов и болей при месячных);

Материал и методы исследования. В проведении исследования приняли участие беременные женщины коренных национальностей, поступившие в 2001–2002 гг в родильные отделения больниц четырех районов Севера: г. Оленегорск (Мурманская область), г. Нарьян-Мар (Ненецкий автономный округ), г. Дудинка и пос. Хатанга (Таймырский автономный округ), г. Анадырь, пос. Угольные Копи и пос. Лаврентия (Чукотский автономный округ). Несколько женщин прошли обследование на Камчатке в родильном отделении областной больницы Петропавловска-Камчатского. В качестве контрольных групп аналогичные исследования выполнены с участием беременных женщин г. Норильск (Таймыр) и г. Ургенч (экологически кризисная зона Аральского моря, Узбекистан).

Полихлорированные бифенилы (ПХБ), рассматриваемые в проекте: 15 конгенов ПХБ: # 28 (31), 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 и 187, а также их сумма.

Определение ПХБ в пробах крови производилось в аккредитованных лабораториях России, Норвегии и Канады, имеющих сертификаты международной аккредитации.

База данных, содержащая информацию о 346 родильницах (анкетные данные, истории родов, карты новорожденных, а также персональные концентрации в крови 15 отдельных конгенов ПХБ и их суммы), позволила проанализировать возможное влияние ПХБ на репродуктивное здоровье аборигенов Севера.

Результаты исследования.

Внешняя среда. Первые в России широкомасштабные научные исследования, проведенные с участием Северо-западного научного центра гигиены и общественного здоровья в 2001–2005 годах в Арктических районах, позволили установить, что уровни загрязнения объектов окружающей среды стойкими токсическими веществами (СТВ), в том числе ПХБ в основных районах проживания коренных народов Крайнего Севера России (Мурманская область, Ненецкий, Таймырский и Чукотский автономные округа), сопоставимы с аналогичными показателями загрязнения, выявленными в более отдаленные периоды (10–15 лет назад) в других районах Арктики (Гренландия, Канада, Аляска).

Установлено, что основными источниками поступления ПХБ в организм аборигенов Арктики является употребление в пищу загрязненной рыбы, морских животных, дичи, которые накапливают ПХБ как глобального, так и местного происхождения. При этом, анализ 656 проб местных свежих продуктов питания на содержание ПХБ показал их относительно невысокие уровни в таких широко распространенных продуктах как оленина, рыба (морская, пресноводная, проходная), птица (луговая, рыбоядная, всеядная), мяса морских млекопитающих (кит, морж, тюлень) – единицы нг/г сырого веса, птицы моллюсковой – до 15 нг/г. Более значительные уровни ПХБ зарегистрированы в жире морских млекопитающих – 100 – 250 нг/г сырого веса, что в 10–20 раз ниже установленного гигиеническими нормами предела (2 мкг/г сырого веса). Таким образом, загрязнение ПХБ свежих традиционных продуктов питания, очевидно, не является основным источником вредного воздействия на организм человека в изученных условиях.

Вместе с тем, установлено, что во всех обследованных районах значительный вклад в формирование риска вредного воздействия на организм коренных жителей Севера вносит загрязнение внутренней среды жилых и общественных зданий (в основном, за счет неконтролируемого в прошлом использования технических жидкостей для обработки и протравливания древесины и других строительных материалов жилищ), 100% которых, по результатам специального выборочного обследования, оказались загрязненными ПХБ. Смывы с поверхностей стен на кухнях содержали ПХБ до 40 мкг/м², соскобы верхних слоев штукатурки – до 250 нг/г.

Проведенные целевые обследования отдельных семей коренного населения показали, что загрязненность жилищ и подсобных помещений ПХБ и другими СОЗ приводит к вторичному загрязнению пищевых продуктов. Сравнение концентраций ПХБ в пробах местных про-

дуктов питания, отобранных в домах, с концентрациями, измеренными в образцах соответствующих свежих продуктов, отобранных в природных условиях, показывает, что уровни загрязнения значительно возрастают при их хранении, обработке и приготовлении. Так, средние концентрации ПХБ в пробах обработанного мяса оленя, хранящегося в жилых помещениях, оказались в 3 раза выше, чем в пробах мяса отобранных в том же районе в природных условиях.

Проба моржового копальхена (выпотрошенная туша, подверженная естественному многомесячному аутолизу в земляной яме), отобранная на Чукотке в 2003 году, содержала ПХБ > 600 нг/г сырого веса, что в 200 раз выше аналогичного показателя для свежей моржатины. Это свидетельствует о возможности прямого попадания СОЗ в продукты питания из ям, расположенных вблизи мест хозяйственной деятельности, проживания, охоты, рыбалки аборигенов.

Для хранения воды, приготовления и хранения пищевых продуктов (засаливания рыбы и мяса, заквашивания овощей и растений, приготовления напитков) аборигены зачастую используют тару из-под химических составов или технических жидкостей. Анализ пробы слабо-

алкогольных напитков домашнего приготовления (браги) показал значительные уровни ПХБ (до 250 нг/л) и других СОЗ.

Человек. Географически наиболее высокие уровни суммы ПХБ и отдельных конгенов обнаружены у женщин северо-восточной прибрежной части Чукотского автономного округа (до 11 мкг/л плазмы), что, по-видимому, обусловлено значительным потреблением жира морских млекопитающих, содержащего, в отличие от других традиционных продуктов, повышенные концентрации ПХБ.

Анализ возможных эффектов экспозиции женщин к ПХБ проводился как по отдельным конгенерам, так и по их сумме, а также по каждой из 4-х групп конгенов, объединенных сходством химической структуры (табл. 1):

1. «низкохлорированная» группа «#28-101»;
2. диоксиноподобная группа «#105; 118; 156»;
3. группа «# 128–153»;
4. «высокохлорированная» группа «#170-187».

Концентрации отдельных конгенов ПХБ в крови женщин, имевших НИБ, были выше таковых у женщин, беременность которых проте-

Таблица 1

Особенности химической структуры изучаемых конгенов ПХБ

# ПХБ	Число атомов хлора	ОРТО-позиция	ПАРА – позиция	МЕТА- позиция	Планарность
# 28	3	1	2	0	планарные
# 31	3	1	1	1	
# 52	4	2	0	2	
# 99	5	2	2	1	непланарные
# 101	5	2	1	2	
# 105	5	1	2	2	
# 118					
# 128	6	2	2	2	непланарные
# 138					
# 153					
# 156	6	1	2	3	диоксиноподобные; планарные
# 170	7	2	2	3	непланарные
# 180					
# 183	7	3	2	2	непланарные
# 187					

Таблица 2

Основные исходы беременности, изучавшиеся в исследовании

	Сокращение сроков беременности (менее 37 недель)	Низкая масса тела новорожденных, (менее 2500 г)	Спонтанные аборт	Роды мертвым плодом и врожденные пороки развития	Исходы беременности без выявленной патологии	Всего исходов
n	41	22	36	16	296	346
%	11,8	6,4	10,4	4,6	85,5	100

кала без патологии, и потомство которых родилось здоровым.

Достоверные различия концентраций (в сравнении с контролем – группой, где отсутствовали неблагоприятные исходы беременности) суммы ПХБ выявлены в группе с продолжительностью беременности < 37 недель, и в группе, имевшей мертворождения и врожденные пороки развития (ВПР). В группе женщин, родивших детей с малым весом и в группе женщин, имевших выкидыши, значимых различий в сравнении с контролем по суммарному ПХБ не отмечено (рис. 1). На этом и всех последующих рисунках приведены среднегеометрические значения концентраций ПХБ.

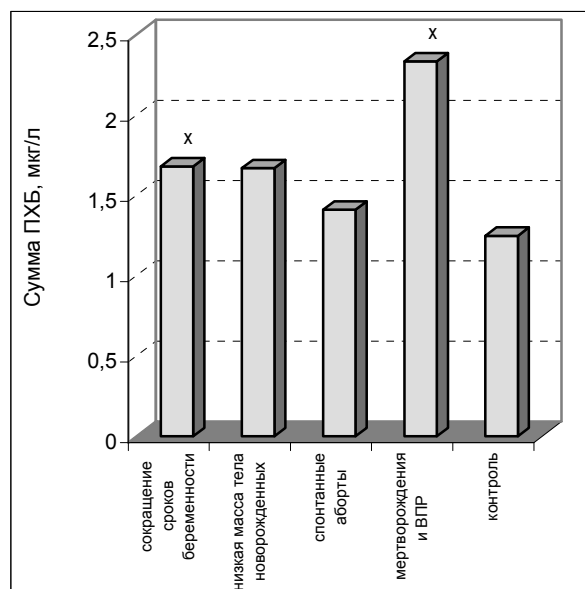


Рис. 1. Частота неблагоприятных исходов беременности при различных уровнях содержания суммы ПХБ в плазме крови у беременных женщин

x – различия с контрольной группой (без выявленной патологии) статистически существенны ($p < 0,05$).

Неблагоприятные исходы беременности были также проанализированы для четырех выделенных групп конгенов (рис. 2).

Средние концентрации в крови изучаемых групп конгенов ПХБ у женщин, у которых не было в прошлом каких-либо нарушений течения беременностей и их неблагоприятных исходов, оказалось статистически достоверно ниже уровней ПХБ, обнаруженных в крови женщин, которые имели недоношенность – для групп конгенов: # 28–101; #105–156 и #128–153; и имевших мертворождения и ВПР – для всех 4-х групп конгенов. Средние уровни ПХБ в крови женщин, родивших детей с малым весом и имевших спонтанные аборты, также оказались повышенными, хотя эти различия не достигали существенного уровня статистической значимости в сравниваемых группах.

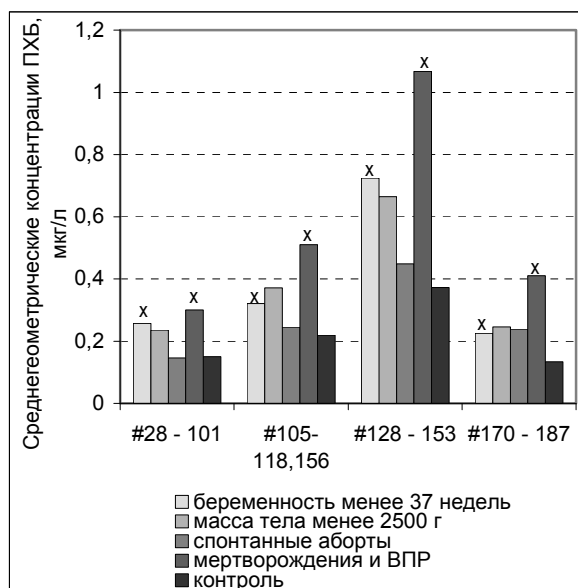


Рис. 2. Частота неблагоприятных исходов беременности при различных уровнях содержания отдельных групп конгенов ПХБ в плазме крови у беременных женщин

x – различия с контрольной группой (без выявленной патологии) статистически существенны ($p < 0,05$)

Менструальный статус рожениц. Возраст начала месячных, длительность менструального цикла, продолжительность кровотечений, наличие спазмов и болей при месячных проанализированы для суммы и четырех групп конгенов ПХБ (рис. 3–6).

Данные, представленные на диаграммах 3, 4, 5, и 6, демонстрируют, что у женщин с ранним началом месячных, с длительностью

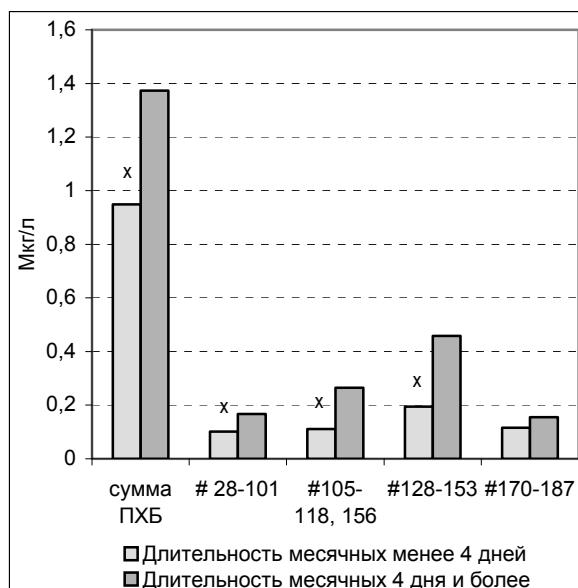


Рис. 5. Длительность месячных в зависимости от уровней содержания ПХБ в плазме крови женщин

x – различия между сравниваемыми группами статистически существенны ($p < 0,05$)

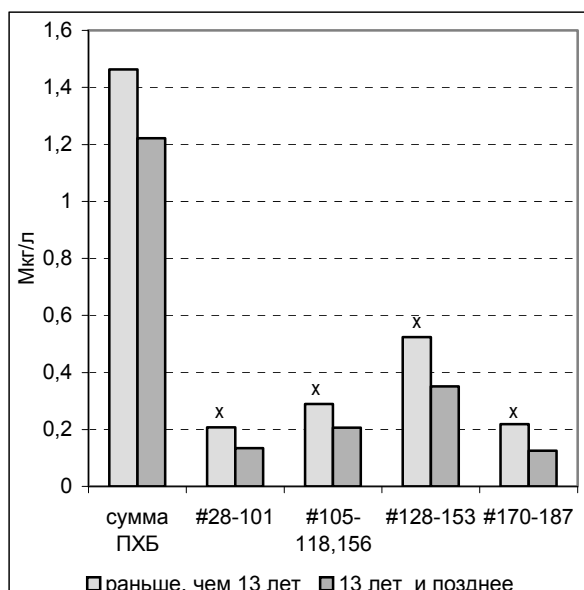


Рис. 3. Возраст начала менструаций в зависимости от уровней содержания ПХБ в плазме крови женщин

x – различия между сравниваемыми группами статистически существенны ($p < 0,05$)

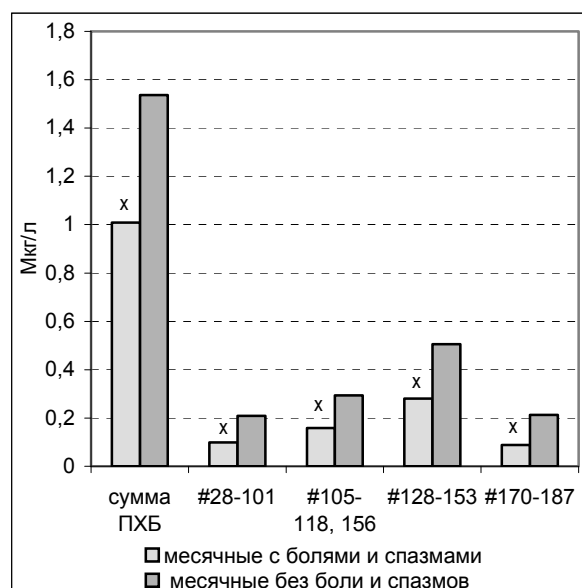


Рис. 6. Наличие жалоб на боли и спазмы при месячных в зависимости от уровней содержания ПХБ в плазме крови женщин

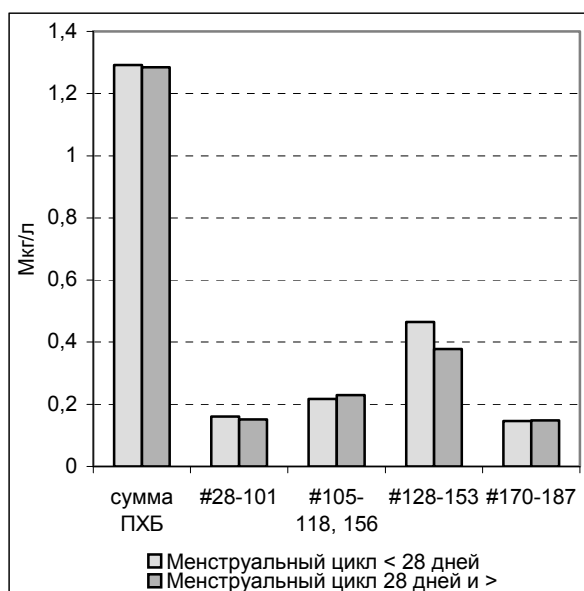


Рис. 4. Продолжительность менструального цикла в зависимости от уровней содержания ПХБ в плазме крови женщин

x – различия между сравниваемыми группами статистически существенны ($p < 0,05$)

менструаций более четырех дней, с отсутствием болей и спазмов при месячных средние уровни ПХБ в крови существенно выше, чем в группах сравнения. При этом продолжительность менструального цикла, по-видимому, не имеет тесной связи с экспозицией женщин к ПХБ.

Выводы.

1. Помимо известных источников, связанных с глобальным переносом стойких органи-

ческих загрязнений, в Российской Арктике дополнительным источником экспозиции коренных жителей к этим высокотоксичным веществам является вторичное загрязнение продуктов питания в процессе их хранения, обработки и приготовления в домашних условиях из-за высоких уровней загрязненности жилищ и почвы, а также в связи с широким использованием технической тары, не предназначенной для пищевых целей.

2. Частота некоторых неблагоприятных исходов беременности и нарушений здоровья новорожденных статистически связана с содержанием ПХБ в крови женщин коренных национальностей Севера. Повышенное содержание в крови суммы ПХБ и их отдельных конгенов является фактором риска таких неблагоприятных исходов беременности, как недоношенность, роды мертвым плодом и структурные аномалии.

3. Раннее наступление месячных у девушек статистически существенно возрастает при повышенных концентрациях ПХБ в крови. При этом тесной связи с продолжительностью менструального цикла не выявлено.

4. Какие-либо из изучавшихся в нашем исследовании диоксиноподобных и недоксиноподобных, планарных и непланарных, высокохлорированных и низкохлорированных конгенов ПХБ не могут быть исключены из факторов риска репродуктивных нарушений.

5. Для эффективной профилактики нарушений репродуктивного здоровья у женщин коренных народов Севера в первую очередь необходима разработка и реализация местных и региональных программ, направленных на выявление и ликвидацию всех источников загрязне-

ния среды обитания СТБ, обучение населения безопасным методам хранения, переработки и приготовления традиционных продуктов, совершенствование пренатальной профилактики неблагоприятных исходов беременности.

Список литературы

1. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов: СанПиН 2.3.2.1078–01. Минздрав России. – Москва, 2002.
2. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов: СанПиН 2.3.2.1280–03. Дополнения и изменения № 2 к СанПиН 2.3.2.1078–01. Минздрав России. – Москва, 2003.
3. Battershill JM. Review of the safety assessment of polychlorinated biphenyls (PCBs) with particular reference to reproductive toxicity //Hum Exp Toxicol. – 1994. – Sep. 13 (9) – P. 581–97.
4. Brouwer A, Ahlborg UG, Van den Berg M, Birnbaum LS, Boersma ER, Bosveld B, Denison MS, Gray LE, Hagmar L, Holene E, Huisman M, Jacobson SW, Jacobson JL, Koopman-Esseboom C, Koppe JG, Kulig BM, Morse DC, Muckle G, Peterson RE, Sauer PJJ, Seegal RF, Smits-Van Prooije AE, Touwen BCL, Weisglas-Kuperus N. Assessment: Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants //Eur J Pharmacol, Environ Toxicol Pharmacol. – 1995. – 293. – P. 1–40.
5. Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P, Moore J, Schantz S, Winneke G. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs //Environ Health Perspect. – 1999. – 107. – P. 639–649.
6. McKinney JD, Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. // Environ Health Perspect. 1994 Mar; 102 (3). – P. 290–7.
7. Olsson PE, Borg H, Brunström B, Hekansson H, Klasson-Wehler E. Endocrine disrupting substances – Impairment of reproduction and development. Swedish Environmental Protection Agency, Stockholm, Sweden. – 1998. – Report 4859.
8. Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (updated), U.S. Department of Health and Human Resources, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, Georgia, 1999.

Summary

Results of polychlorinated biphenyls (PCBs) determination in food products, indoor matters, human plasma of the Russian Arctic natives are represented. Data base analyses of 346 pregnant women and their newborns has showed association between adverse pregnancy outcomes, women menstrual status, newborns health with exposure of mothers to PCBs. This association is statistically significant for some parameters at relatively low concentrations of PCBs in maternal serum.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ОРГАНИЗМА НЕФТЯНИКОВ ПРИ ЭКСПЕДИЦИОННОМ РЕЖИМЕ ТРУДА В ЗАПОЛЯРЬЕ

А.С. Сарычев, А.Б. Гудков, Г.Н. Дегтева

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Решение задач поиска и промышленного освоения нефтегазовых месторождений в Заполярье приобрело особую актуальность на современном этапе развития государства. Оптимальной формой использования трудовых ресурсов в районах Крайнего Севера при дефиците квалифицированных кадров является экспедиционный режим труда [2, 3].

Своеобразие климатических условий Заполярья и интенсивность физических нагрузок, присущих вахтовому труду, предъявляют повышенные требования к деятельности всех функциональных систем организма.

Имеется значительное количество исследований об особенностях состояния иммунной системы, реактивных изменениях со стороны клеточных и гуморальных механизмов иммунитета в зависимости от сезона года, фотопериодики и стажа проживания в неблагоприятных условиях у жителей Севера [6, 8, 10]. Однако в литературе практически нет данных о динамических наблюдениях изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета у работни-

ков нефтедобывающей отрасли на Европейском Севере России.

Ряд авторов указывают на то, что в результате воздействия реальных условий производства, включая и вахтовые методы организации труда, особенно в зимний период, в организме нефтяников происходит снижение неспецифической резистентности [3, 9, 11].

Характер реактивных сдвигов на неблагоприятные факторы вначале однотипен и включает снижение содержания лимфоцитов в периферической крови [4, 5]. Все дальнейшие процессы определяются спецификой, продолжительностью, степенью, дозой воздействия комплекса неблагоприятных факторов. Некомпенсируемые изменения в системе иммунной защиты – количественные, качественные, нарушения баланса и взаимодействия приводят к истощению резервных возможностей и развитию патологии [1].

Это позволяет использовать исследование иммунологических параметров и их реактивности для определения функциональных резер-

Таблица 1

Лейкограмма нефтяников о. Колгуев при экспедиционном режиме труда (формула РТО12×12/52+52) в Заполярье, n = 36

Периоды вахты		начало		середина		окончание	
		М	m	М	m	М	m
Лейкоцитарная формула, %	Лейкоциты ×10 ⁹ кл/л.	7,71	0,22	7,0	0,26	6,48	0,29
	эозинофилы (общ.)	1,32	0,15	2,65*	0,49	1,99	0,30
	в т. ч. эозинофилы (метка +)	0,35	0,08	0,67*	0,18	1,67***	0,27
	базофилы	0,15	0,05	0,059**	0,039	0,36	0,1
	палочкоядерные	1,73	0,16	1,36	0,25	1,89	0,29
	сегментоядерные	60,7	1,18	65,4*	1,7	♦♦♦51,00***	1,6
	лимфоциты	30,9	1,03	26,3*	1,6	♦♦♦37,2**	1,6
	моноциты	5,09	0,34	4,89	0,43	♦6,08	0,39

Примечание. Различия статистически достоверны:

– с началом вахты: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001;

– с серединой вахты: ♦ – P < 0,05; ♦♦ – P < 0,01; ♦♦♦ – P < 0,001

вов организма нефтяников и прогнозировать признаки их истощения.

Проведено обследование 36 нефтяников ЗАО «Арктикнефть», работающих на о. Колгуев по экспедиционному режиму труда (формула РТО12×12/52+52). Исследования проводились в начале, в середине и в конце вахты. Для оценки иммунологического статуса по общепринятым методикам [7, 12] определялись следующие показатели: общее содержание лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарная формула, количество лимфоцитов в периферической крови; концентрация сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, A.

Анализ лейкограммы позволил выявить тенденцию к снижению числа лейкоцитов крови в динамике вахты (табл. 1).

Так, в начале вахты уровень содержания лейкоцитов находился в пределах нормы, однако в 17,5% случаев был выявлен лейкоцитоз (до 13,9 · 10⁹ кл/л). В середине вахты отмечалось некоторое снижение количества лейкоцитов, реже регистрировали лейкоцитоз (9,8%), при этом уровень лейкоцитов не превышал 12,1 · 10⁹ кл/л. Содержание лейкоцитов продолжало снижаться к окончанию вахты (P < 0,01).

Количество эозинофилов в динамике вахты варьировало достаточно широко. Эозинофилия выявлялась в 5,3% случаев, причем в абсолютных цифрах количество эозинофилов (> 0,34 · 10⁹ кл/л) обнаружено в 8,8% случаев (максимальное число эозинофилов достигало 0,83 · 10⁹ кл/л).

В середине вахты содержание эозинофилов в крови нефтяников увеличилось (P < 0,05). Высокое число эозинофилов регистрировалось уже в 17,1% случаев (максимум составил 0,91 ± 10⁹ кл/л). К окончанию вахты содержание эозинофилов имело тенденцию к уменьшению, однако количество их было выше исходного

уровня. В тоже время частота эозинофилии снизилась в 5 раз (2,5%), когда число эозинофилов не превышало 0,41 · 10⁹ кл/л. (P < 0,05).

Особого внимания заслуживает информация об увеличении числа эозинофилов с меткой «+», что свидетельствует о накоплении интоксикационного компонента. Их число увеличивалось к середине вахты вдвое (P < 0,05), а к концу вахтового периода – в 4,8 раза (P < 0,001), что вероятно может свидетельствовать о воздействии вредных (токсичных) производственных факторов на организм рабочих.

Содержание базофилов соответствовало физиологической норме. В абсолютных значениях число базофилов колебалось от 0 до 0,1 · 10⁹ кл/л, в 5,3% случаев количество базофилов было выше нормы (> 0,065 · 10⁹ кл/л). К середине вахты отмечалось снижение доли базофилов (P < 0,01), в 4,9% случаев содержание базофилов было выше нормы. К концу вахты содержание базофилов возрастало, при этом число их находилось в пределах нормы.

Содержание нейтрофилов имеет обратную тенденцию – к середине вахты содержание нейтрофилов повышается за счет сегментоядерных форм (P < 0,05) и к концу вахты резко снижается (P < 0,001). Нейтрофилез был выявлен в начале вахты у 10,5% обследованных рабочих, к середине вахты он достигал 29,2% обследованных лиц (P < 0,05), к концу вахты нейтрофилез не регистрировался. Нейтропения в начале вахты отмечена в 7% случаях, в середине вахты регистрировалась лишь в 4,9% случаев, однако к концу вахтового периода резко возрастала до 37,8% (P < 0,001).

Содержание моноцитов в динамике вахты не выходило за пределы нормы. Моноцитопения выявлена у 10,5% рабочих в начале вахты, к середине вахты частота моноцитопении воз-

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у нефтяников о. Колгуев в динамике вахты
(формула РТО12×12/52+52), n = 36

Периоды вахты		начало вахты		середина вахты		окончание вахты	
		М	m	М	m	М	m
Иммуноглобулины, г/л	A	2,82	0,16	2,47	0,15	• 2,87	0,14
	G	15,2	0,5	12,2*	0,45	13,1	0,45
	M	1,17	0,06	1,61	0,27	• 1,20*	0,08
	ЦИК	29,2	2,9	33,7	2,71	• 41,2*	5,6

Примечание. Различия статистически достоверны:
– с началом вахты: * – $P < 0,05$;
– с серединой вахты: • – $P < 0,05$.

растала до 24,4% и к концу вахты снижалась до 5,8% случаев ($P < 0,05$).

Таким образом, отмечается активизация короткоживущих фагоцитов (нейтрофилов) и снижение уровня моноцитов крови к середине вахты, последние начинают активизироваться к концу вахты, что свидетельствует об увеличении антигенной нагрузки у рабочих к концу вахтового периода.

Содержание лимфоцитов имело тенденцию к снижению в середине вахты ($P < 0,05$) и резко возрастало к концу вахты ($P < 0,001$), оставаясь в то же время в пределах допустимых норм. Однако отмечен дисбаланс содержания лимфоцитов в динамике вахты.

Лимфоцитоз в начале вахты регистрировали в 19,3% случаев и частота его значительно снижалась к середине вахты 4,9%, а затем резко возрастала к ее окончанию 59,4% ($P < 0,001$).

Цифры абсолютных показателей содержания лимфоцитов в периферической крови варьировали от $1,02 \cdot 10^9$ к/л до $5,44 \cdot 10^9$ к/л, средний уровень составил $2,42 \cdot 10^9$ к/л.

Лимфопения в абсолютных значениях регистрировалась у 15,8% нефтяников в начале вахты. К середине вахты число лимфоцитов снижалось в средних абсолютных цифрах до $1,65 \cdot 10^9$ к/л. Частота снижения численности лимфоцитов ниже физиологической нормы к середине вахты возрастала до 42,5% случаев ($P < 0,01$). Пределы колебаний составляли от $0,61 \cdot 10^9$ к/л до $3,99 \cdot 10^9$ к/л. К окончанию вахтового периода число лимфоцитов возрастало до $2,37 \cdot 10^9$ к/л. У 13,5% рабочих продолжала нарастать лимфопения (снижение числа лимфоцитов достигало $0,97 \cdot 10^9$ к/л) ($P < 0,01$).

Приведенные данные могут свидетельствовать о высокой антигенной нагрузке на организм рабочих в динамике вахтового труда.

Приспособление организма нефтяников к экстремальным климатическим и профессиональным условиям Заполярья в динамике вахтового периода сопровождалось изменением ряда показателей иммунограммы (табл. 2).

Содержание Ig A в начале вахты находилось в пределах физиологической нормы. В то же время колебания количества Ig A регистрировались в широком диапазоне (от 0,83 г/л до 6,12 г/л). При этом частота дефицита Ig A выявлялась у 1,7% обследованных рабочих, высокие уровни Ig A обнаруживали в 5,3% случаев. К середине вахты количество данного класса иммуноглобулинов снизилось, предел колебаний составил от 1,5 г/л до 6,1 г/л. Дефицит содержания Ig A в середине вахты не выявлялся, а частота обнаружения его высокого уровня была реже (2,6%). К концу вахты у рабочих отмечалось повышение уровня содержания Ig A ($P < 0,05$). В то же время дисбалансы этого класса иммуноглобулинов стали встречаться чаще. Так, его низкие уровни находили уже в 10,8% случаев, а в 37,8% случаев ($P < 0,001$) регистрировали возрастание его количества, что может быть связано с реактивным подъемом уровня В-лимфоцитов сопровождающееся возрастанием синтеза иммуноглобулинов в том числе и Ig A. Негативным реактивным сдвигом со стороны иммунной системы в процессе приспособления к изменившимся условиям проживания и труда является увеличение частоты дисбалансов данного класса иммуноглобулинов до 48,6% случаев.

Количество Ig G во все периоды вахты у рабочих регистрировали в пределах физиологической нормы. Однако к середине вахты обнаруживали снижение содержания Ig G ($P < 0,05$), которое практически сохранялось до конца вахты. В динамике вахтового периода были зарегистрированы индивидуальные колебания содержания данного класса иммуноглобулинов. Так к середине вахты у 10,5% рабочих уровень Ig G возрастал, а к концу вахты у 10,8% обследованных, наоборот, регистрировали снижение содержания Ig G, но в пределах физиологических колебаний.

Анализ содержания Ig M, выявил некоторое увеличение их количества к середине вахты. К окончанию вахты отмечалось снижение содержания Ig M ($P < 0,05$). Снижение содержа-

ния Ig M в динамике вахты ниже физиологических показателей нормы отмечалось у 45,9% обследованных.

Уровень аномальных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в динамике вахты имеет выраженную тенденцию к увеличению с $29,2 \pm 2,9$ до $41,2 \pm 5,6$ ($P < 0,05$).

Высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов свидетельствуют о дефектах активности системы комплемента или фагоцитарной способности [4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о напряжении клеточного и гуморального звеньев иммунитета в динамике экспедиционного режима труда (формула РТО12х12/52+52), что может свидетельствовать о высокой антигенной нагрузке на организм рабочих в динамике вахты. Это сопряжено с изменениями иммунного статуса, характеризующимися напряжением регуляторных механизмов, сокращением резервных возможностей защиты и формированием дисбаланса в иммунной системе. Комплекс неблагоприятных климатопроизводственных факторов обуславливает состояние хронической активации иммунных механизмов, что проявляется лимфопротиферацией, повышением уровней сывороточных иммуноглобулинов. Длительное состояние активации создает напряжение в работе системы, сокращается резерв способных к активации клеток, происходит накопление продуктов иммунных реакций. На таком фоне чаще, чем обычно, случаются срывы, нарушения баланса, формируются дефекты иммунной защиты.

Список литературы

1. Банникова Р.В. Динамика заболеваемости населения в регионе северной климато-географической и экологической экстремальности // Экология человека. – 1994. – № 1. – С. 138–142.
2. Гудков А.Б., Лабутин Н.Ю. Состояние организма буровиков при экспедиционном режиме труда в Заполярье // Экология человека. – 2001. – № 1. – С. 9–10.
3. Гудков А.Б., Теддер Ю.Р., Пацевич Ю.Л. Физиологическая характеристика нетрадиционных режимов организации труда в Заполярье. – Архангельск, 1998. – 208 с.
4. Добродеева Л.К., Суслонова Г.А. Иммунологическая реактивность человека на Севере (информационные материалы). – Архангельск, 1988. – 20 с.
5. Добродеева Л.К. Экологическая зависимость иммунологической реактивности. // Научные доклады Коми науч. центр УрО РАН; Вып. 366. – Сыктывкар, 1995. – 20 с.
6. Иммунограмма в клинической практике / Под ред. К.А. Лебедева и И.Д. Понякиной. – М.: Наука, 1990. – 223 с.
7. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фриделя. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
8. Миневич А.Я., Подобина Н.П. Климат полярных районов. – Л., 1973. – 443 с.
9. Миррахимов М.М., Васильев Н.В., Китаева М.И. Иммунный гомеостаз в экстремальных природных условиях. – Фрунзе, 1985. – 273 с.
10. Сапов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. – Л.: Наука, 1984. – 145 с.
11. Ткачев А.В. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. – Сыктывкар. – 1992. – 152 с.
12. Тодоров Й.Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. 6-е рус. изд. – София, 1968. – 294 с.

Summary

The study has been carried out of an immune responsiveness of an organism in oil industry workers on island Kolguev by the expedition work regime in the Polar region (formula of work and rest regime (WRR) 12x12 / 52+52). Have been the indices detected that reliably showed reflective a state tension of shift team cell population and humoral immunity of oil industry workers. The pressure cellular and humoral of parts of immunity at in oil industry of work can testify about high antigenic to loading on organism of the workers in dynamics watch periods. It creates a pressure in work of system, the reserve of crates, capable to activation cells is reduced, there is an accumulation of products immune of reactions. On such background more often the defects immune of protection are formed.

К ВОПРОСУ ОБРАЗОВАНИЯ ДИОКСИНОВ ПРИ СЖИГАНИИ ОСАДКА СТОЧНЫХ ВОД

В.В. Семенова, Г.И. Сидорин, Л.А. Аликбаева, Г.И. Чернова, А.В. Луковникова, Т.В. Передня

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга»

В конце XX века в числе обострившихся эколого-гигиенических проблем существенное место заняла обработка и утилизация осадков, образующихся в процессе очистки сточных вод

населенных мест. Особую актуальность эта проблема приобрела для высокоурбанизированных территорий, где количество коммунальных стоков исчисляется миллионами кубических мет-

Таблица 1

Количество образующихся осадков сточных вод в странах ЕС и России за год [5, 7]

Страна	Население млн чел.	Количество осадков, т/год по сухому веществу	Количество осадков на одного жителя, кг/год по сухому веществу
Франция	56,9	852300	14,98
Германия	79,7	2681200	33,64
Греция	10,2	48000	4,71
Италия	57,7	816000	14,4
Великобритания	57,5	1107000	19,25
Россия	141	2500000	17,71

ров в сутки, а осадков после очистки – сотнями тонн по сухому веществу (табл. 1).

Образующиеся на городских очистных сооружениях осадки содержат практически все вещества, входящие в периодическую систему элементов Д.И. Менделеева. Причем, 60–70% твердой фазы осадков – это органические соединения. Применение физических, химических, биологических и других методов позволяет получить из осадков различные продукты для использования в той или иной отрасли промышленности. Однако большинство рекомендаций по использованию осадков подходит лишь для их переработки в малых объемах и основаны они на сложных технологиях и производствах, требуют значительного количества реагентов и решения вторичных экологических проблем.

В Санкт-Петербурге ежедневно на станциях очистки городских сточных вод образуется около 1 200–1 300 т осадков. Неудачные попытки использования отечественных технологий термической обработки такого объема осадка (невозможность устранить запахи от отходящих газов), использования в сельском хозяйстве (наличие в осадке тяжелых металлов) заставили обратиться к опыту наиболее развитых стран мира. Самым эффективным методом было признано сжигание осадка. Начиная с 1998 г. на Центральной станции аэрации (ЦСА) действует завод по сжиганию осадка сточных вод с использованием технологии PYROFLUID (фирма OTV, Франция). На территории СНГ других примеров применения технологий сжигания осадка городских сточных вод в настоящее время нет, однако в Европе этот метод распространен достаточно широко (Франция, Австрия, Германия, Великобритания и др.).

Концепция сжигания представляет огромный практический интерес, так как позволяет утилизировать более 65% осадка сточных вод, прекратить складирование необеззараженного осадка на полигоны, значительно сократить миграцию химических веществ в окружающую среду, использовать золу, образующуюся при сжигании осадка в качестве строительного материала и в дорожном строительстве. Этот ме-

тод позволяет в 10 раз сократить количество обслуживающего автотранспорта и уменьшить сжигание топлива, необходимого для нужд станций аэрации, за счет теплотворности самого осадка [4].

Однако метод сжигания осадка сточных вод, как и метод термического обезвреживания твердых бытовых отходов, до сих пор подвергается критике [1, 2]. Возражения касаются главным образом возможной эмиссии высоко опасных экотоксикантов – диоксинов и загрязнения ими окружающей среды, а также сложности создания эффективной технологии по утилизации золы и зольного остатка.

В связи с проектируемым строительством на Северной станции аэрации (ССА) нового цеха сжигания осадка сточных вод с использованием технологии PYROFLUID вопрос об образовании диоксинов в концентрациях, опасных для окружающей среды и населения, вновь стал актуальным.

Нами проведен сравнительный анализ технологии сжигания осадков сточных вод на ЦСА и ССА по материалам проектной документации. С гигиенических позиций оценена эффективность очистки дымовых газов по величине эмиссии диоксинов, проанализированы данные литературы, касающиеся их образования при сжигании твердых бытовых отходов и осадков сточных вод.

В литературе существуют различные мнения об образовании диоксинов в процессе сжигания отходов производства и потребления, в том числе осадков сточных вод. При этом не подвергается сомнению тот факт, что образование диоксинов возможно только при наличии достаточного количества исходных продуктов – хлорорганических веществ.

Проведенные термодинамические расчеты [8] показали, что возможность существенного количества синтеза диоксинов в пламенной зоне маловероятна. Их образование в зоне охлаждения отходящих газов связано с кинетической устойчивостью диоксинов, так как при охлаждении газа на 100 °С константа скорости термического разложения этих веществ уменьшается в 10⁴ раз.

При этом наиболее «благоприятным» для синтеза диоксинов является наличие сажевых частиц, содержащих на поверхности окисгенированные структуры, а также газовые продукты сгорания: углерод, кислород и соляная кислота.

Поскольку при гетерогенном горении при любом коэффициенте избытка воздуха в отходящих из зоны горения газах содержатся графитизированные частицы твердого топлива, именно этот путь синтеза диоксинов, по мнению А.П. Пурмала [8], следует рассматривать как основной, и, видимо, единственный. Проведенный оценочный анализ показывает, что в отсутствии сажевых частиц интенсивность образования диоксинов будет резко снижена. Поэтому экологически прогрессивным следует считать режим гомогенного горения.

При сжигании осадка сточных вод, в отличие от термической обработки ТБО, имеются условия, которые позволяют оптимизировать отдельные параметры этого процесса и утилизировать продукты сгорания. Эти условия заложены в подготовке осадка, технологии и конструкции оборудования для сжигания и очистки дымовых газов. Так, нормирование сброса сточных вод приводит к существенному снижению содержания в них опасных, биологически трудно окисляемых химических веществ, в том числе, ароматических углеводородов и хлорорганических соединений, что обеспечивает в дальнейшем их невысокое содержание в дымовых газах на выходе из печи.

Конструктивные возможности печей для сжигания PYROFLUID типа R72 с псевдоожи-

женным слоем при температуре 750 °С (в слое песка) и более 850 °С (в камере сгорания) обеспечивают практически режим гомогенного горения в течении 2 и более секунд, что приводит к полному сгоранию органических веществ (> 99%), находящихся в осадке.

Дымовые газы, образующиеся в результате сжигания осадка в псевдоожиженном слое, на выходе из котла утилизатора (температура 250°С) поступают на электрофилтры, где взвешенные частицы отделяются от газообразных в электрическом поле, собираясь на электродах, с последующим удалением их в зону хранения вне фильтров. Этот этап очистки имеет существенное значение в том плане, что все сажевые частицы, на которых происходит образование диоксинов, удаляются из зоны горячих газов. Эффективность очистки электростатическим фильтром составляет более 99%. На выходе содержание пыли в газе составляет приблизительно 300 мг/м³.

После охлаждения дымовых газов до температуры 250–190 °С они подвергаются нейтрализации путем введения в газовый поток небольшого количества гидрокарбоната натрия (вместо щелочи, используемой на ЦСА), в результате чего гидрохлорид переводится в соль (NaCl), что снижает скорость образования диоксинов. Часть пылевых частиц (в том числе сажевых), не осевших на электрофилтрах, в потоке топочных газов после охлаждения до температуры 250–190 °С подвергается дальнейшей очистке на рукавных филтрах с эффективностью 99,9% [6].

Таблица 2

Выбросы диоксинов при сжигании осадка сточных вод на ЦСА (ГУНПО «Тайфун», 2004), ДЭ пг/м³

Определяемое вещество	печь № 2	печь № 3	печь № 4	на территории промплощадки	на границе СЗЗ, 500 м
2,3,7,8-ГХДД	—	—	—	—	—
1,2,3,7,8-ПеХДД	—	—	—	—	—
1,2,3,4,7,8-ГкХДД	—	—	—	—	—
1,2,3,6,7,8-ГкХДД	—	—	—	—	—
1,2,3,7,8,9-ГкХДД	—	—	—	—	—
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДД	—	0,058	—	0,0032	0,058
ОХДД	0,005	0,0103	0,0078	0,0015	0,0103
2,3,7,8-ГХДФ	3,0	8,04	4,29	—	8,04
1,2,3,7,8-ПеХДФ	0,56	2,14	1,03	0,0014	2,14
2,3,4,7,8-ПеХДФ	2,9	20,8	6,4	0,0155	20,8
1,2,3,4,7,8-ГкХДФ	0,19	1,16	0,78	0,003	1,16
1,2,3,6,7,8-ГкХДФ	0,12	0,78	0,28	0,0027	0,78
2,3,4,6,7,8-ГкХДФ	3,96	5,13	4,55	0,063	5,13
1,2,3,7,8,9-ГкХДФ	—	—	0,44	—	—
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДФ	—	0,125	0,038	0,0008	0,125
1,2,3,4,7,8,9-ГпХДФ	—	—	—	—	—
ОХДФ	—	0,008	0,003	—	0,008
Суммарная концентрация в ДЭ пг/м ³	10,735	38,251	17,82	0,0911	0,0948

Натурные исследования по определению диоксинов (табл. 2) на выходе из печей, в атмосферном воздухе на территории промплощадки Центральной станции аэрации, а также на границе санитарно-защитной зоны подтверждают, что применяемая технология сжигания кека и очистки топочных газов обеспечивает очистку загрязнения газового выброса от диоксинов в соответствии с Директивой 2000/76 ЕС [3] по сжиганию отходов. При этом суммарное содержание диоксинов в диоксиновом эквиваленте на территории промплощадки и на расстоянии 500 м от источника выбросов в 5 раз ниже ПДК_{с.с.} (0,5 пг/м³).

Таким образом, проведенные исследования показали, что конструкция, режим эксплуатации печи PYROFLUID типа R72, технологическая схема газоочистки обеспечивают содержание диоксинов в газовых выбросах на уровне Директивы 2000/76 ЕС и гарантируют соблюдение требований СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» и ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест».

Список литературы

1. Вознесенский В.В., Феофанов Ю.А. Экологические технологии переработки и утилизации осадков сточных вод // Инженерная экология. – 1999. – № 1. – С. 2–7.
2. Волков В.И., Гусинский А.И., Ипполитов В.А., Бернадинер И.М., Торбунов В.С. Сокращения эмиссии диоксинов при термическом обезвреживании опасных отходов // Экология и промышленность России. – январь 2001 г. – С. 7–9.
3. Директива ЕС 2000/76/ЕС // Official Journal L 332, 28/12/2000, P/91.
4. Кармазинов Ф.В., Пробирский М.Д. Технологический комплекс по обработке и утилизации осадков сточных вод на ЦСА Санкт-Петербурга // Водоснабжение и санитарная техника. – 2001. – № 8. – С. 2–7.
5. Латыпова В.З., Селивановская С.Ю. Некоторые аспекты нормирования качества и утилизации осадков сточных вод // Экологическая химия. – 1999. – № 8 (2). – С. 119–129.
6. Мишуков Б.Г., Протасовский Е.М., Малышева В.В., Соловьева Е.А. Современное положение и перспективы развития процесса обезвреживания и сжигания осадка на Северной станции аэрации // Вода и экология. – 2005. – № 3. – С. 66–73.
7. Паёнк Т. Законодательство Европейского Союза в области утилизации осадков // Водоснабжение и санитарная техника. – 2003. – № 1. – С. 37–41.
8. Пурмаль А. П. Диоксиновая опасность – фактор риска для жизни в атомном и химическом веке // Химия в интересах устойчивого развития. – 2000. – № 8. – С. 579–583.

Summary

Possible conditions of formation dioxin are considered at burning deposits of sewage from hygienic positions at stations of aeration of St.-Petersburg. The estimation of technology of clearing of smoke gases is given, results of natural researches of the maintenance dioxin in smoke gases and atmospheric air of the occupied places are analysed. It is shown, that the technology of burning of deposits of sewage and gas purifications provides norms of emission according to the Instruction 2000/76 EC and observance of hygienic specifications in area of a housing estate.

РИСК НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ ПРИ РАБОТЕ С ЛАЗЕРНЫМИ ИСТОЧНИКАМИ

Н.Ю. Малькова

Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Достаточно хорошо изучено как негативное, так и позитивное действие лазерного излучения на организм человека. Однако риск возникновения функциональных расстройств при действии лазерного излучения на организм изучен мало.

Целью работы является определение относительного риска возникновения функциональных расстройств органа зрения и сердечно-сосудистой системы при действии лазерного излучения на сборщиков мощных инфракрасных лазерных установок.

Материал и методы исследования. Гигиенические исследования предусматривали изучение условий труда лиц, занятых в производстве мощных лазерных установок, генери-

рующих излучение в дальнем инфракрасном диапазоне, в сравнении с условиями труда лиц контрольной группы (не подвергающихся воздействию лазерного излучения).

Проводилась оценка энергетической освещенности (ЭО) диффузно отраженного лазерного излучения на рабочих местах, освещенности, спектральных характеристик шума, уровней звука, температуры, влажности, скорости движения воздуха, содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, тяжести и напряженности труда в соответствии с требованиями руководства [2]

Исследование функционального состояния зрительного анализатора проводилось методами: аномалоскопии, адаптометрии, определе-

ния критической частоты слияния световых мельканий (КЧСМ) [5]; сердечно-сосудистой системы – определением систолического и диастолического артериального давления в плечевой артерии и вариационной пульсометрии [1].

Обследованы рабочие двух групп: основная группа – сборщики и регулировщики лазерных приборов, 60 мужчин в возрасте 25–50 лет, со стажем работы 4–11 лет и контрольная группа – 130 мужчин в возрасте 21–45 лет со стажем работы 3–11 лет.

Относительный риск функциональных нарушений зрения и сердечно-сосудистой системы рассчитывался по методу, предложенному авторами [3].

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты гигиенических исследований показали, что условия труда лиц как основной, так и контрольной группы идентичны по всем показателям за исключением присутствия лазерного излучения. Все изучаемые показате-

ли находились в пределах допустимых норм, исключение составляет уровень эквивалентного звука, который превышал допустимые на 4 дБА, 5 дБА, соответственно, в основной и контрольной группах. Энергетические освещенности на рабочих местах для глаз и кожи составляют (5 – 90) Вт/м² и не превышают ПДУ (500 Вт/м²) [4]. Общая гигиеническая оценка условий труда как основной, так и контрольной группы соответствует 3 классу 1 степени только за счет превышения уровня эквивалентного звука.

Далее условия труда оценивали по функциональному состоянию органа зрения – органу мишени для лазерного излучения, и состоянию сердечно-сосудистой системы, как индикатору адаптационно-приспособительной деятельности организма к труду.

Результаты функциональных исследований органа зрения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние величины порогов цветоразличения, световой чувствительности и КЧСМ у представителей обследуемых групп ($M \pm m$)

Наименование группы	Глаз	Пороги цветоразличения (дел.)			Порог световой чувствительности (с)	КЧСМ (Гц)
Основная	правый	14 ± 0,7	14 ± 0,7	12 ± 0,9	52 ± 11,2*	34 ± 1,0*
	левый	14 ± 0,8	13 ± 0,7	13 ± 0,9		
Контрольная	правый	13 ± 0,5	12 ± 0,5	14 ± 0,3	29 ± 1,6	41 ± 0,7
	левый	13 ± 0,6	13 ± 0,5	13 ± 0,4		

* достоверно значимые различия по сравнению с данными контрольной группы при $p < 0,05$.

Как следует из таблицы, у сборщиков лазерных установок отмечаются определенные изменения функций зрительного анализатора по сравнению с показателями представителей контрольной группы. Выявлено повышение порога световой чувствительности в профессиональной группе. При определении величины КЧСМ установлено, что сборщики и регулировщики лазерных установок отмечают появление световых мельканий при более низких частотах, чем лица контрольной группы, что свидетельствует о снижении функциональной лабильности зрительного анализатора, развитии зрительного утомления. Это свидетельствует о повышении риска функциональных расстройств органа зрения: световой чувствительности $RR = 6,18$ (4,11–9,28) при $p < 0,05$, КЧСМ $RR = 5,56$ (3,83–8,06) при $p < 0,05$. Изменений цветовой чувствительности обнаружено не было.

Трехкратное обследование рабочих в течение смены подтвердило данные однократного обследования. Выявлено снижение световой чувствительности в два раза и ухудшение лабильности зрительного анализатора на 8% к

концу рабочего дня, что свидетельствует об изменениях в периферическом и центральном отделе зрительного анализатора и развитии утомления органа зрения. В основе полученных изменений лежит поражение фоторецептора, однако этот процесс является вторичным и вызван тем, что пигментный эпителий лишен поддерживающей питательной функции. Поглощение излучения роговицей вызывает её изменение, увеличение кровенаполнения увеального тракта [6, 7]. Неравномерное рассеяние излучения роговицей из-за её изменений в большей степени действует на периферическое звено сетчатой оболочки глаза, что приводит к снижению регенерации родопсина.

Исследование сердечно-сосудистой системы представлены в таблице 2.

Условные обозначения: ΔX (с) – вариационный размах, AMo (%) – амплитуда моды, $ИН$ – индекс напряжения.

В основной группе выявлено повышение артериального давления в сравнении с данными контрольной группы. Высокие цифры артериального давления в большом проценте случаев сочетались с отклонением по отношению к

Таблица 2

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции кровообращения у представителей обследуемых групп ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Наименование групп	
	Основная (N = 56)	Контрольная (N = 61)
Систолическое артериальное давление (мм. рт. ст.)	124 ± 1,2*	116 ± 1,9
Диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст.)	80 ± 0,9*	74 ± 1,9
Частота сердечных сокращений (число сердцебиений в 1 минуту)	73 ± 1,7	75 ± 1,3
Систолический объем (мл)	50,7 ± 1,01	49,0 ± 0,9
Минутный объем крови (л/мин)	3,8 ± 0,23	3,6 ± 0,09
ΔX (с)	0,21 ± 0,01*	0,24 ± 0,01
АМо (%)	17 ± 1,9*	13 ± 0,5
ИН	56 ± 4,2*	43 ± 4,0

* достоверно значимые различия по сравнению с данными контрольной группы при $p < 0,05$.

должной величине минутного объема крови. Минутный объем крови увеличивался. Это может свидетельствовать о нарушении регуляции кровообращения [1]. Высказанная гипотеза подтверждается данными исследования состояния регуляторных механизмов по вариационной пульсограмме. Увеличение индекса напряжения, связанное с уменьшением ΔX и увеличением АМо, говорит об изменении тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы с одновременным понижением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является более благоприятной реакцией организма.

Выявлен высокий риск нарушения сердечно-сосудистой системы: повышается систолическое давление – $RR = 7,22$ (3,77–13,81) при $p < 0,05$, повышается диастолическое давление – $RR = 8,09$ (4,02–16,31) при $p < 0,05$. При этом отмечается высокий риск нарушения в регуляции сердечно-сосудистой системы: уменьшается влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ΔX) – $RR = 9,62$ (4,49–20,62) при $p < 0,05$, увеличивается влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы (АМо) – $RR = 8,40$ (4,18–16,90) при $p < 0,05$. Повышение артериального давления в исследуемой основной группе подтверждаются симпатическим уровнем регуляции сердечной деятельности.

Таким образом, результаты клинико-физиологических исследований зрительного анализатора и сердечно-сосудистой системы представителей основной и контрольной группы показали, что ухудшение зрительных функций и симпатическая направленность изменений сердечной деятельности обусловлены особенностями трудового процесса сборщиков и регулиров-

щиков лазеров, излучающих в дальней инфракрасной области спектра.

Выводы:

1. Выявлен повышенный риск функциональных расстройств органа зрения: световой чувствительности – $RR = 6,18$ (4,11–9,28) при $p < 0,05$, КЧСМ – $RR = 5,56$ (3,83–8,06) при $p < 0,05$ при действии лазерного излучения на сборщиков и регулировщиков мощных лазерных приборов длиной волны 10,6 мкм.

2. Величина относительного риска функциональных расстройств сердечно-сосудистой системы и её регуляции у сборщиков и регулировщиков лазерных приборов высока и профессионально обусловлена: систолического давления – $RR = 7,22$ (3,77–13,81) при $p < 0,05$, и диастолического давления – $RR = 8,09$ (4,02–16,31) при $p < 0,05$, уменьшается влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ΔX) – $RR = 9,62$ (4,49–20,62) при $p < 0,05$, увеличивается влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы (АМо) – $RR = 8,40$ (4,18–16,90) при $p < 0,05$.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. – М.: Медицина. – 1979. – 295 с.
2. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Руководство Р 2.2.2006–05. – СПб.: ЦОТПБСППО, 2005. – 144 с.
3. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность: Пособие для последипломной подготовки врачей. – М.: Медицина, 2002. – 392 с.
4. «Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров» № 5804–91, М. – 1992. – 94 с.
5. Ушкова И.Н., Малькова Н.Ю., Покровская Л.А. Снятие зрительного утомления при зрительно напряженных работах // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 9. – С. 14–16.

6. Ушкова И.Н., Петрищев Н.Н., Покровская Л.А., Родионова Л.П., Гончарова Л.Л., Малькова Н.Ю. Предельно допустимый уровень лазерного излучения длиной волны 10,6 мкм // Радиобиология. – 1990. – № 30. – вып. 4. – С. 512–516.

7. Ушкова И.Н., Усова И.П., Подольцев А.С., Малькова Н.Ю. Морфо-функциональный анализ структурных элементов роговицы глаза при действии CO₂-лазера // Гигиена труда. – 1991. – № 10. – С. 37–39.

Summary

Physiological and hygienic study findings are given. They are used to determine the risks of functional disturbances development in visual organ and in cardiovascular system among powerful infra-red laser assemblers.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА

А.В. Мельцер, А.В. Киселев

*Территориальное управление Роспотребнадзора в городе Санкт-Петербург
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

При реализации законодательства в сфере охраны труда и здоровья работающих особую актуальность приобретают усилия по снижению вредного воздействия производственных факторов на рабочих местах, как за счет влияния на условия формирования экспозиционных, дозовых нагрузок, так и за счет защиты временем воздействия и стажем.

Система мер по предупреждению вредного воздействия на человека факторов среды обитания включает проведение санитарно-эпидемиологических расследований и экспертиз, установление причинно-следственных связей между средой обитания человека и состоянием здоровья на основе социально-гигиенического мониторинга. Важнейшим элементом последнего является метод оценки риска для здоровья [9].

Модели профессионального риска, принятые как на основе стандартов ИСО, так и отечественных моделей, как правило, следуют двум следующим принципам. Априорные оценки риска – предполагают оценку риска по гигиеническим критериям – превышениям ПДК, ПДУ. Апостериорные оценки риска – проводятся по медико-биологическим критериям – индексу профессиональной заболеваемости, заболеваемости с ВУТ.

Разработанный авторами [10] комплексный подход к оценке риска позволяет формировать адекватные прогностические оценки воздействия производственных факторов на состояние здоровья работающих, выражающиеся в величинах вероятности наступления тех или иных неблагоприятных последствий для здоровья. Оценка риска проводится двухэтапно. На первом этапе предлагается проводить, так называемую ориентировочную оценку, которая основана на подходах, использующих базовые (общие) закономерности воздействия факторов производственной среды на здоровье работающих. В основу такой оценки положена класси-

фикация условий труда в соответствии с «Гигиеническими критериями оценки и классификацией условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса», дополненные материалами авторов о вероятностных порогах воздействия, характерных для каждого из классов условий труда.

Второй этап представляет собой группу углубленных методов оценки риска здоровью, уточняющих особенности воздействия вредных веществ, развивающих прогнозирование риска за счет уточнения особенностей воздействия вредных веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны, воздействием производственного шума и вибрации.

«Руководством по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» Р 2.2.1766–03 от 24.06.03 г., установлено, что результатом оценки профессионального риска (ПР) является количественная оценка степени риска ущерба для здоровья работников от действия вредных и опасных факторов рабочей среды и трудовой нагрузки по вероятности нарушений здоровья с учетом их тяжести. Эти данные являются обоснованием для принятия управленческих решений по ограничению риска и оптимизации условий труда работников.

Модели оценки риска здоровью работающих, которые мы применяем, относятся в значительной степени к априорным [4], используют результаты аттестации рабочих мест, результаты исследований вредных производственных факторов и факторов трудового процесса. Достоинством представленной модели расчета является возможность учета значения всех производственных факторов.

Однако, поскольку примененная методика выявляет риск получения общего или профессионального заболевания при определенном стаже работы, мы используем и существующие оценоч-

ные показатели состояния здоровья работающих, т. е. применяем «Гигиенические критерии оценки и классификация условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса», Р 2.2.755–99.

Основой для установления безопасных уровней вредных производственных факторов является концепция пороговости их вредного действия, согласно которой для каждого агента, вызывающего те или иные неблагоприятные эффекты в организме, существуют и могут быть найдены дозы (концентрации), при которых изменения функций организма будут минимальными (пороговыми) [3, 6].

В настоящее время под термином «пороговая» доза (концентрация) чаще всего понимают вероятностный порог, т. е. величина пороговой дозы зависит от уровня вероятности, который необходим для установления порогового эффекта. Чем меньше доза, тем меньше вероятность того, что она вызовет данный эффект. Так, доза, вызывающая эффект с вероятностью 0,95, будет меньше, чем доза, вызывающая тот же эффект с вероятностью 0,99.

При этом порог вредного действия вещества на организм может быть охарактеризован следующими признаками, рассматриваемыми в комплексе:

- изменения статистически значимо ($P < 0,05$) отличаются от параллельного контроля и выходят за пределы физиологических колебаний;

- статистически значимых ($P > 0,05$) изменений по сравнению с параллельным контролем нет, но наблюдаются скрытые нарушения равновесия с внешней средой (сужение возможности адаптации), выявляемые, в частности, при помощи адекватных по силе и направленности действия нагрузочных тестов;

- изменения статистически значимо ($P < 0,05$) отличаются от контроля, находятся в пределах физиологической нормы, но стойко сохраняются.

Если принять во внимание, что при решении задач гигиенического нормирования часто не только находят минимальную дозу, вызывающую с определенной степенью вероятности тот или иной эффект (пороговую дозу), но и устанавливают дозу, которая с необходимой степенью надежности этого эффекта не вызовет (подпороговая доза), мы имеем возможность проводить оценку опасности факторов производственной среды не только по сопоставлению их уровней с нормативами и выявлению возможного неблагоприятного воздействия на здоровье, но и рассчитывать риск такого неблагоприятного действия [6].

При реализации данной методологии используется модель индивидуальных порогов

действия (нормально-вероятностное распределение частоты эффектов), которая с успехом применяется для определения острой токсичности химических веществ. Однако может быть использована и в ряде других случаев.

$$\text{Risk} = (1/(2\pi)) \int_{-\infty}^{0+b*\lg(d)-t/2} **e^{*}dt, \quad (1)$$

где π – число пи (3.14.....); e – основание натурального логарифма; d – воздействующая доза; t – доверительный коэффициент; a и b – эмпирические коэффициенты.

Математическими критериями классификации условий труда являются либо сигмальная оценка (при нормально-вероятностном распределении эффектов воздействия), либо центильная оценка (при использовании непараметрических методов анализа).

Безопасными условиями труда считаются те условия, при которых вероятность развития неблагоприятных эффектов оценивается менее 2% (отклонение более 2 сигм от средней величины).

Пограничные условия имеют вероятность от 2 – 5% до 16–25% (отклонение от 1 до 2 сигм от средней величины);

Критические условия имеют вероятность 16 – 25% и более (отклонение менее 1 сигмы от средней величины).

Таким образом, основываясь на концепции пороговости, нами принято, что значимыми уровнями риска для развития профессионального заболевания являются такие расчетные значения, при которых вероятность развития неблагоприятных эффектов оценивается в пределах более 16–25% при нормально-вероятностном распределении, а значимыми уровнями риска для развития общего заболевания являются такие расчетные значения, при которых вероятность развития неблагоприятных эффектов оценивается в пределах от 2–5% до 16–25% при нормально-вероятностном распределении [10].

Учитывая, что зависимость «доза– время– эффект» представляет собой взаимосвязанную и, в определенных рамках, устойчивую систему, с определенным допущением можно считать, что изменение одной из указанных составляющих этой системы вызывает пропорциональное изменение другой (или других).

К примеру, уменьшение стажевой нагрузки приводит, как правило, к соответствующему уменьшению ожидаемого неблагоприятного эффекта, что используется на практике как «защита стажем».

В г. Санкт-Петербурге указанная методология применена более чем на 20 предприятиях. Критериями отбора предприятий для использования представленной методологии является,

прежде всего, высокий уровень профессиональной заболеваемости, необходимость оценки результатов аттестации рабочих мест, а также выбора приоритетности разработки и внедрения организационно-технических и иных мероприятий, направленных на улучшение условий труда. На основе полученных расчетов установлены стажи работ, при которых достигаются уровни риска, значимые для возникновения как профессиональных, так и общесоматических заболеваний.

Вывод. Методология профессионального риска в медицине труда включает оценку и управление риском на основе стандартов ИСО и отечественных моделей, что позволяет прогнозировать вероятность профзаболеваний и неспецифических заболеваний.

Использование системы оценки профессионального риска позволяет ориентировать работодателя на «опасные» стажи работ в ряде профессий, повышает роль предварительных и периодических медицинских осмотров, позволяет медицинским работникам целенаправленно проводить лечебные и профилактические мероприятия работающим.

Список литературы

1. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 1988. – 415 с.
2. Большаков А.М., Крутько В.Н., Черепов Е.М., Скворцова Е.Л., Власова Л.Н. Обоснование системы показателей социально-гигиенического мониторинга регионального уровня // Гигиена и санитария – 1997 – № 2 – С. 29-32.
3. Буштуева К.А., Случанко И.С. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды. – М.: Медицина, 1979. – 160 с.
4. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность. – М.: Медицина, 2002. – 391 с.
5. Капцов В.А. Гигиеническая концепция оценки и управления риском профессионального заболевания // Гигиена и санитария. – 1993. – № 8. – С. 31–33.
6. Киселев А.В., Фридман К.Б. Оценка риска здоровью. – СПб: «Дейта», 1997. – 103 с.
7. Окружающая среда и здоровье. Подходы к оценке риска /Под ред. Щербо А.П. – СПб, 2002. – 376 с.
8. Окружающая среда. Оценка риска здоровью (мировой опыт) / Под редакцией Авалиани С.Л., Андриановой М.М., Печенниковой Е.В., Пономаревой О.В. – М., 1996. – 159 с.
9. Онищенко Г.Г., Иваненко А.В., Хизгияев В.И., Сафонкина С.Г., Момот Ю.Н. О государственном регулировании в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения // ЗНиСО – 2005. – № 1 – С. 5
10. Щербо А.П., Мельцер А.В., Киселев А.В. Оценка риска воздействия производственных факторов на здоровье работающих. – СПб.: «Терция», 2005. – С 25–31.
11. Stan Roach, Health Risks from Hazardous Substances at Work: Assessment, Evaluation and Control // Pergamon Press: Oxford, 1992. – P. 127–145;
12. U.S. EPA. Framework for Ecological Risk Assessment. // Author – Risk Assessment Forum. Washington, D. C, U.S. EPA Publication. – 1992. – Series EPA/630/R-92/001.

Summary

Theoretical issues and practical implications of risk methodology as applied to occupational health with account for WHO and ISO concepts are discussed. Conceptual models of professional risk communication as well as hazard effective exposure approach and optimization criteria are presented. The usefulness of professional risk methodology for occupational and environmental health with regard to more effective prophylaxis is stressed.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ РАБОТНИЦ ЗАЩИЩЕННОГО ГРУНТА (ТЕПЛИЦ)

Д.Ф. Костючек, В.И. Свидовый, А.Г. Темираев

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Организация медико-профилактической помощи работающим женщинам, подвергающимся воздействию биологических средств защиты растений, является крайне необходимой. До настоящего времени комплексных работ, посвященных изучению репродуктивной функции и систематизированной оценки нарушения здоровья работниц защищенного грунта (теплиц) не проводилось.

Целью исследования явилось изучение влияния факторов производственной среды и трудового процесса на состояние здоровья женщин,

работающих на объектах защищенного грунта. В задачи исследования входило изучение функционального состояния организма женщин в процессе труда в динамике рабочего дня, оценка тяжести и напряженности трудового процесса, анализ течения беременностей, родов и состояние здоровья детей, а также научное обоснование медико-профилактических мероприятий. Базой для проведения комплексных исследований явилось одно из тепличных хозяйств Ленинградской области. Особенностью трудового процесса тепличниц является то, что основная часть тех-

нологических операций – посадка рассады, рыхление земли, прополка, уборка, сортировка и выкатка грунта, выполняются вручную и в положении стоя до 80–90% смены. Нередко тепличницы выполняют работу в вынужденной рабочей позе (наклоны корпуса от 200 до 800 раз, под углом более 30 за рабочую смену, что соответствует классу условий труда 3.3. Кроме того, масса перемещаемых грузов вручную превышает допустимый уровень для женщин более 10 кг, что соответствует классу условий труда 3.3. Хронометраж выполняемых операций показал, что работницы в течение смены выполняют до 20 000 стереотипных движений с преимущественным участием рук и плечевого пояса за смену (класс условий труда 2). В ряде операций тепличницы прилагают большие физические динамические

нагрузки, как общие, так и региональные от 3000 до 25000 кг/м (класс условий труда 2–3.1). Динамические нагрузки в течение сезона колеблются в широких пределах в зависимости от выполняемых операций – посадка, прополка, рыхление, полив, опрыскивание, уборка урожая и т. д., что составляет от 50 до 50000 кг/м общей и от 10 до 30000 кг/м региональной нагрузки (класс условий труда 2–3.1). В теплицах складывается технологически обусловленный микроклимат, с повышенными параметрами температур в летний период (36–42°C), при относительной влажности воздуха 95–100%. Фактическое состояние условий труда обследованных нами тепличниц по показателям тяжести трудового процесса (по хронометражным исследованиям) представлены в таблице.

Таблица

Классы условий труда по показателям тяжести трудового процесса

№ п/п	Показатель тяжести	Фактическая нагрузка	Класс условий труда
1.0	Физическая динамическая нагрузка		
1.1	Региональная	До 3000	2
1.2	Общая	До 25000	3.1
2.0	Масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную	Более 10 кг (до 2 раз в час)	3.2
2.1	Разовая	Более 10 кг	3.2
2.2	Суммарная	До 350	3.1
3.0	Стереотипные рабочие движения		
3.1	При локальной нагрузке	До 20000	2
3.2	При региональной нагрузке	До 28000	3.1
4.0	Статическая нагрузка		
4.1	Одной рукой	До 20000	2
4.2	Двумя руками	До 40000	2
4.3	С участием мышц корпуса	До 60000	2
5.0	Рабочая поза	Вынужденная	3.1
6.0	Вынужденные наклоны корпуса	200–800	3.1
7.0	Перемещение в пространстве	До 4 км	2
	Окончательная оценка тяжести труда		3.3

Из полученных нами данных труд следует, что тепличниц с учетом комбинированного и сочетанного действия факторов производственной среды, можно классифицировать по руководству Р. 2.2.2006-05 – как вредные условия труда (3.2–3.3) по, а по критериям оценки профессионального риска руководство Р. 2.2.1766-03 индекс профзаболевания составляет 0,25–0,49, категория профессионального риска – высокая (высокий риск). В обследованном нами тепличном хозяйстве используются новые перспективные пестицидные препараты: актеллик – органофосфорный инсектицид,

$C_{11}H_{20}N_3O_3PS$; O_1O – диметил, -O- (2-диэтиламино-6-метилпиримидил-4) тиофосфат; фирма Сингента; байлетон – фунгицид, $C_{14}H_{16}ClN_3O_2$; 3,3-диметил-1- (1н-1,2,4-триазол-1-) -1- (4-хлорфенокси) бутанон-2; фирма Байер; акарин – инсектицид (агравертин), природная смесь авермектинов, продуцируемых *Streptomyces avermectilis*, фирма Сингента.

Состояние здоровья и особенности репродуктивной функции были проанализированы у 200 работниц теплиц и 63 женщин контрольной группы (К) (административно-хозяйственный

состав, не связанный с работой в теплицах), при диспансерном обследовании и в гинекологической клинике больницы Петра Великого, а также на плановых профосмотрах и анкетировании. Кроме того, были изучены карты диспансерного наблюдения 120 детей тепличниц и 120 детей контрольной группы. При изучении общей заболеваемости у тепличниц были выявлены высокие показатели по следующим нозологическим формам: болезни органов дыхания (40–54%), системы кровообращения (8–21%), нервной системы и органов чувств (7–14%), нарушения обмена веществ, иммунитета и эндокринной системы (10–14%), мочевыводящих путей (5–9%), костно-мышечной системы (6–12%), болезни кожи и подкожной клетчатки (2–8%), органов пищеварения (6–9%). В структуре гинекологической заболеваемости ведущее место занимают: воспалительные заболевания женской половой сферы (31–39%); нарушения овариально-менструального цикла (24–37%); миома матки и кисты яичников составили 16–24%; фиброаденоматоз молочных желез (5–11%); опущение и выпадение органов малого таза (26%), эрозии шейки матки (22%), бесплодие I и II (20%). Анализ показателей гинекологической заболеваемости с ВУТ за 3 года показал, что они держатся стабильно в течение изучаемого периода, как в случаях, так и днях нетрудоспособности. Динамика этих показателей особенно заметна у работниц с большим профессиональным стажем более 10 лет и возрастом 40 лет и старше ($r = 0,8$). Оценка репродуктивной функции тепличниц выявила высокий уровень осложненного течения беременности, родов, послеродового периода. Согласно полученным данным у 32,6% работниц был ранний токсикоз беременных различной степени тяжести, при 17,9% в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Более 30% работниц во время беременности перенесли тяжелые формы острых респираторных инфекций, в контроле – 19%. Угроза прерывания беременности была у 43,4% работниц, в контрольной группе – 22,6% ($p \leq 0,05$), нередко возникала во второй половине беременности, особенно у работниц со стажем 10 и более лет. У 57,7% беременных отмечалась железодефицитная анемия различной степени тяжести, особенно высокий уровень её был у тепличниц со стажем 5–10 и более лет (63,8%). Заболевания мочевыводящих путей при беременности выявлены у 27,4% тепличниц, чаще болели работницы с небольшим рабочим стажем до 5 лет (37,6%). Во второй половине беременности наблюдались отеки беременных (44,8%), артериальная гипертензия (38%), нефропатия (43,2%), а также их сочетанные формы. Изучение течения родов у женщин-тепличниц показало, что у работниц в большей степени осложнялись преждевременным излитием

околоплодных вод (26,2%), первичной и вторичной слабостью (32,3%), кровотечениями в послеродовом периоде (28,3%). Родовозбуждение по различным показаниям проводилось в 16,8% случаев у женщин-работниц и в 7,4% (К). Ручное отделение плаценты наблюдалось в 22,0% случаев и 10,6% (К).

Изучение состояния и физического развития новорожденных показало, что дети, родившиеся от женщин-тепличниц, особенно с большим профессиональным стажем (10 лет) в 4 раза чаще имели гипотрофию (8,5%), К – 1,7% и гипоксию новорожденных – у 14%, в К – у 4,8%. В структуре заболеваемости новорожденных от матерей женщин-тепличниц ведущим является наличие инфекций новорожденных (11,8%), недоношенность и гипотрофия (8,6%), родовые травмы (4,8%), большой уровень стигматизации (3,5%), гидроцефалия (1,6%), повышение внутричерепного давления (3,7%). Эти дети тяжелее переносят период новорожденности, у них отмечается большая потеря массы тела, дольше держится желтушное окрашивание кожных покровов (3–4 недели). Таким образом, у женщин тепличного хозяйства выявлено не только более тяжелое течение беременности и родов, но и новорожденные значительно отставали в физическом развитии. Все это свидетельствует, что производственно-профессиональные факторы в значительной мере оказывают неблагоприятное влияние как на течение беременности, родов, так и на развитие плода и последующее здоровье новорожденного.

Учитывая вышеизложенное, мы провели экспериментальное исследование по изучению возможного специфического (эмбриотропного) действия пестицидных препаратов (актеллик, байлетон, акарин) на репродуктивную функцию беременных крыс с массой тела 220 – 260,0. Изучение эмбрионального материала, полученного от беременных крыс после воздействия пестицидного препарата «актеллик», свидетельствует о том, что он обладает слабым эмбриотоксическим эффектом. Общая эмбриональная смертность под воздействием данного препарата колебалась в пределах 12–19%, при 8–12% в К. Отмечается уменьшение численности помёта на 1 самку, в среднем на 8–19%. Доимплантационная гибель плодов отмечалась в 6–11% (при 5–8% в К), а постимплантационная гибель эмбрионов колебалась в пределах 5–9% (при 3,5–5,9% в К). Выявлено снижение массы плодов (4,5–5,2 г. при 6,1–7,2 г. в К). Другие показатели, характеризующие эмбриональное развитие, колебались в пределах показателей контрольной группы животных (0,9–1,5%). Под влиянием препарата «байлетон» в 6–18% случаев выявлено уменьшение численности помёта на 1 самку. Доимплантационная гибель эмбрионов отмечалась в пределах 7,2–11,4%

при 5–8% в К. Пост-имплантационная гибель наблюдалась в пределах 3,5–6,7% при 3,5–5,9% в К. Суммарный эмбриотоксический эффект составил порядка 11,6–16,8% при 8–12% в К. Отмечено снижение массы плодов в среднем 5,1–5,4 г при 6,1–7,2 в К, а также снижение массы плаценты 0,74–0,78 г при 0,80–0,82 в К. Другие показатели эмбрионального развития не отличались от показателей, полученных от беременных самок контрольной серии. Изучение эмбрионального материала, полученного от беременных крыс, получавших пестицидный препарат «акарин» в течение беременности, показало, что общая эмбриональная смертность эмбрионов колебалась в пределах 12–13% при 8–12% в К. Доимплантационная гибель плодов составляла 6,8–10,2% при 5–8% в К. Масса плодов и масса плаценты статистически достоверно не отличалась от контроля.

Влияние изучаемых пестицидов проводили на куриных эмбрионах при однократном введении в хорионалантаоисную полость их во взвеси со стерильным физиологическим раствором. При этом характерной особенностью изучаемых пестицидных препаратов выявилась способность вызывать у куриных эмбрионов аномалию органов пищеварения, черепа и головного мозга.

Таким образом, вредные факторы производства физической, химической природы, тяжесть труда на фоне значительного нервно-эмоционального напряжения оказывают влияние

на состояние здоровья и репродуктивную функцию тепличниц, физиологическое течение беременности и возникновение различных форм осложнений в родах и здоровье новорожденных.

Труд тепличниц требует особого подхода при разработке медико-профилактических мероприятий, способствующих сохранению здоровья женщин, направленных на уменьшение влияния вредных факторов.

Список литературы

1. Агаджанян П.А., Кулаков В.И., Зангиева Т.Д. и др. Экологические факторы и репродуктивная функция // Экология человека. – 1994. – № 1. – С. 94–105.
2. Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградов Г.Г. Влияние экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщин // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 1996. – № 2. – С. 13–16.
3. Сивочалова О.В., Денисов Э.И. и др. Гигиеническая оценка вредных производственных факторов и производственных процессов, опасных для репродуктивного здоровья человека: Методические рекомендации, утв. Департаментом ГСЭН МЗ РФ. – СПб, 2002. – 16 с.

Summary

Course of pregnancy and labors of working women of greenhouses, and also condition of babies are investigated. High frequency of a gynecologic pathology, complications of pregnancy and labors are revealed. It was fixed, unhealtht factors of works, chemical nature factors, and also difficulty of work influence to health and reproduction function of greenhousers, physiological course of pregnancy and difference complications of labour and baby health.



НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

НОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ФИЗИОЛОГИИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

В.В. Игнатьев, А.К. Иорданишвили, А. М. Ковалевский, П.П. Рымкевич

Санкт-Петербургский государственный университет сервиса и экономики

Известно, что живые клетки *in vitro* под действием внешнего электрического поля перемещаются в сторону положительного электрода. На основании этого А.Л. Чижевским была принята попытка рассчитать электрический заряд эритроцита и высказана гипотеза о том, что потоки движущихся эритроцитов представляют собой конвекционные электрические токи [1].

Другой гипотезой А.Л. Чижевского, которая была положена в основу наших исследований, являлось то, что безъядерные эритроциты человека (и млекопитающих) при физиологических значениях гематокрита должны быть (по крайней мере, в артериях) организованы в радиально – кольцевые системы. Организованные в радиально – кольцевые системы эритроциты двигаются поступательно по артерии узкой стороной вперед и, кроме того, вращаются, вследствие обязательного существования разности скоростей между слоями движущейся плазмы крови (вязкой жидкости) на макроскопических расстояниях от стенки сосуда (диаметр эритроцита около 7 – 10 мкм.).

Коллективом авторов [4, 5] установлено явление возникновения нескомпенсированного отрицательного электрического заряда у эритроцитов, движущихся относительно эндотелия кровеносных сосудов, заключающееся в том, что часть внешних, относительно эритроцитов положительно заряженных, ионов плазмы крови переносятся посредством активного транспорта через эндотелиальные клетки в интерстициальную жидкость, неподвижную относительно движущейся крови.

Доказательством этого эффекта явились совпадения выводов теоретических исследова-

ний с результатами экспериментов по откликам на воздействие внешнего электромагнитного поля как самих движущихся эритроцитов *in vivo*, так и кровеносных сосудов, наполненных движущейся кровью.

Так как эритроциты приобретают нескомпенсированный отрицательный заряд, то потоки крови, движущиеся по сосудам, становятся конвекционными электрическими токами. Эти токи создают собственные электромагнитные поля, которые взаимодействуют с внешними постоянными и переменными магнитными (электромагнитными) полями. В опытах использовались методы прижизненной телевизионной микроскопии пародонта человека и лабораторных животных – кроликов. Под действием постоянного и импульсного низкочастотного электромагнитных полей, создаваемых с помощью специальных приспособлений, помещенных на тубус контактного микроскопа, наблюдали перемещение капиллярных петлей с движущейся по ним кровью. Так, петля диаметром 60 мкм под действием импульсного магнитного поля индукцией $B = 1$ мТл отклонялась в среднем на $9 \pm 0,4$ мкм, в то время как при $B = 1,75$ мТл она отклонялась на $10,25 \pm 0,3$ мкм. Петля же диаметром 85 мкм в поле индукцией $B = 1$ мТл отклонялась, в среднем, на $15,6 \pm 0,3$ мкм. Действие постоянного магнитного поля на микрососуды пародонта состояло в формировании в них ассоциатов эритроцитов. При наблюдении за движущейся кровью это выражалось в появлении в сосудах областей усиленной и ослабленной «оптической плотности». Описанный эффект был характерен для сравнительно крупных сосудов – арте-

риол или венул со средним диаметром около 30 – 40 мкм. При отключении внешнего магнитного поля ассоциаты движущейся крови в этих сосудах синхронно исчезали. При действии постоянного электрического поля было отмечено изменение скорости движения эритроцитов в капиллярах в зависимости от его величины и полярности. При подключении контактного объектива, металлические части которого служили электродом, к отрицательному полюсу источника постоянного электрического поля (на дистальном – бедренном электроде «+»), происходило замедление кровотока, причем с увеличением прикладываемой разности потенциалов кровотока в наблюдаемых капиллярах замедлялся сильнее, а при плотности электрического тока $j = 22,3 - 31,3 \text{ мкА/см}^2$ наблюдалась инверсия направления движения эритроцитов в них, то есть кровь текла вспять. Вместе с этим увеличивался диаметр «питающих» их артериол. Замена полярности напряжения на противоположную («+» на контактном объективе, «-» на дистальном электроде) с увеличением разности потенциалов вела к полной остановке кровотока в наблюдаемых капиллярах, а при $j = 80 - 100 \text{ мкА/см}^2$ в пародонте кроликов хорошо были видны отдельные, вышедшие за пределы капиллярной стенки, эритроциты. Полученные данные указывают на то, что кровь, движущаяся по сосудам, является конвекционным электрическим током.

Взаимодействие с внешним электромагнитным полем, с одной стороны, вызывает механическое перемещение сосудов мягких тканей вместе с потоком крови, ориентируя их по вектору внешнего поля. В результате этих воздействий создаются механические напряжения в тканях, которые могут приводить к нарушениям их функционирования.

Важно отметить, что сосуды, не ориентированные по вектору внешнего поля в силу анатомического строения, обедняются кровью.

С другой стороны, вращающийся эритроцит, обладая нескомпенсированным отрицательным электрическим зарядом, приобретает собственный магнитный момент, совпадающий с осью вращения эритроцита. Воздействие внешнего магнитного поля, не совпадающего по направлению с собственным магнитным моментом эритроцита, приводит к повороту оси вращения движущегося в потоке крови эритроцита в сторону вектора действующего внешнего магнитного поля, стремясь уменьшить угол между ними (векторами внешнего магнитного поля и собственного магнитного момента эритроцита). Вследствие этого, лобовое сопротивление разворачивающегося эритроцита в потоке крови увеличивается, а скорость перемещения его уменьшается. Таким образом, увеличивается нагрузка на сердечно-сосудистую систему организма.

Вследствие наличия собственного магнитного момента эритроцита возможно резонансное взаимодействие с внешними электромагнитными полями, приводящее к увеличению амплитуды собственных колебаний эритроцита в потоке крови, что также ведет к увеличению лобового сопротивления эритроцита в потоке крови и возрастанию нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Установленное явление позволяет объяснить механизмы развития некоторых патологических состояний и пути их коррекции.

Так, можно объяснить благоприятное воздействие на организм со стороны определенным образом располагаемых на верхних и нижних конечностях человека постоянных магнитов («магнитного браслета»). Силовые линии магнитного поля, создаваемые «браслетом», лежат, в основном, в одной плоскости с собственными магнитными моментами эритроцитов, организованных в радиально-кольцевые системы. Угловые колебания эритроцитов выводят их магнитные моменты из этой плоскости, а магнитное поле «браслета» противодействует этим колебаниям, уменьшая их амплитуду. Таким образом, может уменьшаться лобовое сопротивление эритроцитов в потоке крови, и, соответственно, снижаться нагрузка на сердечно-сосудистую систему организма.

Теоретически обосновано и экспериментально доказано неизвестное ранее явление ротационного массопереноса компонентов плазмы крови и их неспецифической сорбции в движущихся по магистральным сосудам безядерных эритроцитах, заключающееся в том, что при поступательно-вращательном движении (с устойчивой осью вращения) эритроцитов возникает вынужденная диффузия компонентов плазмы крови через них. Благодаря этому эритроциты накапливают твердые коллоидные частицы, крупные из которых (диаметром больше диаметра пор) оседают на их поверхности вблизи оси вращения, а мелкодисперсные частицы проникают внутрь и сорбируются во всем объеме эритроцита, преимущественно на внутренней поверхности, максимально удаленной от оси вращения.

Доказательство справедливости явления неспецифической сорбции коллоидных частиц движущимися по магистральным сосудам эритроцитами получено экспериментально.

В первой серии опытов с помощью телевизионной микроскопии измеряли величину реакции эритроцитов кролика *in vitro* на действие неоднородного постоянного магнитного поля до и после введения животному внутривенно «магнитной жидкости». Дисперсионные частицы «магнитной жидкости» состоят из окисно-закисного железа и обладают выраженными ферромагнитными свойствами. Для предотвра-

ния агрегации в растворе электролита они покрыты поверхностно-активными веществами (ПАВ).

Наибольший размер частицы вместе с ПАВ составляет величину около 10 нм. Исходная концентрация частиц «магнитной жидкости» в коллоидном растворе была равна $2,79 \cdot 10^{18} \text{ л}^{-1}$. После разведения ее физиологическим раствором в пропорции 1:3 жидкость вводилась в бедренную вену животного, которому проводили венесекцию с катетеризацией вены по стандартной методике.

Измерение величины взаимодействия нагруженных окислами железа эритроцитов с постоянным магнитным полем проводилось в специально сконструированной камере, позволяющей создавать однородное в горизонтальной и неоднородное в вертикальной плоскостях (по отношению к препарату) изменяемое магнитное поле. Максимальная величина магнитной индукции (97,5 мТл) создавалось в камере на расстоянии 7 мм выше препарата. После взятия порции крови у лабораторного животного, подвергнувшегося введению «магнитной жидкости», ее разбавляли 0,9% изотоническим раствором хлорида натрия и помещали в камеру.

До введения «магнитной жидкости» реакция эритроцитов на воздействие постоянного магнитного поля отсутствовала. Через два часа после введения животному этой жидкости наблюдалось отчетливо выраженное смещение эритроцитов в вертикальной плоскости, а максимум смещения (12–18 мкм) вверх отмечался спустя 3 часа после введения «магнитной жидкости».

Во второй серии опытов в ушную вену кроликов вводился коллоидный раствор фосфата свинца (стабилизированный 1,5% агаром) в количестве 1 мл. Через 3 часа из ушной вены забирали 2 мл крови, центрифугировали ее и полученную стабилизированную гепарином массу готовили для электронной микроскопии. Для увеличения контрастности препаратов применяли уранил-ацетат. Просмотр срезов проводили на трансмиссионном электронном микроскопе – JEM-100CX. На полученных электронных микрофотографиях эритроцитов кролика хорошо видны внутриклеточные включения, имеющие столь высокую электронную плотность, что могут принадлежать только солям тяжелых металлов.

Таким образом, и подъем, нагруженных частицами «магнитной жидкости» эритроцитов *in vitro* в неоднородном магнитном поле, и полученные результаты электронной микроскопии свидетельствуют в пользу существования эффекта неспецифической сорбции коллоидных компонентов плазмы крови вращающимися эритроцитами.

Вращательное движение эритроцита неизбежно сопряжено с возникновением в нем поля

сил инерции – поля ротационных сил. Известно [2, 3], что сила инерции, действующая на элемент объема эритроцита, прямо пропорциональна его массе, квадрату угловой скорости вращения и расстоянию элемента объема от оси вращения эритроцита. Нетрудно видеть, что на элементы объема эритроцита, максимально удаленные от оси его вращения, действует максимальная по величине сила инерции. В области элементов объема эритроцита вблизи оси вращения величина силы инерции стремится к нулю. Так как плазма крови, как жидкость, неразрывна, то такое поле сил инерции приводит к всасыванию ее в приосевой области эритроцита и выбросу жидкости через участки плазмолеммы, максимально удаленные от оси вращения эритроцита. Плазма крови является сложной коллоидной системой, дисперсной средой которой является вода, а дисперсионная фаза состоит из различных молекул и молекулярных комплексов (белков, жиров, полисахаридов и т. д.).

Иначе, через объем вращающегося эритроцита проходит дисперсная среда – вода. Крупные коллоидные частицы, размер которых больше диаметра пор плазмолеммы эритроцита, оседают на его внешней поверхности вблизи оси вращения, а более мелкие коллоидные частицы проникают внутрь эритроцита и сорбируются его структурами, стремясь к внутренней стороне его плазмолеммы, максимально удаленной от оси вращения эритроцита, что подтверждено данными электронной микроскопии.

Научное значение исследования состоит в установлении факта, что функция неспецифической сорбции компонентов плазмы крови является одной из основных функций эритроцита наряду с газотранспортной. Таким образом, появление в плазме крови коллоидных частиц в количестве, превышающем норму, может приводить к угнетению газотранспортной функции эритроцитов.

Установлено, что мелкие твердые коллоидные частицы, проникающие внутрь эритроцитов и крупные твердые коллоидные частицы (например, холестерина и насыщенных жирных кислот), оседающие на мембранах эритроцитов снаружи, увеличивают жесткость эритроцитов. Это требует значительного увеличения затрат энергии организма на их деформацию для проникновения в мелкие капилляры и может приводить к ишемии тканей, имеющих мелкое капиллярное русло. В частности, это может иметь значение в патогенезе заболеваний пародонта – пародонтоза и пародонтита – (известно, что диаметр эритроцитов составляет от 5 до 12 мкм, а средний диаметр капилляров тканей пародонта – 5–7 мкм).

Целесообразно продолжение исследований в плане изучения значения неспецифической сорбции эритроцитами коллоидных компонен-

тов плазмы крови в патогенезе атеросклероза кровеносных сосудов, ишемической болезни сердца и других заболеваний.

На основании результатов исследования можно приблизительно оценить время, которое в среднем требуется всему множеству циркулирующих эритроцитов организма (в норме количество эритроцитов у мужчин $4,5-5,5 \cdot 10^{12}$ /л, у женщин $3,5-4,5 \cdot 10^{12}$ /л) для совершения ротационного массопереноса через них всей воды, содержащейся в цельной крови.

Количество воды, проходящей через эритроцит, при угловой скорости вращения эритроцита, достигающей (по А.Л. Чижевскому) 120–1800 рад/с., равно приблизительно $0,3 \cdot 10^{-34}$ м³/с., тогда, через все эритроциты крови человека в норме каждую секунду проходит около 10^{-21} м³ воды. (В расчетах использованы уравнения, полученные нами при математическом моделировании физических процессов вынужденной диффузии компонентов плазмы крови через безъядерный эритроцит).

То есть всему множеству эритроцитов человека для пропускания через себя воды, содержащейся в цельной крови, потребуется около ста суток. Полученная оценка практически совпадает с ранее известной величиной среднего срока жизни эритроцита здорового человека (120 дней), что указывает на определенное физиологическое значение обнаруженного эффекта.

На основании полученных результатов разработана методика экспресс-диагностики выраженности сорбционной насыщенности безъядерных эритроцитов человека вследствие экзогенной или эндогенной коллоидной нагрузки на систему гемодинамики организма. Экспресс-диагностика проводится путем количественной и качественной оценки изменения формы эритроцитов в изотонической среде.

Проведенные исследования вскрывают ряд неизвестных ранее механизмов функционирования эритроцитов в потоках движущейся крови. Они, прежде всего, указывают на неотделимость друг от друга электрических и механических процессов, имеющих место в движущейся *in situ* крови. Пренебрежение одним из них ведет к серьезным теоретическим заблуждениям, вызывающим трудности и ошибки в решении ряда насущных практических задач современной биологии и медицины.

Исследования реологических свойств крови в настоящее время проводятся в основном *in vitro* без учета ее электрофизических свойств и времени, прошедшего с момента ее взятия. Однако вполне очевидно, что при извлечении крови в «пробирку» теряется воздействие на нее эндотелия кровеносных сосудов, который, как выяснилось, сильно влияет на электрогенные свойства крови. Кроме того, с течением времени, *in vitro* внутренний заряд эритроцитов уменьшается вследствие невосполнимого расхода клетками своих энергоресурсов.

Список литературы

1. Чижевский А.Л. Структурный анализ движущейся крови. – М.: «АН СССР». – 1959. – 474 с.
2. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: «Медицина». 1984. – 429 с.
3. Роботов Ю.Н. Механика деформированного твердого тела. – М.: «Наука». – 1983. – 711 с.
4. Игнатъев В.В., Рымкевич П.П., Кидалов В.Н., Самойлов В.О. Массоперенос компонентов плазмы крови через плазмолемму эритроцитов в поле ротационных сил // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82., № 5–6. – С. 72 – 78.
5. Игнатъев В.В., Кидалов В.Н., Самойлов В.О., Суббота А.Г., Суховецкая Н.Б., Сясин Е.И. Реакция эритроцитов движущейся крови млекопитающих на действие постоянных и импульсных электромагнитных полей низкочастотного диапазона // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81., № 12. – С. 115 – 120.

Summary

The article is a short view of the original vital investigations of human and mammal blood's electrophysical characteristics.

As a result of the investigations it became possible to expand A.L. Chizhevskiy's notion about the structure and functions of human and mammal nucleusless erythrocytes.

It was proved that the erythrocytes acquire an uncompensated electric charge while running in blood vessels and interacting with their endothelium, so erythrocytes' flow in the human body is a convectional electric current. The current generate electromagnetic fields and interact with external fields according to the electrodynamics' laws.

Authors also showed that human erythrocytes filter endogen and exogen colloidal particles from blood plasma, taking part in the ecological cleaning of the organism.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ КИНЕЗОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КУПИРОВАНИЯ 1–2 КЛИНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВОВ ПАРОКСИЗМОВ МЕРЦАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, РАЗВИВШИХСЯ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИСТУПА АРИТМИИ

А.И. Олесин, О.Н. Просяникова, З.Ю. Смолин, А.В. Шабров

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

В международных рекомендациях 2004 г. по лечению мерцательной аритмии отмечается, что использование дифференцированной противорецидивной антиаритмической терапии (ААТ) показано при развитии 1–2 клинических рецидивов аритмии, в том числе у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), после первого пароксизма мерцания предсердий (МП) [1]. В последние годы предложен метод модулированной кинезотерапии (МК), позволяющий корригировать дисфункцию левого желудочка, вегетативный дисбаланс и уменьшающий частоту желудочковой экстрасистолы [2]. Однако использование МК у больных ИБС после купирования 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП, развившихся после первого приступа аритмии, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Цель исследования – изучение состояния функции синусового узла, вариабельности ритма сердца при использовании МК у больных ИБС после купирования первого приступа МП.

Материал и методы. Наблюдались 208 больных с впервые возникшими, электрокардиографически (ЭКГ) документированными, пароксизмами МП в возрасте от 43 до 75 лет (в среднем $55,4 \pm 3,1$ года). Критерием включения явились больные ИБС с 1–2 клиническими рецидивами пароксизмов МП, развившимися в течение 3 месяцев после первого приступа аритмии. У 154 (74,04%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 192 (92,31%) – ИБС: стенокардия II–III функционального класса, у 75 (36,06%) – инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Диагноз гипертонической болезни и ИБС основывался на критериях ВОЗ. Контрольную группу составили 58 пациента с гипертонической болезнью и (или) ИБС без нарушений сердечного ритма (НСР) в возрасте от 40 до 55 лет (в среднем $46,1 \pm 2,1$ года).

Всем больным, помимо общеклинического обследования, после купирования первого пароксизма МП проводили исследование и расчет гемодинамических показателей, таких как фракция выброса левого желудочка (ФВлж), конечный диастолический объем левого предсердия (КДОлп), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) центральной и внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографа SIM-5000 по общепринятой методике

[3]. Для оценки состояния вегетативной регуляции хронотропной функции сердца всем больным применялся анализ колебаний частоты желудочковых сокращений по данным 5-минутных записей ЭКГ с расчетом в мс среднеквадратичного отклонения (SDNN), спектральной плотности мощности (в мс^2) по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF), низких частот (LF), высоких частот (HF) и их соотношения (LF/HF) [4].

После купирования первого пароксизма МП всем больным проводилась базисная антиангинальная и гипотензивная терапия, включающая нитраты пролонгированного действия, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл (эднит, ренитек, и т. д.) и т. д. Всем больным после купирования 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП проводилось тестирование противоаритмических средств с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭКС) по ранее описанному протоколу [5]. Исследование включало определение времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), корригированного ВВФСУ (КВВФСУ), времени синоатриального проведения (ВСАП), точки Венкебаха, рефрактерного периода атриовентрикулярного узла, ишемии миокарда, порога индуцирования аритмии (ПИА) по общепринятым методикам.

Все больные были рандомизированы на две группы. В I группу вошло 73 (35,10%) больных, которым проводилась МК, во II было включено 135 (64,90%) больных, которым выбор противорецидивной ААТ проводился путем тестирования противоаритмических средств с помощью ЧПЭКС [5]. Всем больным I группы дополнительно к базисной терапии проводилась МК по методу Я.В. Голуба [2] в модификации А.И. Олесина и соавт. [6]. Эффективность МК оценивалась по результатам ЧПЭКС по тем же критериям, как при тестировании противоаритмических средств [5]. В тех случаях, когда МК была неэффективна, проводилась дифференцированная противорецидивная ААТ. В дальнейшем эти больные были включены во II группу.

Все исследования проводились после купирования 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП после первого приступа аритмии и че-

рез 1,5–3,5 года после подбора эффективной противорецидивной терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ЭВМ PC/AT Pentium IV 1200.

Результаты исследования и их обсуждение. У 65 (89,04%) больных I группы после проведения МК наблюдался положительный эффект: у 27 (41,54%) из них аритмия не индуцировалась при использовании ЧПЭКС у 8 (10,96%) больных этой группы МК по результатам ЧПЭКС была неэффективна (эти пациенты были включены во II группу), а у остальных – ПИА увеличился в среднем в 3 раза в сравнении с исходными величинами. В результате тестирования противоаритмических средств с помощью ЧПЭКС у 4 (50,00%) из этих 8 пациентов наиболее эффективным оказался соталол, у остальных – кордарон. У 26 (19,26%) больных II группы при тестировании противоаритмических средств с помощью ЧПЭКС наиболее эффективным оказался атенолол, у 15 (11,11%) – метопролол, у 17 (12,59%) – дилтиазем-ретард (алтиазем РР), у 5 (3,70%) – пропafenон, у 24 (17,78%) – соталол, у остальных – кордарон.

Все больные II группы, включая 8 больных из I группы, по частоте развития клинических рецидивов пароксизмов МП и характеру противорецидивной ААТ после купирования 1–2 клинических рецидивов МП, согласно международным рекомендациям АСС/АНА [1] по противорецидивному лечению МП, были разделены на две подгруппы. Во IIa подгруппу было включено 58 (40,56%) больных, у которых было менее одного клинического рецидива пароксизмов МП на протяжении 3 и более месяцев при назначении бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов (что соответствует IIb подклассу), во IIб подгруппу (включая 8 больных из I группы) вошло 85 (59,44%) больных с менее чем одним рецидивом аритмии в течение 3 и более месяцев при назначении блокаторов натриевых и (или) калиевых каналов (что соответствует IIв подклассу).

Достоверного различия по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, частоте ранее перенесенного ИМ у больных I, IIa и IIб подгруппы как между собой, так и в сравнении с контрольной группой выявлено не было.

Частота клинических рецидивов у больных I, IIa и IIб подгруппы составила в среднем 2 ± 1 , 3 ± 1 и 1 ± 1 пароксизма в год соответственно ($p > 0,05$), что, согласно международным рекомендациям АСС/АНА [1], расценивается как положительный ААТ. Продолжительность положительного клинического эффекта у больных I, IIa и IIб подгруппы составила 1,6–3,5 года (в среднем $2,4 \pm 0,2$ года), 1,5–3,8 года (в среднем $2,7 \pm 0,2$ года) ($p > 0,05$, $r = 0,89$) и 3,5–7,2 года (в среднем $5,3 \pm 0,3$ года) соответственно ($p < 0,001$).

Состояние гемодинамики, функции синусового узла, вегетативной нервной системы у больных I, IIa и IIб подгруппы после 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП после первого приступа аритмии и через 1,5–3,5 года после проведения дифференцированной терапии представлено в таблице № 1. Как видно из таблицы, у всех больных I, IIa и IIб подгруппы отмечалось достоверное увеличение значений КДОлп, преобладал регидный тип (преимущественное нарушение расслабления) ДДЛЖ в сравнении с контрольной группой, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей у больных I группы и IIa подгруппы между собой, а также значений КВВФСУ, ВСАП, ФВлж у больных IIб подгруппы в сравнении с больными ИБС без НСР не наблюдалось. Следует отметить, что у всех больных IIб подгруппы наблюдалось достоверное уменьшение значений ПИА в сравнении с больными I группы, IIa подгруппы, а также достоверное снижение величин SDNN, TP, VLF, LF, HF и достоверное увеличение соотношения LF/HF в сравнении с больными I, контрольной группы и IIa подгруппы.

У больных I и в большей степени – IIa и IIб подгруппы значения ПИА коррелировали с такими независимыми предикторами трансформации пароксизмов МП в хроническую форму, как дилатация левого предсердия ($r = 0,88$), большая продолжительность тахикардии ($r = 0,78$), фиброз и кальциноз митрального, аортального клапанов ($r = 0,84$), снижение ФВлж ($r = 0,72$), ухудшение спектра трансмитрального потока ($r = 0,92$), а также достоверное снижение величин ПИА у больных IIб подгруппы в сравнении с I коррелировали с достоверно меньшими значениями SDNN, TP, VLF, LF, HF и их соотношением – LF/HF, составившие $r = 0,72$, $r = 0,82$, $r = 0,76$, $r = 0,84$, $r = 0,53$, $r = 0,83$ соответственно.

Через 1,5–3,5 года у всех больных I, IIa подгруппы значения ДДЛЖ нормализовались, а также у больных I группы наблюдалось достоверное увеличение ФВлж, SDNN, TP, VLF, LF, HF и достоверное уменьшения соотношения LF/HF, КДОлп в сравнении с исходными величинами, однако значения последнего показателя не достигали величин контрольной группы. У больных I группы была выявлена отрицательная корреляция между уменьшением значений КДОлп и увеличением SDNN ($r = -0,76$), TP ($r = -0,84$), VLF ($r = -0,68$), LF ($r = -0,72$), HF ($r = -0,88$), а также и снижением соотношения LF/HF ($r = -0,92$). У больных IIб подгруппы значения ДДЛЖ уменьшились, но не достигали соответствующих величин контрольной группы, а также у больных IIa и IIб подгрупп отмечалось достоверное увеличение значений КВВФСУ, ВСАП, КДОлп и достоверное

Таблица 1

Состояние гемодинамики, функции синусового узла, вегетативной нервной системы у больных I, IIa и IIб подгруппы после 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП после первого приступа аритмии (А) и через 1,5–3,5 года после проведения дифференцированной терапии (Б) (M ± m)

Группы Больных	Контрольная группа	I группа n = 65		IIa подгруппа n = 58		IIб подгруппа n = 83	
Показатели	n = 58	A	B	A	B	A	B
КВВФСУ, мс	420 ± 31	462 ± 30	446 ± 28	440 ± 29	490 ± 28	458 ± 33	520 ± 29 ^{*0Δ}
ВСАП, мс	117 ± 15	136 ± 21	132 ± 18	132 ± 20	210 ± 18 ^{*0Δ}	142 ± 27	270 ± 26 ^{*0Δ}
ПИА, имп/с	—	418 ± 14	1278 ± 32 ^Δ	438 ± 16	1126 ± 22 ^Δ	336 ± 12 ⁰	1057 ± 27 ^{*0Δ}
ФВлж, %	58,48 ± 0,75	57,67 ± 0,82	60,39 ± 0,83 ^Δ	58,45 ± 0,83	57,47 ± 0,81	56,86 ± 0,81	57,21 ± 0,78 ⁰
Е/А	1,25 ± 0,03	0,88 ± 0,03 [*]	1,21 ± 0,03 ^Δ	0,89 ± 0,02 [*]	1,10 ± 0,03 ^{*Δ}	0,86 ± 0,02 [*]	1,02 ± 0,02 ^{*0Δ}
КДОлп, мл/м ²	21,48 ± 0,96	31,12 ± 1,03 [*]	24,32 ± 0,98 ^{*Δ}	30,86 ± 1,05 [*]	34,48 ± 1,08 ^{*Δ}	32,24 ± 1,26 [*]	36,31 ± 1,15 ^{*0Δ}
SDNN, мс	26 ± 2	27 ± 2	71 ± 6 ^{*Δ}	26 ± 2	18 ± 1 ^{*Δ}	21 ± 1 ^{*0}	16 ± 1 ^{*0Δ}
VLF, мс ²	389 ± 53	334 ± 18	1333 ± 46 ^{*Δ}	348 ± 21	106 ± 11 ^{*Δ}	216 ± 22 ^{*0}	94 ± 10 ^{*0Δ}
LF, мс ²	277 ± 36	282 ± 19	873 ± 21 ^{*Δ}	267 ± 22	73 ± 9 ^{*Δ}	121 ± 9 ^{*0}	41 ± 5 ^{*0Δ}
HF, мс ²	94 ± 12	82 ± 9	975 ± 25 ^{*Δ}	92 ± 8	75 ± 5 ^{*Δ}	22 ± 3 ^{*0}	43 ± 5 ^{*0Δ}
LF/HF	2,95 ± 0,21	3,44 ± 0,24	0,90 ± 0,19 ^{*Δ}	2,90 ± 0,21	0,97 ± 0,19 ^{*Δ}	5,50 ± 0,26 ^{*0}	0,91 ± 0,08 ^{*Δ}

Примечание. * – достоверное различие показателей в сравнении с контрольной группой, ° – I группой, Δ – в сравнении с исходными данными (при p < 0,05); прочерк – показатели не регистрировались.

уменьшения значений SDNN, TP, VLF, LF, HF, соотношения LF/HF в сравнении с исходными величинами. У больных этой группы была выявлена отрицательная корреляция между увеличением значений КДОлп и уменьшением SDNN ($r = -0,62$), TP ($r = -0,71$), VLF ($r = -0,82$), LF ($r = -0,79$), HF ($r = -0,83$), а также между ПИА и уменьшением соотношения LF/HF ($r = -0,87$).

Выводы.

1. При использовании МК у больных ИБС после купирования 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП после первого приступа аритмии наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка достоверное увеличение ФВлж и уменьшение КДОлп в сравнении с исходными данными, однако значения последнего показателя не достигали соответствующих величин в сравнении с больными ИБС без НСР.

2. У больных ИБС после купирования 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП после первого приступа аритмии при приеме всех противоаритмических средств наблюдается достоверное снижение, а при проведении МК – увеличение мощности ВРС со снижением симпатических влияний на сердце в сравнении с исходными данными.

3. Продолжительность положительного клинического эффекта у больных ИБС после купирования 1–2 клинических рецидивов пароксизмов МП после купирования первого приступа аритмии, получавших МК, составила 1,6–3,5 года, что сопоставимо с эффективностью противорецидивной терапии препаратами II или IV классов и в среднем в два раза меньше в сравнении с пациентами, получавших препараты III класса.

Список литературы

1. McNamara R. L., Brass L.M., Drozda J.P. Jr. et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 6. – P. 3223–3243.
2. Голуб Я.В. Физиологические механизмы влияния модулированной кинезотерапии на физиологическое состояние системы кровообращения // *Физиология человека*. – 2002. – Т. 28, № 6. – С. 119–126.
3. Feigenbaum H. Echocardiography. – 5th Ed. Philadelphia, Lea and Fibiger, 1994. – 695 p.
4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043 – 1065.
5. Олесин А.И., Шабров А.В., Разумова Т.В., Александров В.С. Использование различных режимов кардиостимуляции для выбора противорецидивной терапии пароксизмов мерцания и трепетания предсердий у больных ишемической болезнью. // *Кардиология*. – 2002. – № 4. – С. 37–41.
6. Олесин А.И., Шабров А.В., Голуб Я.В., Уон Л.С., Щеглова Е.А. Способ предупреждения развития пароксизмов мерцания и трепетания предсердий. – Патент № 2219975 от 27.12.2003, Бюл. № 36.

Summary

Introduction. Assessment use determine modular cinezootherapy for prevention paroxysms atrial fibrillation and flutter in patients with IHD after first attack. **Material and methods.** We examined 208 patients with IHD after first attack atrial fibrillation or flutter. 65 (31,8%) patients used method modular cinezootherapy and in other patients – differential antiarrhythmic therapy for prevention paroxysms atrial fibrillation and flutter. **Results.** After used modular cinezootherapy duration positive clinical effect was from 1,6 to 3,5 year, that was same in comparison with patients, who use antiarrhythmic therapy II-IV classes after first attack atrial fibrillation or flutter.

ДЕГЕНЕРАЦИЯ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ И ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Н.А. Митрофанов, Л.Б. Митрофанова, Н.А. Карлова, Ю.И. Борода, Е.Ю. Немченко

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Проблема остеохондроза или дегенеративных поражений позвоночника разрабатывается учеными около 150 лет. В середине XIX анатом Luschka (1858 г.) впервые детально описал межпозвонковый диск (МПД) и дегенеративные изменения в них [3]. Грыжи МПД были изучены на посмертном материале Кочнером (Kochner) в 1896 г. [14].

Сегодня наши представления о нормальной и патологической анатомии позвоночного сегмента базируются на фундаментальных работах

Шморля и его школы [2,3,5,6,20]. Позвоночный сегмент состоит из смежных позвонков и МПД между ними, соответствующих связок, суставов, сосудов и корешков [1,5]. МПД представляет собой сложную структуру, состоящую из пульпозного ядра (ПЯ) в центре, фиброзного кольца (ФК), которое сохраняет необходимую форму ПЯ и гиалиновых пластинок, плотно прилегающих к замыкающим пластинкам позвонков, представленных слоем плотной спонгиозной кости [3].

Патоморфологический процесс остеохондроза начинается с дегенерации хрящевой ткани МПД в виде дегидратации и снижение высоты. При прогрессировании инволюции МПД происходят изменения прилегающих костных структур, которые приводят к субхондральному склерозу и краевым костным разрастаниям [2, 3, 5, 6, 7, 8, 20].

Кроме дегидратации ПЯ, происходит повреждение ФК за счет дистрофических изменений [1, 7, 20]. Некоторые авторы связывают эти изменения с механическими перегрузками и так называемой нестабильностью сегмента [2]. В ФК формируются микротрещины, которые заполняются веществом ПЯ. В дальнейшем формируются протрузии, то есть выпячивание диска за счет пролабирования фиброзного кольца, потерявшего эластичные свойства и грыжи (пролапс, или выпавший диск) – выход ПЯ за пределы ФК через трещины, свободно лежащие фрагменты диска в просвете позвоночного канала называются секвестрами [1, 2, 6, 7, 15, 16, 19]. Именно наличие грыжеобразования при дегенерации МПД вызывает болевой синдром, имеющий клиническое значение [1, 14, 16, 17, 21].

При гистологическом исследовании МПД выделяют 4 стадии дистрофических изменений. В I стадии появляются очаги дистрофии и некроза в структурных элементах дисков вместе с процессами репарации и регенерации ткани. Во II – слияние дистрофических очагов и образование щелей в ПЯ и ФК, пролабирование частей ПЯ в щели ФК и гиалиновых пластин, пенетрация ими замыкающих пластинок с образованием узлов Шморля. Кариопикноз и кариолизис хондроцитов сочетается с формированием клеточных пролифератов – гигантских изогенных групп. В III – грубая дистрофия структур МПД и снижение высоты. Появление остеофитов и субхондрального склероза тел смежных с ними позвонков. В IV – полный рас-

пад МПД, выраженное снижение его высоты и грубый субхондральный склерозом тел позвонков [9].

Иммуногистохимическое исследование МПД при остеохондрозе выявило повышенный уровень экспрессии матриксометаллопротеиназ 1 (MMP-1 – fibroblast/interstitial collagenase-1), 2 (MMP-2, collagenase IV, gelatinase A), 3 (MMP-3, stromelysin-1, SL-1, Transin), 9 (MMP-9, collagenase 4, gelatinase B) типа в клетках ФК и ПЯ. Вышеперечисленные энзимы приводят к деградации дисков [23]. Те же матриксометаллопротеиназы определялись в клапанах сердца при мезенхимальной дисплазии [18]. Функциональная и пролиферативная активность клеток МПД, в том числе клеток-кластеров, при грыжеобразовании была продемонстрирована при изучении роли c-Fos и c-Jun – онкопротеинов, обнаруженных в дисках при остеохондрозе [22]. Повышенные уровни экспрессии трансформирующего фактора роста (TGFβ-1,-2) и фактора роста фибробластов (bFGF) были продемонстрированы в хондроцитах и фибробластах дегенеративно-измененных МПД [22]. Эти факторы обеспечивают ремоделирование клеток от нормального состояния до дегенерации и распада МПД. В культурах клеток, извлеченных из ФК деградирующего МПД, кроме TGFβ-1, описывают повышенную экспрессию протеогликанов, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и ITS (insulin-transferrin-sodium selenite supplement) [11, 12].

Традиционные рентгенологические методы исследования используются в диагностики дегенерации позвоночника с первой половины XX века. [2, 3, 6]. Современные технологии, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ) позволили визуализировать процесс «старения» МПД за счет выявления как анатомических изменений, так и изменений сигнала на T2 взвешенных изображениях. Выделяют 5 градаций дегенерации по данным МРТ [10] (табл. 1).

Таблица 1

Классификация дегенерации межпозвонковых дисков (МПД) на основании сагиттальной T2 взвешенной МР томограмме (Eyre D. 1989)

Стадия	Граница ПЯ и ФК	Интенсивность сигнала от ПЯ	Высота МПД
1	присутствует	отсутствие изменения сигнала,	нормальная
2	присутствует	Высокий, с темной горизонтальной полосой	нормальная
3	смазанная	небольшое снижение с формированием неоднородностей	небольшое снижение
4	отсутствует	умеренное снижение с низкоинтенсивными зонами	умеренное снижение
5	отсутствует	Низкий, с наличием или отсутствием горизонтальных полос повышенным сигналом	значительное снижение

Некоторые авторы дегенеративные изменения в МПД расценивали как физиологический процесс старения, хотя и преждевременный [6]. Однако, как показали гистологические исследования, к старению можно отнести лишь

фибротизацию ПЯ и гиалинизацию волокон ФК и то, весьма относительно [8].

В развитии остеохондроза описаны и другие этиологических факторы остеохондроза: биомеханический, инволюционный, аномалии разви-

тия, гормональные, сосудистые, функциональные, наследственные, инфекционные, инфекционно-аллергические [9,15]. До сих пор нет единого представления об этиопатогенезе дегенеративных изменений в позвоночнике, а количество больных и инвалидизация увеличиваются с каждым годом.

Последнее время появились работы, указывающие на сочетанное поражение хрящевой ткани при мезенхимальной дисплазии клапанного аппарата сердца и МПД [4]. Новые данные о сочетании дегенерации МПД и мезенхимальной дисплазии, а также наличие проявлений мезенхимальной дисплазии в виде аккумуляции гликозаминогликанов, фрагментации и лизиса коллагеновых волокон фиброзного слоя клапанов сердца на фоне обнаружения экспрессии вируса простого герпеса в фибробластах побудило нас к поиску вирусного поражения хрящевой ткани МПД.

Материал и методы. Обследовано 26 пациентов (19 – с грыжами МПД и 7 – из группы контроля). 19 пациентов с грыжами МПД (мужчин – 13, женщин – 6) в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст – 45,16 лет). Все пациенты данной группы были прооперированы.

Контрольная группа составила 7 пациентов без грыж МПД, умерших насильственной или внезапной смертью от острого инфаркта миокарда (3 женщины и 4 мужчин в возрасте от 33 до 62 лет, средний возраст – 41 год). Извлекались два близлежащих сегмента на уровне L4-S1.

Магнитно-резонансная томография была выполнена всем пациентам в предоперационный период на аппаратах от 0,5T до 1,5T в различных клиниках Санкт-Петербурга. Исследования производилось по стандартной методики, состоящей исследования во фронтальной, сагиттальной и аксиальной плоскостях в программа вхвешенные по T1 и T2 временам релаксации.

Контрольная группа исследовалась в течение 2 часов после извлечения препарата на магнитно-резонансном томографе Vectra GE 0,5T. Исследование состояло из последовательно выполненных томограмм в режимах SE и VE. Сканировании производилось в сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях. Посмертный материал подвергался глубокой заморозке при температуре -18°C в течение суток, затем производились распилы в различных плоскостях и фотографировались макропрепараты.

Гистологическое исследование посмертного материала проведено из задней крайней зоны позвоночного сегмента с захватом части тела позвонка, гиалинового хряща, фиброзного кольца и пульпозного ядра, а также задней про-

дольной связки. Проводка осуществлялась после декальцинации. У 19 больных остеохондрозом изучался операционный материал, полученный во время иссечения грыжи МПД. Во всех случаях парафиновые срезы МПД окрашивались гематоксилином-эозином и по ван Гизону.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено у всех пациентов с использованием поликлональных кроличьих антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), моноклональных мышинных антител LMP вируса Эпштейна-Барр, а также антител к Ki-67- и Bcl-2-антигенам (ДАКО). При каждом иммуногистохимическом исследовании на наличие вирусных антигенов проводилась негативная контрольная реакция. С помощью окулярмикрометра (Leica) измерялась площадь различных компонентов МПД.

Собственные наблюдения. При магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в основной группе диагноз установили при выявлении снижения высоты МПД и изменения интенсивности сигнала по T2 от МПД 3 и 4 стадии по Eyrre D. [10] (табл. 1), а также при наличии специфических дистрофических изменений костного мозга в прилежающих субхондральных отделах позвонков по Modic M.T. [15] (рис. 2). Грыжи диска устанавливались на основании выявления локального или диффузного (на широком основании) выпячивания ПЯ в заднем направлении и визуализации повреждений ФК в области выпячивания с формированием «грыжевого канала» (рис. 1, 2). Отсутствие повреждений фиброзного кольца в области выпячивания диска расценивалось как протрузия вне зависимости от размеров выпячивания. Оценивалось взаимоотношение с корешками, проходящими через исследуемый сегмент и в области межпозвонковых отверстий для выявления конфликта (тесный контакт, сдавление, вовлечение в перегрыжевой воспалительный процесс). Отмечалось наличие и степень сдавления дурального мешка, а также нарушение ликвородинамики в результате стеноза спинномозгового пространства (рис. 2).

Поражение одного сегмента было выявлено у четверых пациентов, у остальных – в двух и более сегментах. Грыжи дисков были на одном уровне у 12, остальные семеро – имели грыжи и протрузии в нескольких сегментах. Размеры грыжевых выпячиваний колебались от 5 до 9 мм. Направленность была преимущественно парамедиальная (47,3%), медиальная и парамедиально-форамальная (по 15,7%), диффузная, на широком основании (21%). Сочетание нескольких направлений грыжи наблюдалось в 10,5% случаев. У шести пациентов (31,6%) отмечалось наличие секвестрации грыжи диска.

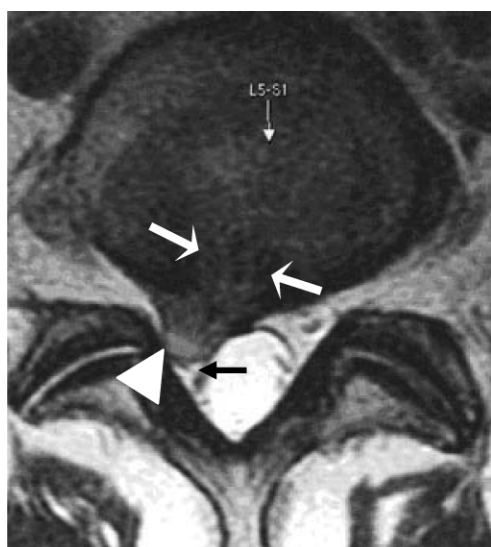


Рис. 1 Аксимальная МР томограмма, взвешенная по T2, диска L5-S1.

Выявляется правая парамедиальная грыжа размерами 8мм (головка стрелки), сдавливающая правые корешки (черная стрелка). Линейный повреждение фиброзного кольца, в виде «грыжевого канала» (белые стрелки).

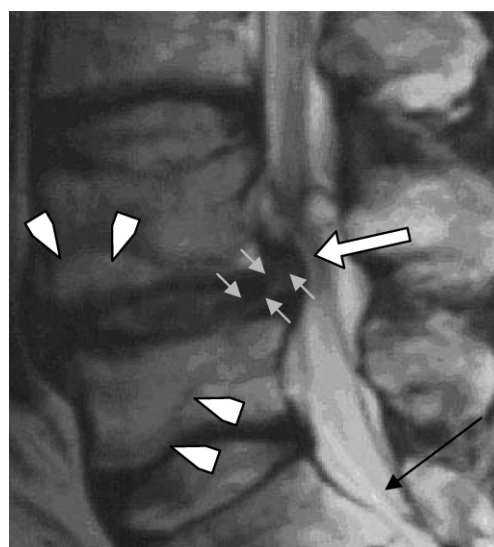


Рис. 2 Сагиттальная МР томограмма, взвешенная по T2.

Выявляются: снижение высоты и сигнала по T2 от диска L4-5, задняя медиальная грыжа (большая белая стрелка), «грыжевой канал» в поврежденном фиброзном кольце (маленькие белые стрелки). Грыжа сдавливает дуральное пространство и нарушает ликвородинамику (токая черная стрелка). В прилегающих позвонках визуализируются дистрофические изменения по I типу (головки стрелок).

У всех пациентов были визуализированы конфликты с корешками в сегментах, где обнаружилось грыжеобразование, и наличие паракрыжевого воспаления, что и послужило показанием к оперативному лечению.

Операция выполнялась по стандартной методике. Из кожного разреза длиной 3–4 см, над остистыми отростками осуществлялся доступ к соответствующим междужковым промежуткам. Междужковая и желтая связки лоскутообразно надсекались и отводились медиально. Если возникала необходимость для более адекватного доступа, то подкусывался край дуги. С помощью микрохирургической техники под микроскопом проводилась верификация эпидуральных сосудов, корешка и его конфликт с грыжей МПД. Далее осуществлялось смещение корешка с грыжевого выпячивания с последующим удалением грыжи. Всем больным производился щадящий кюретаж полости МПД с удалением ПЯ без травматизации замыкающих пластинок. После гомеостаза, желтая и междужковая связки укладывались на место. Устанавливался активный дренаж в зону операции. Рана послойно ушивалась.

В контрольной группе при МРТ и при исследовании макропрепарата была выявлена одна протрузия МПД и один – узел Шморля. Все МПД группы контроля имели четкую структуру с наличием однородного ПЯ, которое у лиц младше 50 лет выглядело студенисто-волокнистым, а после 50 лет – более плотным, четко дифференцировались между собой ПЯ и ФК (рис 3).

При гистологическом исследовании в 2 случаях отсутствовали изогенные группы хондроцитов ПЯ. В остальных 5 наблюдениях количество клеток в изогенных группах варьировало от 2 до 9. В гиалиновых пластинах хорошо различались 3 зоны расположения хондроцитов (ростковая, хрящевой деформации и оссификации). Они были равномерной толщины и плотно примыкали к замыкающим костным пластинам тел позвонков. ФК состояло из плотных зрелых коллагеновых волокон, строго ограниченных друг от друга. Костный мозг был замещен жировой и фиброзной тканью у 1 из 7 умерших. У троих умерших из группы контроля отмечалась выраженная васкуляризация ФК с присутствием артерий, вен и лимфатических сосудов в глубоких отделах, у одного – мелкоочаговая моноцитарная инфильтрация периферического отдела диска (в зоне протрузии).

Постоперационные препараты грыж МПД 19 пациентов отличались отсутствием нормальной архитектоники диска. ФК с ПЯ были неразличимы у 75% пациентов. Гиалиновая пластина была разорвана или вообще не определялась (соответственно у 45% и 55% больных). Во всех случаях в ней отсутствовала строгая зональность расположения хондроцитов. ПЯ было фрагментировано, с трещинами, щелями и секвестрами, с очагами мелкогранулярных эозинофильных деструкций, резко отечным, более светлым, чем в группе контроля, и в среднем составляло 80% площади препарата. Коллагеновые волокна были фрагментированы, разволок-

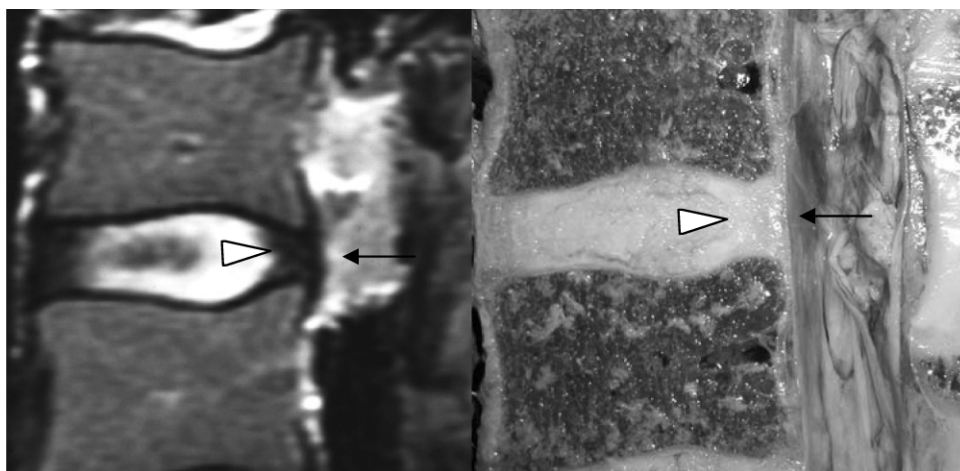


Рис. 3. МРТ (слева) и макропрепарат (справа) нормального межпозвонкового диска. Высота диска не изменена. Диск имеет правильную линзовидную форму. Хорошо прослеживается фиброзное кольцо (черные стрелки) без признаков разрыва. Пульпозное ядро с высокоинтенсивным сигналом на T2 взвешенном МР изображении, нет его выхода за пределы фиброзного кольца (головки стрелок).

нены и лизированы. Преобладающее большинство хондроцитов диска было в состоянии резко выраженной дистрофии и некроза. Определялись кариопикноз, кариорексис и кариолизис. Наблюдались фигуры апоптоза. Наряду с этим выявлялись клетки с гипертрофированными и гиперхромными ядрами. Количество клеток в гигантских изогенных группах достигало 45–50. Проллифераты располагались также и цепочкой из 4–5 клеток. Во всех случаях, где ФК определялось, оно было разорвано. Коллагеновые волокна, как и в ПЯ, были фрагментированы и разволокнены (рис. 4). В 50% случаев наблюдалась краевая очаговая моноцитарная инфильтрация диска с присутствием в ряде случаев плазматических и тучных клеток. В этих же зонах нередко обнаруживались грануляционная ткань и повышенное количество фибробластов, встречались очаги миксоматоза. Фиброз ПЯ наблюдался в 5% случаев.

Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию антигенов ВПГ–1 и ВПГ–2 в хондроцитах (рис. 4) и фибробластах МПД во всех 19 случаях операционного материала. В среднем 65% хондроцитов и 46% фибробластов диска (ПЯ и ФК) имели экспрессию ВПГ–1, а 57% хондроцитов и 46% фибробластов – экспрессию ВПГ–2. В некоторых из них окрашивалось не только ядро, но и цитоплазма. Ядра клеток с экспрессией ВПГ–1 и ВПГ–2 были либо гипертрофированы и гиперхромны, либо в состоянии лизиса. Вокруг этих клеток обнаруживалась мелкогранулярная базофильная субстанция.

Экспрессия LMP вируса Эпштейна-Барр была выявлена в 1 случае (6%) грыжи МПД в хондроцитах и фибробластах. В группе контроля экспрессии ВПГ–1, ВПГ–2 и LMP в клетках диска не наблюдалось.

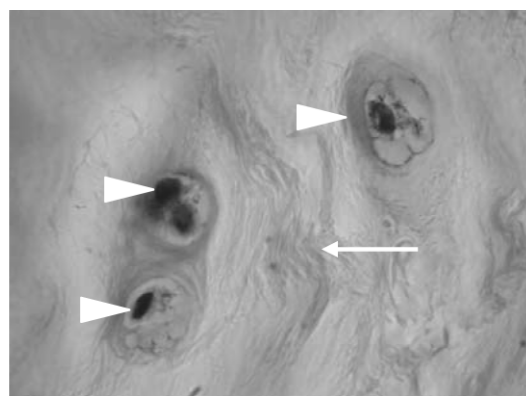


Рис. 4 Грыжа межпозвонкового диска.

Экспрессия антигенов вируса простого герпеса 1 типа в хондроцитах (головки стрелок). Дистрофия хондроцитов. Обрывки коллагеновых волокон (белая стрелка). Поликлональные антитела к HSV–1 (DAKO) x 1000.

Таким образом, гистологическое и иммуногистохимическое исследование грыж МПД выявило одновременное присутствие процессов дистрофии, некроза, апоптоза с пролиферацией основных клеток ПЯ и ФК, что сочеталось с инфицированностью этих клеток вирусами простого герпеса обоих типов, тогда как экспрессии ВПГ–1 и ВПГ–2 в неизмененных МПД не выявлялось.

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с грыжеобразованием наблюдалась достаточно типичная макроскопическая и магнитно-резонансная картина, которая хорошо изучена и описана в мировой литературе [1, 7, 13, 14, 15, 19]. При гистологическом исследовании, была выявлена полностью нарушенная нормальная гистеоархитектоника МПД, а преобладающее большинство хондроцитов находилось в состоянии дистро-

фии, некроза или апоптоза, что совпадает с данными других авторов [11, 12]. В то же время присутствовали и пролифераты этих клеток в виде изогенных групп или цепочек по 4–5 клеток. Иммуногистохимическое исследование показало наличие экспрессии антигенов ВПГ 1 и 2 типов в хондроцитах и фибробластах. Использование поликлональных антител позволяло высказаться о том, что в клетках МПД происходит репликация ВПГ. Наиболее вероятно, что апоптоз, дистрофия, некроз и пролиферация хондроцитов – реакция клеток на инфекцию, отражающая этапы жизнедеятельности вирусов. Перикаллярная мелкогранулярная базофильная субстанция, скорее всего, является осколками ядер разрушенных вирусом клеток-мишеней. Электронная микроскопия у лиц с грыжеобразованием выявила, что наряду с апоптозом в хондроцитах и фибробластах происходит активный синтез протеогликанов и коллагена [12]. Тем не менее, большинство коллагеновых волокон в пульпозном ядре и фиброзном кольце МПД либо фрагментировано, либо лизировано, что объясняется деятельностью коллагеназ и желатиназ, активно вырабатываемых хондроцитами и фибробластами при остеохондрозе [23].

Таким образом, при герпетической инфекции, после внедрения вирусов в клетки, происходит изменения-извращения функций хондроцитов и фибробластов. Это приводит к интенсификации синтеза протеогликанов и протеолитических энзимов (матриксметаллопротеиназ). Очевидно, избыточное количество протеолитических энзимов вызывает увеличение объема ПЯ, а также разрывы и лизис коллагеновых волокон ФК, что является основным звеном в патогенезе грыжеобразования. Патологические изменения коллагеновых волокон фиброзного кольца приводят к разрушению его в месте наибольшего напряжения, которое при МРТ наблюдается в виде наличия «грыжевого канала», а увеличенное в объеме ПЯ выходит за пределы кольца, формируя грыжу.

Наиболее вероятный путь проникновения инфекции в МПД – через нервные волокна.

Частое сочетание грыж МПД с мезенхимальной дисплазией структур сердца, сходство патогенетических процессов в виде разрывом и лизиса фиброзных волокон в результате повышенного синтеза матриксметаллопротеиназ фибробластами и хондроцитами, в сочетании с инфицированием этих клеток ВПГ, на наш взгляд, свидетельствуют о едином происхождении данной патологии.

Закключение. По-видимому, грыжеобразование при остеохондрозе позвоночника является проявлением мезенхимальной дисплазии, а триггером заболевания выступает герпетическая инфекция – вирусы простого герпеса.

Список литературы

1. Васильев А.Ю., Казначеев В.М. Пункционная лазерная вапоризация дегенерированных межпозвонковых дисков. – М. – 2005. – 125 с.
2. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей // М.: «Медицина», 1994. – 191 с.
3. Косинская Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата // Л.: Медгиз, 1961. – 195 с.
4. Митрофанова Л.Б., Митрофанов Н.А., Карлова Н.А. Вирусы простого герпеса и мезенхимальная дисплазия // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 85–90.
5. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. – СПб.: Сотис, 2000. – 285 с.
6. Рохлин Д.Г. Рентгенодиагностика заболеваний суставов. Часть 2. – Наркомздрав СССР. Гос. Издательство Мед. Литературы, 1940. – 215 с.
7. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. – СПб.: Гиппократ, 1999. – С. 139–154.
8. Шуваев В.Е., Беззубик С.Д. Вопросы патогенеза дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника человека // Периферическая нервная система. – 1983. – вып. 6. – С. 40–48.
9. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. – М. – «Медицина», 1973. – 284 с.
10. Eyrre D., Benya P., Buckwalter J., et al. Intervertebral disk: basic science perspectives. In: Frymoyer JW, Gordon LS, eds. New perspectives on low back pain // Park Ridge, III: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1989. – P. 147–207.
11. Gruber H.E., Norton H.J., Hanley E.N. Anti-apoptotic effects of IGF-1 and PDGF on human intervertebral disc cells in vitro // Spine. – 2000. – Vol. 25, № 17. – P. 2153–2157.
12. Gruber H.E., Leslie K., Ingram J. et al. Colony formation and matrix production by human annulus cells: modulation in three-dimensional culture // Spine. – 2004. – Vol. 29, № 13. – P. 267–274.
13. Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N., Modic M.T., Malkasian D., Ross J.S. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 33, № 1. – P. 69–73.
14. Jenkins J.R., Whittemore A.R., Bradley W.G. The anatomic basis of vertebrogenic pain and the autonomic syndrome associated with lumbar disk extrusion // AJR. – 1989. – Vol. 152. – № 6. – P. 1277–1289.
15. Modic M.T., Masaryk T.J., Ross J.S., Carter O. R. Imaging of degenerative disk disease // Radiology. – 1988. – Vol. 168, № 1. – P. 177–186.
16. Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S., Brant-Zawadzki M.N., Grooff P.N., Mazanec D.J., Benzel E.C. Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role and effect on outcome // Radiology. – 2005. – Vol. 237, № 2. – P. 597–604.
17. Pfirrmann C.W. A., Dora C., Schmid M.R., Zanetti M., Hodler J., Boos N. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: reliability study with surgical correlation // Radiology. – 2004. – Vol. 230, № 3. – P. 583–588.
18. Rabkin E., Aikawa M., Stone J.R. et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2525–2532.

19. Schmid G., Roland A.W. W., Kuhnen C., Jergas M., Koester O. Lumbar disk herniation: correlation of histologic findings with marrow signal intensity changes in vertebral endplates at MR imaging // Radiology. – 2004. – Vol. 231, № 2. – P. 352–358.

20. Schmorl G., Junghans H. Die gesunde und kranke Wirbelsäule im Röntgenbilde. – Leipzig, 1957. – 387 p.

21. Stadnik T.W., Lee R.R., Coen H. L., Neirynck E.C., Buisseret T.S., Osteaux M. J.-C. Annular tears and disk herniation: prevalence and contrast enhancement on MR images in the absence of low back pain or sciatica // Radiology. – 1998. – Vol. 206, № 1. – P. 49–55.

22. Tolonen J., Gronblad M., Virri J. et al. Oncoprotein c-Fos and c-Jun immunopositive cells and cell clusters in herniated intervertebral disc tissue // European Spine J. – 2002. – Vol. 11, № 5. – P. 452–458.

23. Weiler C., Nerlich A., Zipperer J. et al. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: Expression of matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degeneration and resorption // European Spine J. – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 308–320.

24. Weishaupt D., Zanetti M., Hodler J., Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root

compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers // Radiology. – 1998. – Vol. 209, № 3. – P. 661–666.

Summary

To determine viral infection of intervertebral disks there was studied 26 patients. The basic group of 19 patients with herniated disks were operated. Men – 13, women – 6, middle age is 45.16 years old. Group of the control was 7 cases of a violent death who had normal intervertebral disks. Herniated disks were diagnosed with the magnetic resonance imaging. For all patient the were carried out histological and immunohistochemical studies with use polyclonal of rabbit's antibodies to viruses simple herpes of 1 and 2 types. There was determined in all 19 cases of the herniated disks the expression of virus simple herpes 1 and 2. There was no virus herpes in control group. Obviously, herniated disk in degenerative disk disease is the result of mixomatous degeneration at which there was destroyed collagen fibers in annulus fibrosus of a disk. The trigger of disease is the herpes infection – viruses simple herpes.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕФОРМИРУЮЩЕЙ ПОЛИОСТЕОАРТРОПАТИЕЙ

М.А. Новкина, А.А. Двояковский, В.В. Михайлова, Л.А. Шестакова, И.А. Горбачева

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Остеоартроз, артрозо – артриты – дисметаболическая деформирующая полиостеоартропатия – представляют собой тяжелый, прогрессирующий дегенеративно-воспалительный процесс в костно-суставной системе, ограничивающий двигательную активность больных и нередко снижающий их качество жизни. Заболевание сопровождается сложными иммунологическими дисфункциями с развитием несостоятельности адаптивного иммунитета, нарастанием аутоиммунитизации в условиях высокой антигенемии из очагов первичной и вторичной альтерации суставных тканей [1]. Особенности развития и клиническая манифестация воспалительной реакции определяется функционированием большого ансамбля цитокинов, соотношением про- и противовоспалительных факторов [2, 3, 4, 5, 6].

Воспалительный ответ в зонах поражения закономерно сопряжен с накоплением свободных радикалов и активизацией окислительных процессов.

Окислительный стресс является ключевым механизмом, запускающим апоптоз иммунокомпетентных клеток, вызывающим дисбаланс Th₁ и Th₂ лимфоцитов, незавершенность фагоцитоза, что влечет хронизацию воспаления, фор-

мирование аутоагрессивных клонов зрелых лимфоцитов, чья агрессия замыкает порочный круг тканевой альтерации [7]. Эти процессы опосредованы дисбалансом распределения и функционального участия макро- и микроэлементов в клеточном метаболизме, что также влечет антигенную перестройку артикулярных тканей.

Совокупность названных патогенетических факторов определяет прогрессирующий характер тканевых модификаций при деформирующей полиостеоартропатии. При этом развитие иммунологических дисбалансов, как правило, сопряжено с нарушением взаимосвязей между биологическими интегративными системами: иммунной, нервной, эндокринной [8, 9, 10]. Истощение их адаптивных возможностей сопровождается выраженными метаболическими расстройствами и нарушениями общего гомеостаза организма [11]. Скепсис, связанный с недостаточной эффективностью традиционного лечения артрозо – артритов [12, 13], объясняется трудностью решения противоречивой задачи: активизировать и нормализовать фагоцитарную реакцию, иммунный ответ, оптимизировать участие макро- и микроэлементов в воспалительном процессе, не допуская усиления

окислительного стресса. Это может быть достигнуто благодаря координирующему участию цитокинов в патологическом процессе.

Циклоферон, активно воздействуя на клетки-продуценты цитокиновых субстанций и реализуя свое интерферогенное действие, оказывает влияние на каскадные реакции сложных цитокиновых взаимодействий. Учитывая многофакторные регуляторные функции цитокинов в организме, можно предположить сочетание иммуностропного действия циклоферона с интегральной метаболической коррекцией в организме. Однако метаболические эффекты циклоферона фактически не изучены и требуют расшифровки на клеточно-молекулярном уровне.

Цель исследования – оценить метаболическую активность циклоферона у больных деформирующей полиостеоартропатией, сопоставляя его клинико-иммунологическую эффективность с динамикой свободнорадикального окисления, распределения макро- и микроэлементов в биологических средах организма.

Задачи исследования: на фоне включения в комплексную терапию артрозо-артритов циклоферона:

1. оценить динамику состояния больных;
2. определить динамику клеточного участия в воспалительном процессе *in vivo* (в иммунологическом тесте Ребака в модификации Фрейдлин И.С.);
3. оценить динамику процессов свободно-радикального окисления белков и низкомолекулярных тиолов;
4. определить реакцию распределения макро- и микроэлементов в различных биологических средах;
5. на изученном примере больных деформирующей полиостеоартропатией обосновать дополнительные показания для использования циклоферона в медицинской практике с учетом установленной в исследовании метаболической активности препарата.

Материал и методы исследования.

Критерии включения больных в исследование:

- установленный диагноз деформирующей полиостеоартропатии с явлениями артрозо-артритного поражения 3-х и более суставов;
- недостаточная эффективность традиционного лечения с применением нестероидных противовоспалительных средств;
- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования:

- психические заболевания, прием пациентом психотропных средств;
- беременность, лактация;
- аллергические реакции на используемый препарат в анамнезе;

Критерии выбытия больных из исследования:

- непереносимость лечения;
- отсутствие приверженности пациента к выполнению условий клинического исследования;
- требование пациента.

Схема лечения: курс из 5 внутримышечных инъекций циклоферона по 0,25 г (2 мл 12,5% раствора) через день на фоне традиционной нестероидной противовоспалительной терапии.

Больные, включенные в исследование, проходили комплексное терапевтическое и артрологическое обследование до и после курса лечения. Всего под наблюдением находилось 17 человек (10 женщин и 7 мужчин в возрасте от 48 до 62 лет) с остеоартрозом крупных суставов (коленных, тазобедренных, плечевых) в сочетании с остеохондрозом позвоночника.

Наблюдение пациентов осуществлялось при содружественной их курации терапевтом и хирургом-артрологом. Кроме того, до и после курса терапии у больных определяли:

- Клеточные показатели воспалительных реакций *in vivo* в иммунологическом тесте «кожное окно» Ребака в модификации Фрейдлин И.С. [14]. Процентное содержание иммунокомпетентных клеток, среди которых дифференцировали макрофаги (Мф), моноциты (Мн), лимфоциты (Л), бласттрансформированные лимфоциты (ЛБ) и гранулоциты (Гр), сопоставляли с абсолютным содержанием соответствующих клеток-предшественниц в периферической крови по результатам ее клинического анализа.
- Окисление тиоловых соединений – белков и низкомолекулярных тиолов оценивали методом прямого и обратного амперометрического титрования по методу Соколовского В.В. [15] с определением концентрации сульфгидридных (SH-восстановленных) и дисульфидных (SS-окисленных) групп в белковой фракции крови. Расчет соотношения восстановленных и окисленных эквивалентов – SH: SS (ТДО – тиол-дисульфидное отношение) давал представление о ресурсах неферментативного звена антиоксидантной системы (АОС).

- Присутствие важнейших макро- и микроэлементов – Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu как в плазме крови, так и во внутриклеточных средах (на модели эритроцитов) методом атомно-абсорбционной спектроскопии с использованием аппарата ААС-1 (Германия).

- Статистическая обработка полученных данных с построением таблиц и графиков проводилась на компьютере Intel Pentium – IV с использованием стандартных пакетов программ (Windows XP Professional, Office XP), основанных на принципах параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности (p) нулевой статистической гипотезы

тезы принимали равным 0,05. Корреляционный анализ был проведен на основании изучения линейных зависимостей по коэффициенту Спирмена между средними значениями величин.

Результаты исследования и их обсуждение. Диагноз полиостеоартропатии основывался на наличии типичных рентгенологических признаков поражения суставов. У всех обследованных больных были установлены факторы, повлекшие механическую перегрузку суставных хрящей: тяжелый физический труд с часто повторяющимися стереотипными движениями, нагружающими одни и те же суставы, или чрезмерные спортивные тренировки; травмы суставов в анамнезе. Большинство больных (11 человек – 64,7%, в т. ч. все 10 женщин) страдали ожирением. Характеризующие больных обменные нарушения, пожилой возраст, ассоциированный с атеросклерозом и климактерической гормональной перестройкой в организме, способствовали патогенезу остеоартрозных поражений, что согласуется с современными литературными данными [5]. Средняя длительность анамнеза заболевания составила $7,8 \pm 2,3$ лет. Все больные уже имели опыт многочисленных курсов терапии нестероидными противовоспалительными средствами, эффективность которых с каждым разом уменьшалась. По критериям М.Г. Астапенко, прогрессирование процесса оценивалось в среднем $16,8 \pm 2,1$ балла (из 24 максимально возможных).

Первичное обследование пациентов на момент включения их в исследование показало тенденцию к острофазовому реагированию в организме, о чем судили на основании склонности к лейкоцитозу в клиническом анализе крови (Табл. 1), выявления С-реактивного белка у 5 больных (29,4%), что подтверждает современное суждение о значительной роли вторичного воспаления в патогенезе полиостеоартропатии [1]. Особенностью системной клеточной реакции явились установленные относительный и абсолютный лимфоцитоз и абсолютная моноцитопения крови (табл. 2). Расшифровка участия иммунокомпетентных клеток в воспалительной реакции *in vivo* была получена в тесте Ребака (в модификации И.С. Фрейдлин). Приток в очаг асептического воспаления клеток моноклеарно-фагоцитарной системы был достоверно низким, с почти полным отсутствием молодых клеток-предшественников – моноцитов. Участие лимфоидных элементов при этом было чрезмерным, с высоким уровнем бласттрансформированных лимфоцитов, что свидетельствовало о лимфоидно-клеточной сенсibilизации в организме. Обращал внимание малый общий приток клеток в очаг воспаления. У 5 больных (29,4%) абсолютное количество клеток на площади 1 см^2 «кожного окна» не достигло

100 клеток. Низкий цитоз дермограмм свидетельствовал об угнетении локомоторной активности иммунокомпетентных клеток и гранулоцитов.

Иммунологические сдвиги сочетались у обследованных пациентов с резко выраженными признаками окислительного стресса, о чем свидетельствовали признаки активного окисления белков (табл. 2). Уровень окисленной серы в белковом субстрате крови (в составе SS соединений) был достоверно выше нормы, тогда как антиоксидантный ресурс восстановленной серы белков в составе SH-групп был значительно снижен. Обследованных больных характеризовал низкий ресурс общей серы в системе крупномолекулярных тиолов, что свидетельствовало об отсутствии резервов и низкой потенциальности антиоксидантной защиты белков.

Анализ распределения важнейших макро- и микроэлементов (Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu) в биологических средах выявил дефицит цинка, особенно выраженный во внутриклеточной среде (на модели эритроцитов) (табл. 3), что чрезвычайно важно для оценки метаболизма в костно-суставной системе.

Установленные признаки иммунологического дисбаланса, метаболических нарушений мотивировали включение циклоферона в терапию больных полиостеоартропатией. При выборе препарата учитывали и экспериментально обнаруженные данные о коррекционном действии циклоферона на репаративный остеогенез, а также многочисленные свидетельства о влиянии препарата на каскадные реакции цитокинов за счет индукции интерферона и способности связываться с клеточными структурами моноклеарного ряда – основных продуцентов цитокинов [16].

После курса лечения циклофероном больные отмечали улучшение самочувствия: уменьшался болевой синдром, при нагрузке пораженных суставов увеличивался объем их движений, уменьшалась «стартовая» тугоподвижность после состояния покоя. Объективно при пальпации пораженных суставов исчезала болезненность, в том числе и по ходу суставной щели.

Положительной клинической динамике соответствовало уменьшение признаков воспалительной реакции в организме: исчезновение лейкоцитоза крови, С-реактивного белка. Существенно изменился клеточный состав крови (табл. 1): уменьшился до нормы уровень лимфоцитов, достоверно возросло присутствие моноцитов – предшественников тканевых макрофагов, несмотря на снижение общего числа лейкоцитов в клиническом анализе крови.

Анализ клеточного состава дермограмм в иммунологическом тесте Ребака (в модификации И.С. Фрейдлин) показал активизацию участия клеток моноклеарно-фагоцитарной

Таблица 1

**Динамика клеточных показателей иммунологической реактивности
у больных артрозо-артритами после лечения циклофероном**

Срок иссл-ния	Тест Ребака				Анализ крови клинический		
	Мф,% макрофаги	Мн,% моноциты	Л,% лимфо- циты	ЛБ,% , Бласттранс- формиро- ванные лимфоциты	Лейкоциты 10 ⁹ /л	Лимфо- циты 10 ⁹ /л	Моноциты 10 ⁹ /л
До лечения	57,76 ± 0,63*	0,24 ± 0,11*	2,0 ± 0,35	3,65 ± 0,33*	10,08 ± 0,20*	3,18 ± 0,08	0,39 ± 0,02*
После лече- ния	63,59 ± 0,57	2,76 ± 0,25*	2,65 ± 0,12	1,94 ± 0,22	8,37 ± 0,17	2,01 ± 0,06	0,71 ± 0,03
Достовер- ность отли- чия	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
Норма	69,30 ± 0,61	2,50 ± 0,05	3,0 ± 0,2	1,20 ± 0,05	7,9 ± 1,8	1,70 ± 0,25	0,60 ± 0,05

* Достоверность отличия показателей от уровня нормы, P < 0,01

системы в воспалительной реакции с выраженным привлечением клеток-предшественниц – моноцитов (табл. 1). Четко наметилась тенденция к лимфоидно-клеточной десенсибилизации с уменьшением числа бласттрансформированных лимфоцитов.

Оптимизация иммунноклеточного реагирования на фоне применения циклоферона сопровождалась достоверно установленным уменьшением окислительного повреждения белков (табл. 2).

Наряду с уменьшением количества окисленной серы в составе SS соединений в белковом субстрате достоверно возрос антиоксидантный ресурс SH-групп белков, что привело к нормализации показателя ТДО (тиол-дисульфидного отношения – SH: SS), характеризующего окислительно-восстановительный баланс в тиоловой системе организма. При этом было отмечено увеличение уровня функционально активной серы в крови. Содержание внутриклеточной серы в составе тиоловых соединений (глутатиона, глутатион-S-трансферы и др.) определяют устойчивость Th₁ и Th₂ и других клеток к оксидативному стрессу [7].

Продукты свободно-радикального окисления, действуя на SH-группы, гистидиновые и другие аминокислотные структуры белков, вы-

зывают их денатурацию, инактивируя мембранно-связанные ферменты, нарушая функции и целостность клеточных мембран (окисляя мембранные белки); разрушая в молекулах цитокинов функционально активные внутримолекулярные связи, играющие ключевую роль в создании биологически активной конформации соединений [17].

Количество и функция хондроитин-сульфата – важнейшего хондропротектора, также зависят от окислительно-восстановительного равновесия в организме.

Таким образом, достигаемое с помощью циклоферона пресечение чрезмерного окисления тиоловых субстратов, восстановление их антиоксидантных ресурсов являются гарантом оптимизации воспалительной реакции, организации адекватного иммунного ответа и обеспечения реабилитационных процессов в пораженных тканях [18] (табл. 2).

Большой интерес представляет динамика распределения в биологических средах макро- и микроэлементов на фоне применения циклоферона (Табл. 3). У наблюдавшихся больных после курса лечения циклофероном было отмечено увеличение внутриклеточного присутствия кальция, достоверное преодоление дефицита цинка при одновременном перераспреде-

Таблица 2

**Динамика показателей свободно-радикального окисления белков и ресурсов
их антиоксидантной защиты у больных артрозо-артритами после лечения циклофероном**

Показатели Срок исследования	SH мМоль/л	SS мМоль/л	ТДО	S белков мМоль/л
До лечения	5,56 ± 0,24*	5,24 ± 0,44*	1,07 ± 0,18*	10,8 ± 0,34*
После лечения	8,61 ± 0,50	3,63 ± 0,15	2,37 ± 0,15	12,24 ± 0,33
Достоверность отличия показателей	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Норма	8,90 ± 0,40	3,66 ± 0,40	2,45 ± 0,15	12,56 ± 1,10

* Достоверность отличия показателей от уровня нормы, P < 0,01

Таблица 3

**Динамика распределения макро- и микроэлементов
в биологических средах у больных артрозо-артритами после лечения циклофероном**

Показатели	Срок исследования		Достоверность отличия показателей	Норма
	До лечения	После лечения		
Ca, мМоль/л				
Плазма	2,28 ± 0,04	2,34 ± 0,03	p > 0,05	2,30 ± 0,05
Эритроциты	0,30 ± 0,02	0,39 ± 0,02	P < 0,05	0,36 ± 0,03
Mg, мМоль/л				
Плазма	0,79 ± 0,01	0,86 ± 0,02	p < 0,01	0,82 ± 0,03
Эритроциты	2,07 ± 0,12	2,44 ± 0,08	p < 0,05	2,20 ± 0,32
K, мМоль/л				
Плазма	5,02 ± 0,14	5,11 ± 0,15	p > 0,05	4,67 ± 0,64
Эритроциты	104,02 ± 2,62	104,76 ± 1,61	p > 0,05	91,2 ± 8,1
Na, мМоль/л				
Плазма	145,3 ± 0,92	145,3 ± 1,61	p > 0,05	145,0 ± 2,0
Эритроциты	27,3 ± 1,24	22,62 ± 1,66	p < 0,01	23,9 ± 7,9
Zn, мкМоль/л				
Плазма	15,22 ± 0,36	16,0 ± 0,39	p > 0,05	16,38 ± 0,75
Эритроциты	136,1 ± 2,28	141,5 ± 2,76	P < 0,05	166,2 ± 1,2
Cu, мкМоль/л				
Плазма	14,48 ± 0,40	14,94 ± 0,38	p > 0,05	15,74 ± 0,60
Эритроциты	12,16 ± 0,29	12,74 ± 0,39	p > 0,05	13,53 ± 1,68

лении и других элементов (Na, Mg), корпоративно участвующих в реакциях минерального обмена, чрезвычайно важных для метаболизма костно-суставных тканей. Кроме того известно, что накопление кальция в цитоплазматическом содержимом лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток оптимизирует иммунный ответ и клеточное участие в восстановительной реакции [19], что также может быть причастным к механизмам клинического улучшения у наблюдавшихся больных.

Результаты проведенного исследования показали комплексную многофакторную метаболическую коррекцию в организме, достигаемую назначением циклоферона у больных с дегенеративно-воспалительным поражением костно-суставной системы. Очевидно, циклоферон, индуцируя продукцию интерферона, взаимодействующего с другими цитокинами и их рецепторами [20], а также самостоятельно взаимодействуя с клеточными структурами, продуцирующими цитокины [16], осуществляет связь естественного и адаптивного иммунитета с другими интегративными регуляторными системами в организме.

Выводы.

1. Включение циклоферона в комплексную терапию артрозо-артритов повышает клиническую эффективность лечения, уменьшая проявления основных симптомов поражения суставов и повышая качество жизни больных.

2. Механизмы клинической эффективности циклоферона опосредованы противовоспалительным, иммунокорригирующим и положительным метаболическим действием.

3. Иммунокорригирующее действие циклоферона проявляется лимфоидноклеточной десенсибилизацией, активизацией клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы, подтвержденными в иммунологических тестах *in vivo*, а также нормализацией количественного содержания в периферической крови предшественников иммунокомпетентных клеток.

4. Метаболическая активность циклоферона проявляется его координирующим участием в распределении в биологических средах и регуляцией функций жизненно-важных элементов: Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu, а также S; выраженным антиоксидантным действием с восстановлением окислительно-восстановительного равновесия в обмене тиоловых соединений, в частности, белков.

5. На фоне применения циклоферона достигается функциональная реабилитация биологических систем общей интеграции в организме, что может служить обоснованием расширения показаний для использования препарата в клинической практике.

Список литературы

1. Haraoui B., Pelletier J.P. Sinovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Arthr. Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P. 153–163.

2. Bone R. Let's agree on terminology: definition of sepsis //Crit. Care. Med.— 1991.— Vol. 19.— № 7.— P. 973–976.
3. Bellanti J.A. Cytokines and allergic diseases: Clinical aspects //Asthma Proc.—1998.— Vol. 19.— № 6.— P. 337–341.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.Н. Эндогенные иммуномодуляторы.— СПб.: Гиппократ, 1992.— 256 с.
5. Мазуров В.И., Онущенко И.А. Остеоартроз. СПб. СПб МАПО. 2000; 116 с.
6. Жулев Н.М., Бадзгардзе Н.К., Жулев С.Н. Остеохондроз позвоночника: Руководство.— СПб., 2001.— 587 с.
7. Сибиряк С.В. Модуляция активационно-индуцированного апоптоза как механизм эндогенной и экзогенной иммунорегуляции //Медицинская иммунология.— 2003.— т. 5.— № 3–4.— С. 216.
8. Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной систем. Иммунофизиология.— СПб., 1993.— С. 7–36.
9. Малашиха Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашиха Н.Ю. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (Основы и концепции) //Intern J. Immunorehabilitation.— 1996.— № 2.— С. 53–58.
10. Макарова Н.И., Бобков В.А. О роли дисбаланса и кальцийрегулирующих гормонов при деформирующем остеоартрозе у женщин //Тер. архив.— 1999.— № 5.— С. 54–56.
11. Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В., Степанов А.В., Добрынин В.М. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. СПб., 2002.— 70 с.
12. Мусеев В.С. Остеоартроз: спорные вопросы лечения //Клин. фарм. и тер.— 1998.— № 2.— С. 86–87.
13. Валат Жан-Пьер. Патогенетическое лечение может стать реальным //Мед. курьер.— 1998.— № 3–4.— С. 43–44.
14. Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: Учебное пособие.— Л.: ИЛГМИ, 1986.— 36 с.
15. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие.— СПб.: СПбГМУ, 1996.— 31 с.
16. Циклоферон в клинической практике: Методические рекомендации для врачей /Под ред. проф. Исакова В.А.— СПб., 2004.— 55 с.
17. Кузьмичева Л.В., Киселева Р.Е. Изменение аффинитета Т-хелперов под влиянием эндотоксикоза //Мед. иммун.— 2003.— Т. 5.— № 3–4.— С. 204–205.
18. Мартынова Т.В., Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Алексюк Л.И., Сухина В.С. Влияние блокаторов NO-синтаз на иммунный ответ, монооксигеназную активность и перекисное окисление липидов //Мед. иммун.— 2003.— Т. 5.— № 3–4.— С. 206.
19. Беликова Н.А., Юсипова Ю.Х., Грачев С.В., Асташкин Е.И. Различные виды внутриклеточных Са 2+ депо в лимфоцитах периферической крови людей //Мед. иммун.— 2003.— Т. 5.— № 3–4.— С. 191–192.
20. Серебряная Н.Б. IFN 1 типа: новые подклассы и новые представления об иммунорегуляторных возможностях //Мед. иммун.— 2003.— Т. 5.— № 3–4.— С. 459.

Summary

The article presents the results of the complex investigation of metabolic effects of Cycloferon, used in treatment of patients with deforming polyosteoarthropathia (arthroarthrosis).

The received data demonstrated high grade of oxidative stress and mineral disbalances in the organism of the patients with deforming polyosteoarthropathia, treated by nonsteroid uninflammatary drugs.

Cycloferon was used in 17 patients of 52 – 64 ages, during 10 days (5 injections).

Studies of positive clinical dynamics, coordinated with free-radical protein oxidation, with the level of macro- and microelements (K, Na, Ca, Mg, Zn, Cu) in plasma and erythrocytes, allowed to determine complex correcting metabolic effects of Cycloferon in organism.

РОЛЬ РЕАМБЕРИНА В МОДУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

А.В. Коломеец, Н.Н. Мосенцев

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

Сепсис продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено неуклонной тенденцией к росту числа случаев сепсиса и его осложнений, стабильно высокой летальностью, несмотря на определённый прогресс в диагностике, использование антибиотиков широкого спектра действия, применение новых методов медикаментозного и хирургического лечения [3].

Ежегодно в США наблюдается более 750 тыс., а в развитых странах более 1,5 млн случаев тяжёлого сепсиса, ассоциированного с острой органной дисфункцией, тканевой гипоперфузией или шоком [3, 8]. Летальность при тяжёлом сепсисе остаётся высокой и составляет от 28 до 60% [8, 14].

К настоящему времени сформулировалась новая, радикально меняющая взгляд на патогенез сепсиса, парадигма, которая рассматривает нарушения гомеостаза, как неконтролируемый каскад изменений в системах коагуляции, воспаления и фибринолиза, происходящие одновременно, как цикл автоматического наложения взаимообусловленных процессов с последующими нарушениями микроциркуляции и тканевой оксигенации, развитием метаболических

расстройств, вследствие митохондриальной дисфункции. Это состояние определяется в последние годы, как микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром [10].

Вследствие уникальной комбинации клеточных, метаболических, сосудистых и воспалительных нарушений в ответ на инфекцию развивается органная дисфункция и полиорганная недостаточность (ПОН) [12].

Провоспалительные медиаторы повышают метаболические потребности висцеральных клеток. Смесь цитокинов во взаимодействии с фактором, индуцирующим протеолиз в присутствии эссенциальных кофакторов – кортикостероидов, оксида азота, свободных кислых радикалов ингибируют анаболические факторы – инсулин, инсулиноподобный фактор роста и провоцируют цитокин-индуцированный протеолиз. В результате развивается гиперметаболическое состояние, ускоренная потеря мышечных белков, возрастает толерантность к глюкозе, повышается продукция белков острой фазы, что определяется, как острофазовая реакция на повреждение – интегральный ответ организма на критическое состояние [7, 9].

Снижение продукции эндогенного протеина С – интегрального модулятора воспаления, коагуляции и фибринолиза указывает на развитие неконтролируемых изменений в этих каскадах с переходом от системного воспалительного ответа к тканевой гипоперфузии, органной дисфункции и недостаточности, несмотря на восстановление показателей системной гемодинамики [3, 7, 8].

Ключевые рекомендации, по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока, за выживаемость при сепсисе [8] предлагают для модуляции метаболического ответа достижение сатурации смешанной венозной крови выше 70% с применением ранней направленной гемодинамической терапии, включающей поддержание уровня гематокрита выше 0,3 л/л, назначение добутамина, а также тщательный контроль уровня глюкозы в крови. Для модуляции острофазового воспалительного ответа рекомендовано использование рекомбинантного человеческого активированного протеина С.

Принимая во внимание важность воздействия на метаболический ответ и острофазовую реакцию при сепсисе, нами предпринята попытка модуляции этих процессов с применением препарата полифункционального действия на основе янтарной кислоты – реамберина.

Более чем тридцатилетний опыт лабораторного и клинического исследования действия янтарной кислоты [1, 4, 5] указывает на наличие у препарата широкого спектра физиологических эффектов.

В контексте данного исследования представляет интерес прямое влияние янтарной

кислоты на клеточный метаболизм и транспорт свободного кислорода в ткани, нормализация аэробной фазы тканевого дыхания, восстановление функции печени и синтеза ею белков.

В основу рабочей гипотезы положено предположение, что экзогенное пополнение пула интермедиатов цикла трикарбоновых кислот, в частности, янтарной кислоты, согласно эффекту Сент-Дьердьи [2] оказывает каталитическое действие на метаболизм субстратов в цикле Кребса, приводя к нормализации аэробной фазы тканевого дыхания, что способствует устранению митохондриальной дисфункции в тканях, особенно в печени, с восстановлением синтеза положительных белков острой фазы (альбумина, трансферина, протеинов С и S, и других).

Цель исследования – установить особенности влияния препарата на основе янтарной кислоты – реамберина на метаболизм и продукцию белков острой фазы у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в клинике анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии на базе специализированного отделения интенсивной терапии сепсиса (ОИТС) Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова, рандомизированное сравнительное исследование проведено у 55 больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Критериями для включения пациентов в исследование являлись:

- Наличие 2-х (или более) признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО);
- Верифицированный специальными методами исследования первичный очаг инфекции и/или вторичные метастатические очаги, доступные для хирургической их санации или консервативного излечения;
- Тяжесть состояния пациентов по шкале АРАСНЕ II от 10 до 20 баллов;
- Наличие дисфункции или недостаточности двух или более органов и систем (более 2 баллов по шкале SOFA);
- Согласие на участие в исследовании пациента или его законного представителя.

Продолжительность периода от манифестации патологического процесса до начала исследования составила в среднем 2,26 дня, предшествующая антибактериальная терапия проводилась у 26 больных (49,1%). До поступления больных в ОИТС микробиологический диагноз установлен лишь у 9 пациентов (16,4%).

В соответствии с протоколом учтены все инвазивные манипуляции и процедуры, сопутствующие заболевания, выраженность болевого синдрома, психоэмоциональный статус больных по шкале Riker.

После отбора в исследование, пациенты распределены на две группы в зависимости от способа лечения на основе процедуры рандомизации. Пациенты, включенные в 1-ю группу, получали базисную терапию на основе рекомендаций Surviving Sepsis Campaign [8]:

А) инфузионная терапия, начатая немедленно после распознавания заболевания с достижением конечных пунктов;

В) верификация инфекции, с проведением необходимых диагностических исследований и забора проб материала для бактериологического исследования;

С) стартовая эмпирическая антибактериальная терапия препаратами с высокой активностью против вероятных патогенов и прониканием в ткани предполагаемого очага инфекции;

Д) контроль состояния септических очагов, их хирургическое лечение с применением инвазивных и малоинвазивных вмешательств;

Е) инфузионная терапия с использованием натуральных или искусственных коллоидных растворов и растворов кристаллоидов;

Ф) применение вазопрессоров у больных с септическим шоком;

Г) инотропная терапия с предпочтительным назначением добутамина; Н) гидрокортизон в дозе 200 – 300 мг/сут в течении 7 дней у больных с септическим шоком;

Ж) назначение препаратов крови: эритроцитарной массы для поддержания гематокрита выше 0,3 л/л; свежезамороженной плазмы для коррекции нарушений свёртывающей системы при наличии кровотечений или инвазивных процедур;

К) респираторная терапия при синдроме острого повреждения лёгких с соблюдением протокола по отлучению больных от респиратора;

Л) седация и анальгезия по протоколу;

М) контроль уровня глюкозы крови;

Н) профилактика тромбозов глубоких вен.

Пациенты 2-й группы в дополнение к базисной терапии получали реамберин в дозе 12 – 14 мл/кг/сутки на протяжении 5 дней, начиная с этапа первоначальной инфузионной терапии, сокращая расчётную дозу вводимых кристаллоидных растворов пропорционально количеству назначенного реамберина.

Обследование больных согласно клиническому протоколу включало регистрацию признаков ССВО по критериям согласительной конференции по сепсису [3], интегральную оценку тяжести состояния больных по шкале APACHE II на основе 12 биохимических показателей, наличие признаков органной дисфункции – недостаточности – по шкале SOFA.

Потребление кислорода определяли методом непрямой калориметрии на газовом хроматографе Поиск-2 (Украина). Газовый состав артериальной и смешанной венозной крови изуча-

ли с помощью автоматического анализатора рН и газов крови Bayer М-238 (Англия). Содержание кислорода в артериальной и смешанной венозной крови (CaO_2 , CvO_2), артерио-венозную разницу по кислороду ($a-v\text{DO}_2$), доставку кислорода (DO_2) и актуальный расход энергии (АРЭ) рассчитывали по общепринятым формулам. Минутный объём кровообращения определяли по уравнению Фика из потребления кислорода (VO_2) и $a-v\text{DO}_2$. Степень метаболического стресса отражал катаболический индекс (КИ):

$$\text{КИ} = N - (ND + 3),$$

где N, г – суточная экскреция азота, которую рассчитывали по оригинальной формуле [3]: $N = \text{мочевина мочи (моль/л)} \cdot \text{суточный диурез (л)} \cdot 0,035$.

Для оценки тканевой перфузии использовали регионарные маркеры: проксимально-дистальный температурный градиент (dT , °C) с помощью температурного датчика монитора Ютас-300 (Украина), проба наполнения капилляров (сек), гастрально-альвеолярный градиент CO_2 (мм. рт.ст) методом воздушной гастральной тонометрии газоанализатором Сигма-Л (Украина), определяли минутный диурез, концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина.

Концентрации глюкозы, лактата, пирувата, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, лактат-дегидрогеназы, α -гидроксибутиратдегидрогеназы определяли в сыворотке крови с помощью полуавтоматического биохимического анализатора RA: 50 Bayer Diagnostics (США) с наборами реактивов Human (Германия).

Протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и нормализованное отношение (НО) для оценки активности системы протеина С определяли коагулометром Amelung KC-4A (Германия) с реактивами АПО «Рекам» (Россия).

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли методом агглютинации латексных частиц с реактивами Humatex CRP фирмы Humpen (Германия).

Исследование проводили при поступлении больных в ОИТС, на 1, 2, 3, 5-е сутки, клиническое наблюдение продолжали до 28-го и 36-го дней заболевания.

В статистический анализ включались все пациенты, первоначально отобранные для исследования (intention-to-treat analysis), клиническое выздоровление или улучшение состояния больных после выполнения протокола (per-protocol analysis), результаты лечения на 28-й день болезни и восстановление качества жизни до 36-го дня являлись конечными пунктами для оценки эффективности лечения.

Таблица 1

Основные демографические и клинические характеристики больных после рандомизации

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа, n = 27	2-я группа, n = 28
Пол (мужской/женский)	12/15	13/15
Средний возраст, лет	43,7 (от 18 до 75)	44,1 (от 18 до 76)
Средняя масса тела, кг	74,3 (от 56 до 108)	73,8 (от 58 до 106)
Наличие 2-х или более признаков ССВО	25	25
Количество больных с сопутствующими заболеваниями	14	16
Продолжительность заболевания до начала исследования, сутки	2,3 (от 1 до 4)	2,2 (от 1 до 4)
Число больных после экстренных хирургических вмешательств	23	23
Число больных с сахарным диабетом	9	10
ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ИНФЕКТА		
Инфекции дыхательных путей	2	2
Инфекции кожи и мягких тканей	4	3
Абдоминальный сепсис	9	9
Панкреатогенный сепсис	4	5
Одонтотенная инфекция	3	4
Вторичный гнойный менингит	2	2
Сочетанная травма с септическими осложнениями	3	3
ПО ТЯЖЕСТИ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ		
Клинические признаки септического шока (число больных)	16	17
Зависимость от респиратора, число больных	20	21
Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, баллы	4,3 (от 1 до 7)	4,6 (от 1 до 8)
Число больных в состоянии седации (1–3 балла по шкале Riker)	18	19
Число больных в состоянии возбуждения (5–7 баллов по шкале Riker)	5	6
Интегральная оценка по APACHE II, баллы	16,1 (от 10 до 22)	16,3 (от 10 до 23)
Наличие органических нарушений по шкале SOFA, баллы	3,36 (от 1 до 6)	3,46 (от 1 до 7)

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Excel 2000 для Windows. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Основные демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп после рандомизации и первичной оценки тяжести их состояния представлены в табл. 1. Отсутствие достоверных различий по всем представленным показателям свидетельствует об адекватности рандомизации. При первичном обследовании всех больных не выявлено также достоверных различий со стороны глобальных и регионарных маркеров тканевой перфузии и оксигенации (табл. 2). В условиях относительно нормодинамического типа кровообращения, умеренной артериальной гипоксемии и сниженной сатурации смешанной венозной крови, эффективной доставки кислорода наблюдалось повышение утилизации кислорода и его потребления, актуальный расход энергии соответствовал гиперметаболическому типу обмена веществ. Регионарные критерии указывали на выраженные нарушения тканевой перфузии с увеличением температурного градиента, пробы наполнения капилляров, снижением ми-

нутнего диуреза, клиренса креатинина. Наиболее значимыми представлялись увеличение гастральнo-альвеолярного градиента CO_2 и существенное увеличение концентрации лактата в крови. Об активности ССВО свидетельствовали высокие исходные концентрации СРБ, снижение активности системы протеина С в сочетании с повышенными значениями маркеров почечной дисфункции в структуре синдрома полиорганной дисфункции (табл. 3).

На фоне проводимой терапии показатели общей и регионарной перфузии и оксигенации в группах сравнения имели тенденцию к стабилизации показателя SvO_2 , снижению общего потребления кислорода и актуального расхода энергии до нормометаболического состояния на 5-е сутки, восстановлению адекватного диуреза и клиренса креатинина, снижению гастральнo-альвеолярного градиента CO_2 .

Существенные различия выявлены в динамике концентраций лактата и пирувата в сыворотке крови: достоверное снижение лактата и увеличение концентрации пирувата на сутки раньше наблюдалось в группе больных, получавших реамберин. Но основные отличия наблюдались между показателями, характеризующими

Таблица 2

Общие и региональные маркеры тканевой перфузии и оксигенации

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа					2-я группа		
	1-е сутки исходные	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	1-е сутки исходные	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Глобальные критерии:								
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,4 ± 0,72	4,01 ± 0,7	3,61 ± 0,56	3,17 ± 0,54	3,19 ± 0,86	4,11 ± 1,01	3,68 ± 0,67	3,11 ± 0,56
SaO ₂ , %	91,3 ± 3,7	95,1 ± 3,3	96,1 ± 2,3	96,5 ± 1,7	90,7 ± 3,3	95,3 ± 3,1	96,3 ± 2,8	96,7 ± 1,3
SvO ₂ , %	54,1 ± 3,9	70,3 ± 4,1*	69,7 ± 3,3	68,9 ± 1,1	53,7 ± 4,1	71,2 ± 4,3*	68,8 ± 3,1	69,1 ± 2,1
Содержание кислорода в артериальной крови СаО ₂ , мл/л	146,8 ± 11,7	140,2 ± 12,1	141,7 ± 9,1	142,2 ± 7,6	145,9 ± 10,3	140,6 ± 11,3	141,9 ± 9,7	142,6 ± 7,6
Содержание кислорода в смешанной венозной крови SvO ₂ мл/л	87,1 ± 7,3	103,7 ± 5,9*	102,8 ± 6,1	101,6 ± 5,4	86,4 ± 8,1	104,9 ± 6,7*	101,4 ± 6,3	101,8 ± 5,4
Доставка кислорода DO ₂ мл*мин ⁻¹ *м ⁻²	471,3 ± 44,3	563 ± 51,3	511,5 ± 41,3	450,8 ± 33	462,6 ± 47,3	577,9 ± 43,1	522,3 ± 41	443,6 ± 36
Потребление кислорода VO ₂	191,6 ± 13,7	146,7 ± 9,8*	140,5 ± 7,2	128,4 ± 5,1	188,7 ± 11,3	146,8 ± 8,8*	149,1 ± 7,3	126,9 ± 6,3
Актуальный расход энергии (АРЭ), ккал/сут	2236 ± 173	1696 ± 131*	1622 ± 101	1497 ± 87	2206 ± 168	1712 ± 127*	1739 ± 131	1482 ± 76
Индекс утилизации кислорода (ИУО ₂), % Б	40,8 ± 3,7	25,7 ± 1,3*	27,5 ± 0,88	28,6 ± 0,071	41,1 ± 2,9	25,4 ± 1,3*	28,5 ± 1,7	28,6 ± 1,1
АРЭ/ДОО, ед	1,66 ± 0,24	1,26 ± 0,31	1,20 ± 0,28	1,11 ± 0,11*	1,64 ± 0,21	1,27 ± 0,23	1,28 ± 0,25	1,10 ± 0,12*
Региональные критерии:								
Проксимально-дистальный градиент температуры ΔT, °С	3,61 ± 1,1	2,21 ± 1,3	2,11 ± 0,6	1,4 ± 0,5	3,62 ± 1,2	2,1 ± 1,1	1,9 ± 0,9	1,5 ± 0,5
Проба наполнения капилляров, сек	3,1 ± 1,3	2,1 ± 0,8	1,7 ± 0,7	1,5 ± 0,3	3,2 ± 1,3	2,3 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,3
Гастрально-альвеолярный градиент СО ₂ мм рт ст	5,8 ± 1,4	3,1 ± 1,1	1,66 ± 0,9*	1,5 ± 0,7	5,9 ± 1,3	3,2 ± 1,01	1,53 ± 0,71*	1,5 ± 0,6
Концентрация лактата в крови, ммоль/л	6,88 ± 0,78	4,81 ± 0,93	4,41 ± 0,69*	4,11 ± 0,54	6,91 ± 0,88	4,1 ± 0,66*	2,44 ± 0,7***	1,83 ± 0,6
Концентрация пирувата в крови, ммоль/л	0,11 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,19 ± 0,02*	0,12 ± 0,02	0,23 ± 0,02***	0,25 ± 0,03	0,25 ± 0,03
Диурез, мл/ч	38 ± 18	61 ± 23	63 ± 31	56 ± 17	36 ± 24	71 ± 26	53 ± 21	51 ± 13
Креатинин, мкмоль/л	163 ± 61	151 ± 33	144 ± 28	139 ± 26	167 ± 58	147 ± 36	128 ± 33	104 ± 29
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73м ²	48 ± 29	71 ± 23	78 ± 29	84 ± 31	46 ± 27	73 ± 21	89 ± 33	93 ± 31

* Различия достоверны в сравнении с предыдущим этапом исследования

** Различия достоверны на идентичных этапах между группами сравнения

Таблица 3

Динамика маркеров печёночной функции и острофазового ответа печени на воспалени

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа			2-я группа		
	исходные	на 3-й день	на 5-й день	исходные	на 3-й день	на 5-й день
Билирубин, мкмоль/л	19,8 ± 3,7	17,6 ± 3,1	14,3 ± 2,7	19,7 ± 3,1	16,1 ± 2,9	12,1 ± 1,7*
АлАТ, ЕД/л	91,4 ± 3,7	84,3 ± 4,9	48,7 ± 1,3*	93,7 ± 3,1	44,1 ± 2,3**	42,1 ± 1,7
АсАТ, ЕД/л	104,1 ± 6,7	88,7 ± 5,3	49,5 ± 1,4*	101,3 ± 7,1	45,4 ± 2,1**	37,6 ± 1,3
ЛДГ, ЕД/л	466 ± 10,8	336,1 ± 9,8*	221,4 ± 7,9*	459 ± 11,3	249,7 ± 7,3**	207 ± 4,1*
С-реактивный белок, мг/л	128,9 ± 6,7	176,3 ± 7,9*	104,7 ± 7,1*	131 ± 7 ± 9,3	76,4 ± 6,1**	44,3 ± 3,7**
Фибриноген, г/л	6,1 ± 1,3	5,3 ± 0,93	4,8 ± 0,76	6,3 ± 1,4	4,1 ± 0,71	2,6 ± 0,55**
Протеин-С, нормированное отношение	0,38 ± 0,03	0,31 ± 0,04*	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,03	0,87 ± 0,04***	0,93 ± 0,03**

* Различия достоверны в сравнении с предыдущим этапом исследования

** Различия достоверны на идентичных этапах между группами сравнения

особенности метаболического ответа (табл. 4) и острофазовой реакции печени (табл. 3).

Дозы инсулина у больных с сахарным диабетом для поддержания уровня гликемии менее 11 ммоль/л, и у больных без диабета для поддержания концентрации глюкозы в пределах от 4,6 до 8 ммоль/л были значительно ниже у больных 2-й группы на всех этапах исследования (р 0,01).

Степень метаболического стресса значительно выраженнее у больных в 1-й группе, тогда как под влиянием терапии реамберином метаболический стресс определялся, как умеренный (КИ 5 ед) уже на 2-е сутки лечения.

Характеризуя цитоплазматическую редокси-пару, лактат-пируватный индекс более быстро нормализовался у больных во 2-й группе, и уже на 3-и сутки был меньше 10,0 ед. Повышенная концентрация лактата сохранялась значительно дольше в 1-й группе, в целом избыток лактата у больных с сепсисом объясняется замедлением его печёночного клиренса [3].

Улучшение функционального состояния печени уже на 2-е сутки по основным печёночным маркерам (табл. 3) достоверно отличалось в исследуемой группе, поэтому и клиренс молочной кислоты у больных во 2-й группе был выше, о чём свидетельствует более быстрая нормализация концентрации лактата.

Значительный интерес представляет динамика α -гидроксibuтиратдегидрогеназы (α -HBDH) – фермента, характеризующего состояние митохондриальной редокси-пары – ацетата и гидроксibuтирата [11, 12].

О нарушении митохондриального статуса, как установлено раньше [12, 14], свидетельствует увеличение соотношения ацетата/ацетата к

гидроксibuтирату более 0,4, что наблюдается при повышении концентрации последнего выше 0,07 мкмоль/л и активности α -HBDH выше 70 ЕД/л [11].

Увеличение активности α -HBDH в 1-е сутки наблюдалось у всех больных, указывая на наличие митохондриальной дисфункции, а в сочетании с микроциркуляторными нарушениями – микроциркуляторно-митохондриального дистресс-синдрома (ММДС) [14], под влиянием реамберина восстановление митохондриальной функции наблюдалась более отчётливо и быстро (табл. 4).

Одновременно с устранением митохондриальной дисфункции у больных в группе реамберина наблюдалось существенное увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови – конечного продукта деградации адениловых нуклеотидов АТФ+АДП+АМР [6], что свидетельствует об увеличении общего пула макроэргических соединений в результате их интенсивного синтеза в процессе аэробного дыхания.

Другими словами, ускорение синтеза аденилнуклеотидов и их участие в метаболизме с последующей деградацией до мочевой кислоты возможно при ограничении доли анаэробного метаболизма [6, 12].

Ещё в 1935 г. Сент-Дьердьи показал [2], что дикарбоновые кислоты оказывают каталитическое действие на процесс дыхания, так как каждая из этих кислот, например, янтарная, сильно стимулирует окисление многих молекул эндогенного субстрата. Выявленные особенности метаболического ответа при сепсисе под влиянием янтарной кислоты наблюдались одновременно с изменениями острофазовой реакции печени (табл. 3) – возрастанием активности систе-

Таблица 4

Показатели, характеризующие особенности метаболического ответа

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа				2-я группа			
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Средняя доза инсулина у больных с сахарным диабетом, ЕД	45,3 ± 2,6	28,7 ± 2,1*	18,6 ± 1,3*	18,3 ± 1,5	31,2 ± 1,7**	18,3 ± 1,9**	16,1 ± 1,3	14,7 ± 1,7
Средняя доза инсулина у больных без сахарного диабета, ЕД	26,8 ± 2,3	16,1 ± 2,1*	8,7 ± 1,3*	0	18,3 ± 2,1*,*	10,1 ± 1,3*,*	5,3 ± 0,7*	0
Катаболический индекс (КИ), ед	9,33 ± 1,13	7,41 ± 1,01	5,7 ± 0,9*	5,1 ± 0,7	9,27 ± 1,17	4,6 ± 0,8*,*	4,3 ± 0,6	2,6 ± 0,51*,*
Индекс лактат/пируват, ед	62,5 ± 3,7	32,1 ± 2,9*	25,9 ± 2,3	12,3 ± 0,8*	57,6 ± 3,9	17,8 ± 1,3*,*	9,3 ± 0,8**	7,3 ± 0,7**
α-гидроксипируват-дегидрогеназа, ЕД/л	198,6 ± 13,8	176,3 ± 10,8	128,3 ± 9,1*	96,7 ± 3,7*	196,3 ± 0,7	104,1 ± 9,1*,*	90,6 ± 7,9**	76,1 ± 3,6**
Концентрация мочевой кислоты в крови, ммоль/л	148,7 ± 13,1	167,3 ± 11,3	177,1 ± 9,3	181 ± 8,6*	149,1 ± 11,7	249 ± 10,1**	246 ± 7,9**	271 ± 8,3*,*

* Различия достоверны в сравнении с предыдущим этапом исследования

** Различия достоверны на идентичных этапах между группами сравнения

мы протеина С и снижением синтеза белков острой фазы с отрицательным знаком (СРБ, фибриногена).

Важно, что эти процессы протекали одновременно: модуляция острофазового и метаболического ответа при сепсисе положительно влияют друг на друга, устраняя ММДС, способствуя восстановлению аэробного метаболизма, что имеет большое значение для предупреждения полиорганной недостаточности [10, 14]. Так, существенные различия выявлены между группами сравнения в частотах развития органных нарушений после завершения лечения по протоколу (рис. 1).

Неожиданными оказались различия у больных с исходно неудачным лечением через 48 часов интенсивной терапии (табл. 5). Количество пациентов, требующих повторного хирургического вмешательства или коррекции антибактериальной терапии в обеих группах было практически одинаковым (51,9% и 53,6% соответственно), но у больных 1-й группы гипердинамический тип кровообращения, выраженный гиперметаболизм и тяжёлый метабо-



Рис. 1. Частота развития органных нарушений в группах сравнения.

лический стресс сопровождался высокой концентрацией лактата крови, активацией воспаления с повышением СРБ, угнетением системы протеина С, что сопровождалось достоверными различиями в тяжести пациентов по объективным шкалам (табл. 5).

Таблица 5

Основные отличия, выявленные у больных с исходно неудачным лечением в первые 48 часов заболевания

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 15)	Значение p
Сердечный индекс (СИ), л/мин*м ⁻²	4,48 ± 0,71	3,47 ± 0,39	0,18
Доставка кислорода (DO ₂), мл*мин*м ⁻²	619 ± 46	527,3 ± 39	0,125
Потребление кислорода (VO ₂), мл*мин*м ⁻²	173,7 ± 10,3	141,3 ± 7,9	0,018
Актуальный расход энергии (АРЭ), ккал/сут	2128 ± 173	1646 ± 143	0,039
Катаболический индекс, ед	11,3 ± 1,71	6,4 ± 0,93	0,017
Концентрация лактата в сыворотке крови, моль/л	5,33 ± 0,98	2,66 ± 0,83	0,045
α-гидроксibuтират-дегидрогеназа, ЕД/л	203,6 ± 11,6	106,8 ± 9,3	< 0,001
СРБ, мг/л	76,8 ± 3,3	8,3 ± 1,7	< 0,001
Протеин С, акт.	0,27 ± 0,01	0,69 ± 0,02	< 0,001
APACHE II, баллы	24,7 ± 3,1	16,3 ± 2,7	0,049
SOFA, баллы	6,33 ± 1,17	3,21 ± 0,93	0,045
Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, мкмоль/л	149,8 ± 11,7	217,9 ± 10,3	< 0,001

Оценка результатов лечения по конечным пунктам также выявила достоверные различия, связанные с проведенным видом терапии (рис. 2). Длительность лечения в ОИТС и летальность после завершения лечения по протоколу отличались, но не были достоверными, тогда как выявленные различия в частоте персистирующих органных нарушений до 28-го дня болезни были определяющими для выживаемости пациентов до 28-го дня, восстановления качества жизни до 35-го дня заболевания (рис. 2).

Выводы.

1. Применение препарата на основе янтарной кислоты – реамберина у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком оказывает моду-

лирующее влияние на метаболизм, что сопровождается катализацией аэробного дыхания с пополнением общего пула макроэргических соединений, восстановлением цитоплазматического и митохондриального редокс-статуса, устранением митохондриальной дисфункции и ограничением гиперметаболического ответа на воспаление.

2. Модуляция острофазового ответа на воспаление под влиянием реамберина проявляется восстановлением функции печени, стимулирующей синтеза протеинов острой фазы положительного действия – белков системы протеина С, и ограничением продукции острофазовых белков с отрицательным знаком – С-реактивного белка, фибриногена.

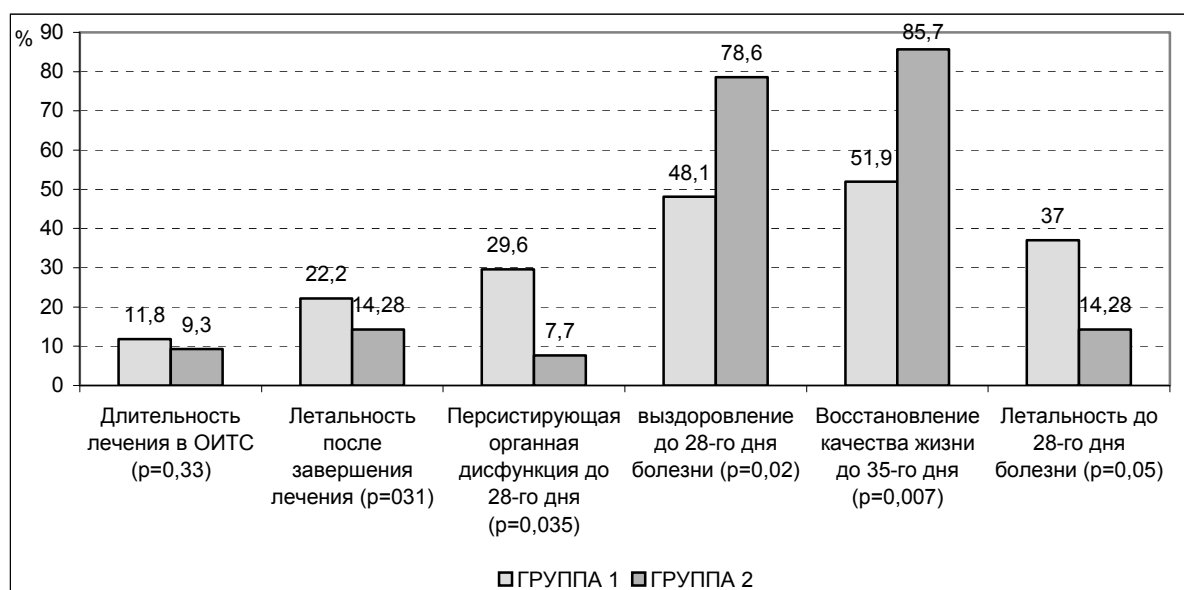


Рис. 2. Оценка результатов лечения с применением реамберина по конечным точкам

3. Модуляция метаболического ответа и острофазовой реакции печени на воспаление снижает риск развития органной дисфункции – недостаточности, способствует повышению выживаемости и качества жизни у больных с сепсисом и септическим шоком.

Список литературы

1. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей, издание третье, дополненное. СПб. – 2001. – 172 с.
2. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / Пер. с англ. Под ред. акад. А.А. Баева и д-ра хим. Наук Я.М. Варшавского. М.: Мир. – 1976. – 957 с.
3. Мальцева Л.А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 176 с.
4. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации. СПб. – 2002. – 19 с.
5. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Коломеец А.В., Мосенцев Н.Н. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности. Методические рекомендации. Днепропетровск. – 2004. – 36 с.
6. Angelos M.G., Muzzay H.N., Waite M.D., Gorsline R.T. Postischemic inotropic support of the dysfunctional heart // Critical Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 410 – 416.
7. Castelli G.P., Pognani C., Meisner M., Stuardi A., Bellomi D., Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction // Critical Care. – 2004. – Vol. 8. – R. 234 – R. 243.
8. Dellinger R.P., Vincent J-L. The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice // Critical Care. – 2005. – Vol. 9. – No. 11. – P. 653 – 654.
9. Grimble R.F. Immunity: nutrients or genes as modulators? // Nestle 3th Clinical Nutrition Course 20th to 26th June, 2004. – Glion-Switzerland. – S. 15.
10. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis // Critical Care. – 2005. – Vol. 9. – S. 13 – 19.
11. Levy B., Sadoune L-O., Gelot A-M., Bollaert P-E., Nabet P., Larcen A. Evolution of lactate / pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine – treated septic shock // Crit Care Med. – 2000. – Vol. 28. – No. 1. – P. 114 – 119.
12. Mizock B.A. Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction, and mortality // Crit Care Med. – 2002. – vol. 28. – No. 1. – P. 270 – 271.
13. Valenza F., Aletti G., Fossali T., Chevillard G. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis // Critical Care. – 2005. – Vol. 9. – No. 9. – P. 588 – 593.
14. Vincent J-L., De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis // Critical Care. – 2005. – vol. 9. – suppl. 4. – S. 9 – 11.

Summary

An open, randomized, comparative study was conducted to compare the efficacy of two regimes for the treatment in septic patients. A total of 55 septic patients were randomized to management either Surviving Sepsis Campaign guidelines (the group 1), and the some strategy in combination with Reamberin (group 2). It was shown that the amber acid (succinate) can develop the modulating action on metabolic response by restore of aerobic breathing, redox imbalance, and mitochondrial dysfunction. Influence on hepatocellular function contributing to recover of the protein-C activity. The use of Reamberin was associated with reduce of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis and septic shock.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ШУНТОВОГО КРОВОТОКА ПО СФОРМИРОВАННОЙ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Е.Д. Комарова, Н.А. Карлова, М.С. Команденко, Е.А. Ворон
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Гемодиализ является основным методом заместительной терапии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН).

До настоящего времени в качестве постоянного сосудистого доступа для проведения программного гемодиализа у больных с ТХПН используется подкожная нативная артериовенозная фистула.

Методом эхокардиографии и триплексным сканированием артериовенозной фистулы обследованы в динамике 147 больных с терминальной ХПН. 56 больных находились под наблюдением от года до трех лет и состояние сердечно-сосудистой системы данных пациентов было изучено в динамике.

Установлено, что в процессе нормального функционирования АВФ не происходит каких-либо значимых изменений её гемодинамических характеристик.

Гемодиализ является основным методом заместительной терапии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН). В 1966 году американский исследователь М. J. Brescia предложил формирование подкожной нативной артериовенозной фистулы в качестве постоянного сосудистого доступа для проведения программного гемодиализа у больных с ТХПН [9]. До настоящего времени наложение анастомоза между *a. radialis* и *v. cephalica* является наиболее распространенным способом формирования артериовенозной фистулы [7, 10].

Начиная с 70-х гг. опубликовано довольно большое количество статей, посвященных определению объема кровотока через артериовенозную фистулу. Так, с помощью плетизмографии было установлено, что кровоток в фистуле, наложенной между лучевой артерией и латеральной подкожной веной руки по типу «бок в бок» в среднем достигает 242 ± 72 мл/мин [10]. Аналогичные результаты получены при измерении кровотока в фистуле между *a. radialis* и *v. cephalica*, анастомозированными по типу «конец вены в бок артерии», непосредственно во время ангиохирургической операции [11]. Измерение кровотока в фистуле, сформированной на предплечье с помощью аутотрансплантата вены, показало, что средний дебит крови в ней составляет 304 мл/мин [4].

В 80-х гг. с развитием ультразвуковых методов исследования стало возможным определение объема кровотока через артериовенозную фистулу при помощи доплерографии. Объемная скорость кровотока вычислялась с учетом диаметра сосуда (как правило, отводящей фистульной вены), измеренного в В-режиме, и скорости кровотока, измеренной в импульсно-волновом доплеровском режиме. Авторы данных исследований утверждают, что кровоток по артериовенозной фистуле достигает 3070 ± 100 мл/мин, что составляет 50% от сердечного выброса [1, 2, 6].

В доступной литературе имеются единичные работы, посвященные изменениям гемодинамических параметров АВФ в зависимости от времени её функционирования, о взаимосвязи этих величин с показателями внутрисердечной гемодинамики [2, 6].

Целью исследования явилось изучение величины и динамики объема шунтового кровотока по АВФ у больных с ТХПН на программном гемодиализе. Реализация цели работы производилась путем исследования показателей внутрисердечной гемодинамики, величины шунтового кровотока и анатомического состояния АВФ.

Материал и методы. Обследовано 147 больных (83 мужчины и 64 женщины), в возрасте от 21 до 70 лет (средний возраст 47,5 лет), с терминальной ХПН, получавших лечение в отделениях хронического гемодиализа города Санкт-Петербурга. 56 больных находились под наблюдением от года до трех лет и состояние сердечно-сосудистой системы данных пациентов было изучено в динамике. Срок заместительной терапии гемодиализом составил от 6 месяцев до 10 лет.

Причиной развития ТХПН у 93 пациентов основной группы (69%) был хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит – у 4 пациентов (3%), поликистоз почек – у 15 пациентов (12%), аномалии развития мочеполевой системы – у 8 пациентов (6%), амилоидоз почек – у 3 пациентов (3%), другие (мочекаменная болезнь (МКБ), системные заболевания и др.) – у 10 человек (8%).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппаратах VIVID-3 фирмы GE Medical Systems и SIEMENS SONOLINE G60S

секторным датчиком с частотой сканирования 3,5 МГц с использованием триплексного режима по протоколу стандартного эхокардиографического исследования, рекомендованного Американской Ассоциацией эхокардиографистов [4, 7].

Ультразвуковое исследование артериовенозной фистулы производилось на аппаратах VIVID-3 фирмы GE Medical Systems и SIEMENS SONOLINE G60S линейным датчиком с частотой сканирования 7 МГц с использованием триплексного режима. При ультразвуковом исследовании оценивалось состояние артерии и вены, формирующих АВФ, и состояние анастомоза. Для проведения сканирования АВФ ультразвуковой датчик располагался над зоной максимальной вибрации, пальпируемой над анастомозом. Для отчетливой регистрации цветового спектра кровотока через анастомоз АВФ и уменьшения количества артефактов проводилась соответствующая настройка параметров аппарата, ведущая к уменьшению частоты кадров. Она достигалась увеличением размера цветового окна и приведением шкалы цветового доплеровского картирования в соответствие со скоростью кровотока. При правильной настройке всех этих параметров можно было отчетливо визуализировать анастомоз АВФ, диаметр которого измерялся в зоне максимально интенсивного цветового эхо-сигнала, т. е. в месте максимально высокой скорости потока крови. Так как скорость кровотока через анастомоз чрезвычайно высока (до 600 см/сек), нами было предложено производить регистрацию профиля кровотока через анастомоз с использованием постоянно-волнового доплеровского режима, не имеющего скоростных ограничений. Регистрация профиля кровотока через анастомоз АВФ проводилась секторным датчиком с частотой сканирования 3,5 – 4,0 МГц. Для регистрации профиля и точного измерения линейной скорости кровотока через анастомоз датчик располагали над зоной максимальной вибрации, пальпируемой над анастомозом. Регистрацию профиля и измерение скоростных показателей кровотока через анастомоз АВФ производили в постоянно-волновом доплеровском режиме, получая максимально четкий спектр и регистрируя максимальную линейную скорость кровотока.

По формуле, заложенной в программу ультразвукового сканера, измерялась максимальная линейная скорость и рассчитывался интеграл линейной скорости кровотока (velocity time integral), для чего производили трассирование по контуру спектра кровотока, зарегистрированного за один кардиоцикл.

Расчет минутного объема кровотока через анастомоз определялся по формуле, заложенной в программу ультразвукового сканера:

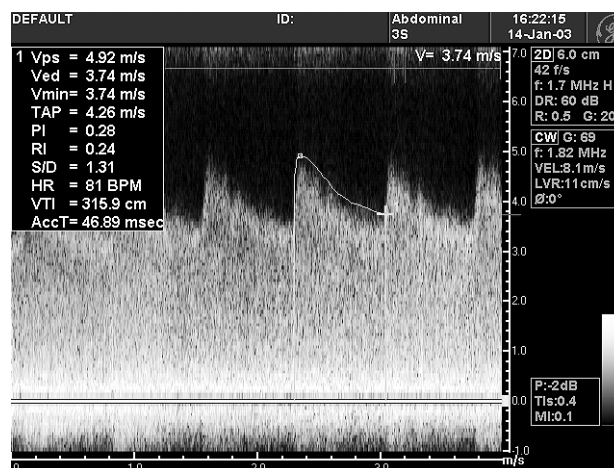


Рис. 1. Спектр кровотока через анастомоз АВФ, зарегистрированный в постоянно – волновом доплеровском режиме

$$V_{(мл)} = A \times VTI \times HR \quad (1)$$

где V – объем шунтового кровотока (мл), A – площадь поперечного сечения сосуда (см²), VTI – интеграл линейной скорости кровотока через анастомоз (см), HR – частота сердечных сокращений (за 1 мин).

Для косвенной оценки гемодинамической значимости шунта величину шунтового кровотока соотносили с величиной сердечного выброса (SV), измеренного при эхокардиографическом исследовании по формуле:

$$V_{(мл)} / SV_{(мл)} \times 100\% \quad (2)$$

где V – объем шунтового кровотока (мл), SV – величина сердечного выброса (мл).

Для стандартизации результатов объемная скорость кровотока пересчитывалась на стандартную площадь поверхности тела (1,73 м²) по формуле:

$$V'_{(мл)} = V \times 1,73 / S \quad (3)$$

где S – площадь поверхности тела пациента (м²).

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v. 7.0, Statistica for Windows v. 5.0).

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения объема шунтового сброса крови через анастомоз АВФ всем больным было выполнено триплексное сканирование артериовенозной фистулы. Результаты триплексного сканирования АВФ представлены в таблице 1.

Из представленной таблицы следует, что средний диаметр анастомоза АВФ, измеренный в триплексном режиме, составил $0,19 \pm 0,02$ см. Средний объем шунтового кровотока по АВФ, измеренный с использованием постоянно-

Таблица 1

Гемодинамические характеристики кровотока по АВФ

№ п/п	Показатель	Данные обследования
1	Диаметр анастомоза АВФ (см)	$0,19 \pm 0,02$
2	VTI (см)	$219,8 \pm 47,4$
3	Кровоток по АВФ (% от SV)	$5,8 \pm 1,4$
4	Кровоток по АВФ (мл в мин)	$455,9 \pm 103,5$
5	Кровоток по АВФ с поправкой на площадь поверхности тела (мл в мин)	$475,6 \pm 117,6$

но-волнового доплеровского режима, равен $455,9 \pm 103,5$ мл в мин, что составляет $5,8 \pm 1,4\%$ от сердечного выброса и достоверно отличается от известных величин.

С целью объективного динамического контроля за состоянием сосудистого доступа через 12 месяцев после первого обследования всей группе больных проводились повторные эхокардиографическое исследование и триплексное сканирование АВФ. Из выборки были ис-

ключены больные, имевшие за прошедший период времени эпизоды неокклюзивных тромбозов отводящей фистульной вены, либо перенесшие хирургические операции реконструкции сосудистого доступа с целью восстановления его функции.

Данные, полученные в результате динамических исследований кровотока по АВФ всей группы пациентов, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика шунтового кровотока по АВФ

№ п/п	Показатель	Данные первичного исследования	Данные повторного исследования	p
1	Диаметр анастомоза АВФ (см)	$0,19 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	NS
2	VTI (см)	$219,8 \pm 47,4$	$193,0 \pm 48,6$	NS
3	Кровоток по АВФ (% SV)	$5,8 \pm 1,4$	$5,5 \pm 1,3$	NS
4	Кровоток по АВФ (мл в мин)	$455,9 \pm 103,5$	$442,5 \pm 109,3$	NS

Как следует из представленной таблицы, не получено данных об изменении каких-либо характеристик кровотока через анастомоз АВФ за прошедший период времени. Не выявлено достоверных изменений ни диаметра анастомоза АВФ ($0,19 \pm 0,02$ см), ни объема шунтового кровотока через АВФ, измеренного в мл (динамика от $455,9 \pm 103,5$ мл в мин до $442,5 \pm 109,3$ мл в мин) и в% от сердечного выброса (динамика от $5,8 \pm 1,4\%$ до $5,5 \pm 1,3\%$).

Таким образом, в процессе нормального функционирования АВФ за исследуемый период времени не выявлено каких-либо значимых изменений её гемодинамических характеристик.

Предложенный метод определения объема шунтового кровотока по АВФ отличается от имеющихся аналогов тем, что измерение диаметра сосуда производится в месте анастомоза, а скоростные характеристики кровотока определяются с использованием постоянно-волнового доплеровского режима.

Разработанная методика позволяет минимизировать недостатки ультразвуковой ангиографии, так как вычисление объемной скорости кровотока по скорости потока зависит от оценки площади поперечного сечения отверстия или

сосуда, через который протекает кровь. Определение площади – наиболее слабое звено в оценке объемной скорости кровотока; это связано с тем, что измерения площади поперечного сечения с помощью В-режима не являются точными или надежными. Из-за того, что при расчетах диаметр возводится в квадрат, незначительная ошибка в измерении приводит к заметной ошибке в определении площади [3]. Отводящая фистульная вена, используемая в качестве постоянного сосудистого доступа для проведения гемодиализа, испытывает постоянную нагрузку артериальным давлением внутри артериовенозной фистулы, несоответствующим тонусу венозной стенки, и подвергается хронической травматизации пункциями. Происходит неравномерное расширение просвета и резкая деформация стенок венозного сегмента артериовенозной фистулы, что значительно затрудняет проведение измерений. Кроме того, в просвете фистульной вены регистрируется высокоскоростной артериализованный турбулентный кровоток, скорость которого максимальна в центре и становится ниже по мере приближения к стенкам сосуда. Следовательно, чем шире фистульная вена, тем больше разница между линейными скоростями в центре и на периферии сосуда, и чем выше скорость кровотока, тем

больше становится эта разница. В результате, измеряя профиль кровотока в центре, получают заведомо завышенные данные, что делает практически невозможным адекватную оценку скоростных характеристик кровотока.

Ангиохирургические особенности формирования сосудистого анастомоза (использование для зашивания краев анастомоза непрерывных обвивных и фиксирующих швов) и дальнейшее развитие фиброзной соединительной ткани вокруг сформированного анастомоза позволяют исключить возможность его дилатации с течением времени.

Поскольку скорость кровотока через анастомоз артериовенозной фистулы крайне велика и достигает 400–500 см/с, для ее измерения абсолютно невозможно применить импульсно-волновой доплеровский режим, позволяющий оценивать кровоток, скорость которого не превышает 200 см/с. Для получения скоростных характеристик кровотока через анастомоз артериовенозной фистулы предлагается использовать постоянно-волновой доплеровский режим, использующийся в эхокардиографии и не имеющий скоростных ограничений [4, 7].

Выводы

Предложенный метод расчета объема шунтового кровотока через анастомоз АВФ позволяет минимизировать недостатки ультразвуковой ангиографии, существенно уменьшая погрешности при определении площади поперечного сечения сосуда, через который протекает кровь. Использование постоянно – волнового доплеровского режима позволяет получить четкий спектр кровотока через анастомоз АВФ, что дает возможность измерения и вычисления всех необходимых скоростных характеристик кровотока.

Таким образом, при расчете объема шунтового кровотока по артериовенозной фистуле с использованием постоянно-волнового доплеровского режима установлено, что средний объем шунтового кровотока по АВФ равен $455,9 \pm 103,5$ мл в мин, что составляет $5,8 \pm 1,4\%$ от сердечного выброса и достоверно отличается от известных величин.

Установлено, что в процессе нормального функционирования АВФ за исследуемый период времени не происходит каких-либо значимых изменений её гемодинамических характеристик.

Список литературы

1. Гринев К.М., Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г. и др. О способах коррекции «избыточных» артериовеноз-

ных фистул у пациентов на хроническом гемодиализе // Нефрология. – 1997. – № 3. – С. 27–28.

2. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А. и др. Коррекция кровотока по артериовенозной фистуле как метод лечения сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Нефрология. – 1999. – № 1. – С. 102–104.

3. Иваницкий А.В., Константинова В.М., Косенко А.И., Горбачевский С.В. Оценка показателей гемодинамики у больных с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией с помощью доплероэхокардиографии: Пособие для врачей, М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2001. – 23 с.

4. Клейза В.Ю., Дайнис Б.Э. Ангиохирургические аспекты подготовки больного к гемодиализу. – Вильнюс: Москлас, 1980. – 204 с.

5. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. / Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. V том. – М.: Видар, 1998. – 360 с.

6. Лукичев Б.Г., Енькина Т.Н., Гринев К.М. и др. Лечение сердечной недостаточности, обусловленной увеличенным кровотоком через артериовенозную фистулу у больных на гемодиализе // Сборник материалов II Съезда нефрологов России (18–22 окт. 1999г., Москва). – М., 1999. – С. 150.

7. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. – СПб.: Фолиант, 2001. – 253 с.

8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М., 1993. – 347 с.

9. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula // N. Engl. J. Med. – 1966. – Vol. 275. – P. 1089.

10. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. – New York, National Kidney Foundation, 1997. – 191 p.

11. Polto F., Reina A., Vadala G., Platania P., Rinel-la P., Musumeci S. Value and limitations of telethermography in the diagnosis of peripheral arterial diseases (clinical contribution) // Chir. Ital. – 1976. – Vol. 28. – № 2. – P. 136–151.

12. Sivanesan S., How T.V., Bakran A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 13. – № 12. – P. 3108–3110.

Summary

Haemodialysis is the main method of replacing therapy for the patients with chronic renal failure. Till the present time the as the constant vascular approach for programmed haemodialysis there is used the native arteriovenous fistula. We used echocardiography and triplex Doppler scanning of the arteriovenous fistula to examine 147 patients with terminal chronic renal failure. 56 patients were under observations during the period from one to three years and the condition of their cardiovascular system was examined in dynamics. There was determined that at normal functioning of the arteriovenous fistula there are no significant changes in its haemodynamics.

РАЗРАБОТКА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ РЕАМБЕРИНА

И.В. Сарвилина

Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону

Сегодня на фармацевтическом рынке России представлено большое количество средств метаболической направленности действия, которые в зарубежной медицинской литературе определяются как «модификаторы биологического ответа». Основной проблемой в применении их в клинической практике является отсутствие доказательных режимов дозирования при каждой конкретной патологии и у каждого конкретного пациента. Эта проблема связана как с отсутствием многоцентровых рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения данной группы лекарственных средств, так и разработанной технологической платформы для проведения фармакокинетических исследований и оценки фармакодинамических эффектов на молекулярном уровне.

В настоящем исследовании (на примере популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) тип 1, находящихся в стадии декомпенсации) разработана схема оценки фармакодинамических эффектов и предложена новая методика оценки фармакокинетических показателей инфузионной среды «Реамберин 1,5% для инфузий», в состав которой входит активное вещество – смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях.

СД относится к распространенным заболеваниям. Им страдает около 3–4% населения. Ожидаемая распространенность СД к 2010 году составит около 215 млн человек [1]. СД тип 1 составляет 15–20% от всех больных диабетом. В настоящее время, несмотря на появляющиеся эпидемиологические данные и результаты многоцентровых исследований, свидетельствующих о наличии патогенетической взаимосвязи между метаболическими расстройствами при СД и его осложнениями, современные клинические руководства и международные рекомендации не уделяют достаточного внимания новым методам лечения СД, эффективно воздействующим на метаболомные процессы. В связи с интенсивным развитием новых знаний в области геномики, транскриптомики, метаболомики становятся возможными разработка и применение лекарственных средств с целенаправленным воздействием на молекулярные процессы, происходящие на уровне клетки при СД. СД сопровождается структурными изменениями со-

судов и ткани почек, сердца, головного мозга. В основе этих изменений лежит энергодифицит, нарушение ресинтеза белка, фосфолипидов и других структурных компонентов клетки, активация свободнорадикального окисления. Дискуссионным остается вопрос, касающийся применения лекарственных средств, обладающих метаболическим действием и способствующих улучшению нейронального метаболизма, стабилизации физиологических механизмов ауторегуляции мозгового, кардиального и почечного кровообращения, которые нарушены в условиях энергетического дисбаланса при СД тип 1.

Цель работы – разработка нового подхода к индивидуализации дозирования лекарственных средств с метаболической направленностью действия у пациентов с СД тип 1 на примере инфузионной среды «Реамберин 1,5% раствор для инфузий» в условиях клинико-фармакологического исследования с разработкой новых методов оценки регуляции и функционирования метаболических шунтов, связанных с продукцией и трансформацией янтарной кислоты.

Материал и методы.

Настоящее исследование являлось проспективным сравнительным с параллельным дизайном. В исследование было включено 36 пациентов с СД тип 1, находившихся в стадии декомпенсации, согласно клинико – анамнестической характеристике, представленной в таблице 1. Контрольную группу пациентов составили 17 человек, принимавших интенсифицированный режим инсулинотерапии (ИИ), исследуемую группу – 19 человек, получавших ИИ и Реамберин 1,5% раствор, внутривенно капельно, со скоростью 60 капель в минуту, 400 мл, в 17.00, через 48 часов, количество внутривенных введений – 5. Категория пациентов с СД тип 1 соответствовала критериям СД тип 1 подтип Б, отличающегося от пациентов с СД тип 1 подтип А длительностью заболевания к моменту появления потребности в инсулине (не превышает 3–4 лет). Конечной точкой исследования являлись критерии компенсации СД [2]. В стадии декомпенсации больной получал ИИ, включавшую введение инсулина короткого действия (Хумулин R, Eli Lilly, США) и инсулина продленного действия дважды в день (вместо базальной секреции, Хумулин Н, Eli Lilly, США). Доза инсулина короткого действия определялась из расчета 1 ЕД на каждые

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	Целевая популяция (выборка)
Пол (мужчины/женщины)	12/24
Возраст, годы: I возрастная группа (до 25 лет), кол. –	8
II возрастная группа (до 35 лет), кол. –	22
III возрастная группа (до 50 лет), кол. –	6
Масса тела, кг	68,2 ± 3,7
Индекс массы тела, кг/см ²	25,5 ± 1,1
Рост, см	170,3 ± 3,3
Длительность диабета, годы	7,8 ± 2,3
Длительность АГ, годы: I ст.	3,2 ± 1,8
II ст.	6,8 ± 1,2
III ст.	9,8 ± 1,6
Длительность приема инсулина, годы	5,7 ± 1,1
Сроки возникновения потребности в инсулине, годы	2,4 ± 0,5
диабетическая нефропатия: стадия начинающейся диабетической нефропатией (III стадия), кол.	27
ХСН, ФК, кол.:	
ФК I класс	15
Диабетическая нейропатия, кол.	18

1,7 ммоль/л постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л. Инсулин средней продолжительности действия назначался в начальной дозе из расчета 0,2 – 0,5 Ед/кг веса и корректировался по уровню гликемии натошак 1 ЕД инсулина на каждые 1,1 ммоль/л, превышающие 7,7 ммоль/л.

Для оценки влияния Реамберина на фоне ИИ на глюкодинамику у больных определяли содержание глюкозы натошак и в 9.00, 13.00, 17.00 (гликемический профиль больного) на биохимическом анализаторе BioStat Fax+ (США). Для оценки характера изменений концентрации глюкозы использовались критерии диагностики СД и других нарушений толерантности к глюкозе, предложенных американской ассоциацией диабета. Определялся уровень HbA_{1c}, являвшийся косвенным подтверждением наличия метаболического эффекта у Реамберина на фоне ИИ. Нормальный уровень HbA_{1c} не превышал 8,3%. О степени компенсации углеводного обмена в процессе лечения инсулином и Реамберинотом судили по следующим показателям HbA_{1c}: HbA_{1c} до 9% – хорошая компенсация; HbA_{1c} 9–10 – удовлетворительная компенсация; HbA_{1c} более 10% – плохая компенсация. Концентрация креатинина определялась кинетическим методом по реакции Яффе. Регистрировались уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃) методом радиоиммунологического анализа (РИА). Концентрация глутамата в сыворотке крови определялась с целью анализа роли ян-

тарной кислоты в реализации активности глутамата в организме пациентов с СД тип 1 на фоне приема Реамберина (биохимический анализатор BioStat Fax+, США). Для оценки активности ПОЛ определяли содержание МДА по реакции с ТБК в кислой среде. Норма составляет 3,4–6,8 мкмоль/л. Определение активности СОД основано на способности фермента подавлять реакцию восстановления нитросинего тетразолия супероксидным анион радикалом, генерированным *in vitro* в системе ксантин: ксантиноксидаза. Динамика содержания Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ в сыворотке крови больных СД тип 1 оценивалась методом пламенной спектрофотометрии. Определение ионов хлора в сыворотке крови выполнялось меркуриметрическим методом с индикатором дифенилкарбазоном. Регистрировали степень протеинурии и уровень креатинина в моче. Применялась методика S. M. Marshall в оценке соотношения альбумин/креатинин мочи (ДСА – 2000, «Bayer»). [3, 4, 5].

В настоящее время разрабатывается технологическая платформа для фармакокинетического анализа Реамберина на основе концентраций янтарной кислоты (уровня концентрации янтарной кислоты в крови пациента до назначения и на фоне приема Реамберина) в биологических жидкостях у данного контингента больных. В программе ADAPT II рассчитываются индивидуальные значения оптимальных моментов измерений концентрации сукцината в крови в популяции пациентов с СД тип 1.

В качестве внутреннего стандарта применялась янтарная кислота (сукцинат, Sigma

Таблица 2

**Динамика показателей гликемии, глутамата и активности продуктов ПОЛ
в крови пациентов СД тип 1 (контрольная группа)**

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
Глюкоза плазмы, среднесуточный уровень, ммоль/л	9,3 ± 3,9	6,53 ± 0,6***
максимальный уровень	13,5 ± 3,4	10,2 ± 0,8***
минимальный уровень	4,6 ± 1,4	4,6 ± 0,3`
HbA _{1c} , %	10,3 ± 0,7	9,3 ± 0,3`
Концентрация МДА, мкмоль/л	1,8 ± 0,03	1,7 ± 0,05`
Лаг – период (мин)	55,3 ± 2,4	60,8 ± 1,8*
Скорость образования сопряженных диенов, нмоль х л ⁻¹ х мин ⁻¹	17,6 ± 0,3	17,1 ± 0,5`
СОД, усл. ед.	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1**
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	37,3 ± 2,7	38,9 ± 4,0`

` – недостоверные различия; * - p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Aldrich, Германия). Условия LC/MS-анализа. Электроспрейная ионизация (ESI), скорость потока через колонку 1,5 мл/мин, температура генератора азота 3500°C со скоростью потока азота 12 л/мин, давление распылителя 172 кПа, хроматографическая колонка Hypersil Amino Acid (5µm, 250x4,6 mm), температура на колонке подвижные фазы ацетонитрил: аммония ацетат (Sigma Aldrich) (70: 30 от объема соответственно). Диапазон m/z составляет 50–200. Вводимый объем образца 5 мкл.

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали по опроснику the Diabetes Quality of Life (низкий бал – дискомфорт и беспокойство, высокий – удовлетворительное КЖ). Длительность исследования составила 1 месяц.

Первичную и вторичную статистическую обработку материала исследования проводили на персональном IBM совместимом компьютере с процессором Pentium IV с использованием пакета статистических программ для биомедицинских исследований «Statistica 6.0». В кли-

ническом исследовании определялись следующие параметры описательной статистики: средняя (М), стандартная ошибка средней (SEM), t-критерий Стьюдента. Проводилась оценка нормальности распределения полученных данных.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе пациентов отмечено достоверное снижение среднесуточного, максимального уровней глюкозы при отсутствии достоверных изменений ее минимального уровня и уровня HbA_{1c}, концентрации МДА в крови, скорости образования сопряженных диенов и концентрации глутаминовой кислоты в крови. Зарегистрировано значимое увеличение уровня СОД в крови и продолжительности лаг-периода (табл. 2). Применение Реамберина приводило к достоверному снижению среднесуточного, максимального и минимального уровней глюкозы, HbA_{1c}, концентрации МДА, уменьшению продолжительности лаг-периода и скорости образования ДК с увеличением СОД и содержания глутаминовой кислоты в крови (табл. 3).

Таблица 3

**Динамика показателей гликемии, глутамата и активности продуктов ПОЛ
в крови пациентов СД тип 1 на фоне приема ИИ и Реамберина**

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
Глюкоза плазмы, ммоль/л	9,94 ± 0,48	5,48 ± 0,59***
максимальный уровень	14,07 ± 1,55	8,59 ± 0,58***
минимальный уровень	4,98 ± 0,78	4,18 ± 0,35`
HbA _{1c} , %	10,21 ± 0,40	8,11 ± 0,38***
Концентрация МДА, мкмоль/л	1,79 ± 0,079	1,55 ± 0,036***
Лаг – период (мин)	56,39 ± 1,92	61,39 ± 1,76***
Скорость образования сопряженных диенов, нмоль х л ⁻¹ х мин ⁻¹	17,77 ± 0,43	16,38 ± 0,15**
СОД, усл. ед.	1,12 ± 0,095	1,44 ± 0,058***
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	34,21 ± 3,38	68,2 ± 2,84***

` – недостоверные различия; * - p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Таблица 4

Динамика показателей протеинурии и уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов контрольной группы

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
Креатинин, мкмоль/л	103,5 ± 8,6	96,7 ± 3,7`
Протеинурия, г/сут	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1`

` – недостоверные различия; * - $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

В контрольной группе пациентов с СД тип 1 и в исследуемой группе обнаружены микро-, макроальбуминурия и протеинурия, при этом уровень креатинина сыворотки крови находился на верхней границе нормальных значений (табл. 4, 5). Применение Реамберина сопровождалось до-

Таблица 5

Динамика показателей протеинурии и уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов с СД тип 1 на фоне приема ИИ и Реамберина

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
Креатинин, мкмоль/л	106,4 ± 4,6	72,3 ± 3,0***
Протеинурия, г/сут	1,6 ± 0,02	0,4 ± 0,2***

` – недостоверные различия; * - $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

стоверным уменьшением выраженности протеинурии, при статистически значимом снижении концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах нормальных значений по сравнению с контрольной группой (таблица 5). В контрольной группе пациентов выявлено увеличение коэффициента альбуминурии/креатинин мочи > 10 мг/ммоль, что свидетельствовало о существовании стабильной микроальбуминурии (таблица 6). В группе больных, принимавших Реамберин,

Таблица 6

Оценка микроальбуминурии по соотношению альбумин/креатинин мочи в контрольной и исследуемой группах пациентов с СД тип 1

Режимы фармакотерапии	Альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль) М ± SEM
ИИ	
исходно	12,4 ± 0,3
через месяц	12,1 ± 0,2`
ИИ+Реамберин	
исходно	12,1 ± 0,2
через месяц	4,7 ± 0,1***

` – недостоверные различия; * - $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

зарегистрировано статистически достоверное уменьшение микроальбуминурии с последующим снижением отношения альбумин/креатинин мочи (табл. 6).

В контрольной группе отмечено достоверное уменьшение концентрации ионов Na^+ , ионов хлора в сыворотке крови при увеличении содержания ионов Ca^{++} и соотношения Na^+/K^+ (табл. 7). В группе пациентов, получавших ИИ

Таблица 7

Изменение параметров электролитного баланса у пациентов с СД тип 1 (контрольная группа)

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
Na^+ , ммоль/л	155,7 ± 2,3	147,9 ± 3,8*
K^+ , ммоль/л	5,0 ± 0,4	4,5 ± 0,2`
Na^+/K^+	30,2 ± 2,2	32,5 ± 1,9*
Mg^{++} , мкмоль/л	0,5 ± 0,05	0,51 ± 0,1`
Cl^- , ммоль/л	107,8 ± 2,7	98,2 ± 3,7*
Ca^{++} , ммоль/л	2,2 ± 0,1	2,5 ± 0,1*

` – недостоверные различия; * - $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

и Реамберин, отмечалось достоверное и более выраженное уменьшение ионов Na^+ , K^+ и хлора в сыворотке крови при значимом увеличении соотношения Na^+/K^+ , Mg^{++} и Ca^{++} в сыворотке крови (табл. 8).

Таблица 8

Изменение параметров электролитного баланса у пациентов с СД тип 1 на фоне приема ИИ и Реамберина

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
Na^+ , ммоль/л	154,9 ± 2,5	139,8 ± 3,5***
K^+ , ммоль/л	5,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3***
Na^+/K^+	29,7 ± 1,9	35,7 ± 1,4***
Mg^{++} , мкмоль/л	0,5 ± 0,05	0,8 ± 0,04***
Cl^- , ммоль/л	106,3 ± 2,6	97,3 ± 2,9***
Ca^{++} , ммоль/л	2,3 ± 0,1	2,5 ± 0,03**

` – недостоверные различия; * - $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Анализ результатов исследования содержания гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси, оси гипофиз-щитовидная железа и инсулина в течение суток в состоянии покоя, а также АКТГ у пациентов с СД тип 1, обнаружил, что уровни этих гормонов значительно выше, чем вечерние, за исключением ТТГ (табл. 9, 10). Сравнительный анализ содержания гормонов в крови пациентов контрольной группы продемонстрировал следующие зако-

Таблица 9

Динамика утренних и вечерних показателей гормонального профиля
пациентов с СД 1 типа (контрольная группа)

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
АКТГ, нмоль/л –8.00	57,9 ± 3,4	39,6 ± 3,4***
–18.00	27,3 ± 2,4	21,8 ± 2,4***
Кортизол, нмоль/л –8.00	597,7 ± 11,8	688,1 ± 11,1***
–18.00	591,1 ± 16,3	672,0 ± 10,2***
ИРИ, мкЕД/мл –8.00	32,1 ± 3,4	23,2 ± 1,9***
–18.00	29,1 ± 2,7	21,3 ± 1,7***
Т ₃ , нмоль/л –8.00	1,4 ± 0,02	1,5 ± 0,01**
–18.00	1,3 ± 0,01	1,43 ± 0,07***
Т ₄ , нмоль/л –8.00	86,2 ± 1,9	104,4 ± 7,6***
–18.00	76,7 ± 3,1	88,7 ± 4,2**
ТТГ, мЕД/л –8.00	5,8 ± 0,5	4,9 ± 0,2**
–18.00	6,1 ± 0,2	5,6 ± 0,3**

– недостоверные различия; * -p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Таблица 10

Динамика утренних и вечерних показателей гормонального профиля
пациентов с СД 1 типа на фоне приема ИИ и Реамберина

Параметры	исходно М ± SEM	через месяц М ± SEM
АКТГ, нмоль/мл –8.00	55,8 ± 1,9	30,4 ± 3,2***
–18.00	28,1 ± 1,9	17,2 ± 1,7***
Кортизол, нмоль/л –8.00	602,5 ± 12,8	655,1 ± 11,5***
–18.00	597,8 ± 13,7	650,8 ± 11,3***
ИРИ, мкЕД/мл –8.00	31,6 ± 2,9	17,1 ± 1,7***
–18.00	28,7 ± 2,6	16,1 ± 1,7***
Т ₃ , нмоль/л –8.00	1,4 ± 0,01	1,7 ± 0,1***
–18.00	1,3 ± 0,01	1,6 ± 0,09***
Т ₄ , нмоль/л –8.00	85,6 ± 2,5	132,5 ± 6,9***
–18.00	76,4 ± 2,3	107,3 ± 5,9***
ТТГ, мЕД/л –8.00	5,8 ± 0,5	4,7 ± 0,3***
–18.00	5,9 ± 0,1	5,7 ± 0,1**

– недостоверные различия; * -p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

номерности суточного содержания гормонов в крови: выявлено статистически достоверное снижение утренней и вечерней концентрации АКТГ при увеличении содержания кортизола в 8.00 и 18.00, значимое уменьшение уровня ИРИ, при этом ось гипотиз-щитовидная железа отреагировала достоверным увеличением утренних и вечерних показателей Т₃ и Т₄ при уменьшении ТТГ в 8.00 и 18.00. Добавление Реамберина сопровождалось наиболее выраженными статистически значимыми изменениями всех гормональных показателей. Отмечено сужение диапазона колебаний показателей гормонального профиля в течение суток (табл. 10).

Первые результаты выделения сукцината на основе метода ВЭЖХ/МС/МС представлены на рисунке 1. В настоящее время разрабатывается уникальная информационная и статистическая платформа для обработки, анализа полученной информации и создания банка данных, касающихся метаболических превращений сукцината в организме пациента с СД тип 1.

В контрольной и исследуемой группах пациентов на фоне ИИ зарегистрировано преобладание пациентов с неудовлетворительным КЖ по опроснику the Diabetes Quality of Life. Применение ИИ в контрольной группе сопровождалось достоверным увеличением количества пациентов с удовлетворительным КЖ. В группе

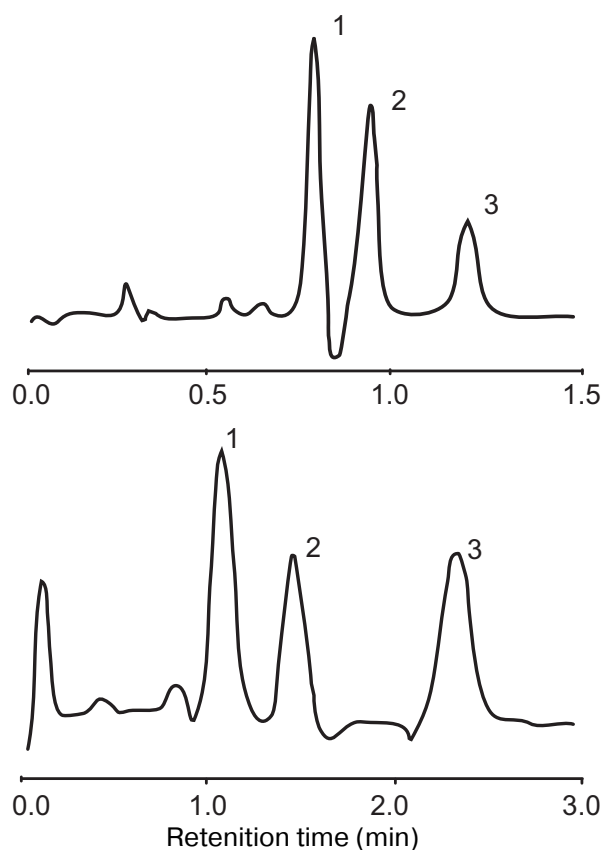


Рис. 1. Хромато-масс-спектрометрические пики:
1-гомоцистеин; 2-метилмалоновая кислота

больных, принимавших Реамберин, значительно уменьшался процент лиц с неудовлетворительным КЖ и увеличивалось количество пациентов с удовлетворительным КЖ по шкале the Diabetes Quality of Life по сравнению с контрольной группой пациентов.

В ходе исследования обнаружен высокий терапевтический эффект янтарной кислоты («Реамберин 1,5% для инфузий»), связанный с гормонально-метаболическим (обменно-модифицирующим) и антиоксидантным действием вещества. Как известно, основной причиной поражения органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки, глазное дно) при СД тип 1 является поражение сосудов этих органов. Основная роль в развитии сосудистых осложнений СД принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу. При терапии Реамберин, вероятно, увеличивается чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину и уменьшается гипергликемия, что устраняет механизмы активации окислительного стресса. Увеличение чувствительности к экзогенному инсулину может быть связано с положительным действием сукцината на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизацию структуры и функции митохондрий, ионный обмен в клетке, о чем кос-

венно могут свидетельствовать внеклеточные изменения Na^+/K^+ , Ca^{++} , хлора, Mg^{++} . Обнаружены сопряженные изменения функционирования оси гипотиз-надпочечников и системы ПОЛ-АОС на фоне приема Реамберина. Наиболее вероятной мишенью представляются глюкокортикоидные рецепторы II и III типа. Механизм их ингибирования (концепция G. Vallette) может быть связан со взаимодействием со вторым неспецифическим локусом, расположенным вне пределов специфического глюкокортикоидного локуса глюкокортикоидного рецептора II и III типа, что вызывает трансформацию специфического глюкокортикоидного локуса, которая является причиной снижения глюкокортикоидсвязывающей способности рецептора II и III типа. В конечном итоге, снижается уровень активности Ca^{++} -кальмодулинзависимой NO-синтазы с восстановлением физиологического уровня NO. Возможными механизмами реализации кардио- и вазопротективного эффекта Реамберина у пациентов с СД тип 1 являются: 1) устранение неблагоприятных эффектов гипергликемии – угнетение активности гликозилирования, пероксидации белков и радикала NO; 2) влияние на биохимические процессы-бета-окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование глюкозы в миокарде, синтез АТФ, синтез коллагена в сердце; 3) опосредованное изменение уровня функционирования нейроэндокринной регуляции (инсулин, кортизол, T_3).

Достоверное уменьшение активности ПОЛ и снижение концентрации HbA_{1c} у пациентов с СД тип 1 в ходе приема Реамберина может свидетельствовать о снижении образования продуктов неферментативного гликозилирования белков-оснований Шиффа (обратимых), слабо обратимых (продуктов Амадори) и необратимых конечных продуктов гликозилирования. На уровне нефрита представляется вероятным возникновение на фоне приема Реамберина явления адаптационного резерва, который связан с активностью глутаматдегидрогеназного комплекса: происходит снижение активности глутаматдегидрогеназы, что может быть вызвано увеличением содержания $\text{NAD}\cdot\text{H}_2$ в результате торможения активности ферментов $\text{NAD}\cdot\text{H}$ -дегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях почек. Возможно накопление пиридиннуклеотида за счет генетически опосредованного синтеза, являющегося аллостерическим регулятором глутаматдегидрогеназы, что обращает ферментативную реакцию в сторону образования глутаминовой кислоты, которая способна связать аммиак в этот период. Другим важным следствием обращения этой реакции является генерирование окисленного NAD, наличие которого обеспечивает возможность катализа дегидрирования субстратов. На

уровне нефроцита происходит убывание глутамата в цикле Роберта, что способствует предохранению сукцинатдегидрогеназы от ингибирующего действия оксалоацетата и обеспечивает достаточно высокий уровень энергопродукции для клеток органа. Увеличение окисления глутамата может приводить к шунтированию α -кетоглутарата с преобразованием последнего в цикле Кребса. Наблюдающаяся активация гликолиза является одним из механизмов, способствующих поддержанию уровня АТФ, а также служит поставщиком субстратов окисления для цикла Кребса. С другой стороны, не исключен рост глутаминсинтетазы, что может способствовать накоплению N-ацетилглутамата, активирующего карбоамилсинтетазу.

Механизмами антиоксидантного эффекта Реамберина в отношении нейронов головного мозга являются: а) увеличение активности процессов гликолиза при снижении активности бета-окисления жирных кислот посредством прямого воздействия на транспортные системы переноса глюкозы в клетку; в) усиление активности окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ в митохондриях сопровождается повышением активности креатинфосфокиназной системы, что сопряжено с нормализацией окислительно – восстановительных процессов, нарушаемых при дисциркуляторной энцефалопатии; г) усиление окисления $\text{NAD}^+\cdot\text{H}$ и генерации NAD^+ ; д) усиление метаболизма накапливающегося при нарушении мозгового кровотока лактата, который используется для синтеза глюкозы и гликогена и способствует ускорению метаболизма пирувата путем присоединения низкомолекулярных радикалов в оксалоацетат с дальнейшим включением последнего в цикл Кребса; е) создание физиологических концентраций глутамата, близких к верхней границе нормы, может определять ингибирование синтеза NO в связи с блокадой индуцибельной синтазы NO ; з) восстановление уровня глутатиона в результате блокады S – нитрозилирования и уменьшение активности пентозофосфатного пути.

Механизмы реализации психокорректирующего эффекта Реамберина, лежащего в основе улучшения КЖ, могут быть связаны с основными путями синтеза ГАМК с учетом эффекта Вэлша (компартиментализация метаболизма глутамата, глутамин и ГАМК). Возможна активация γ – глутаминового цикла. Представляется возможным влияние Реамберина на активность окислительного декарбоксилирования α – кетоглутарата с образованием сукцинил – КоА, так как данная реакция обеспечивает поддержание суммарной концентрации метаболитов цикла на стационарном уровне. Образование α – кетоглутарата способствует его дальнейшему участию как в ЦТК, так и в глутаматдегидрогеназной и трансаминазной реакциях. Сукци-

натдегидрогеназная реакция играет большую роль в энергетическом метаболизме при хронической гипоксии и обеспечивает поддержание энергетического баланса ткани, особенно на пиримидинуклеотидном участке дыхательной цепи. Основными энергозависимыми процессами, функция которых улучшается при приеме Реамберина, являются: проведение нервных импульсов; поддержание пространственной ориентации и конформации структурных единиц нейрона; образование синаптических структур, функционирование синапсов; нейробиологическая память; трансмембранный перенос субстратов, нейромедиаторов; аксональный и ретроградный ток.

Выводы:

Продемонстрирована необходимость разработки «стратегии» оптимизации режимов метаболической биорегуляции на примере одной нозологии (СД тип 1) на основе комплексной системы анализа фармакодинамических эффектов инфузионного раствора «Реамберин 1,5%». Разработана новая платформа для фармакокинетического анализа при применении Реамберина 1,5% для инфузий.

Список литературы

1. Дедов И.И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 47 – 55.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance // Diabetes. – 1979. – Vol. 28. – P. 1039 – 1057.
3. Hoffman G.F. Organic acid analysis // Blau N., Duran M., Blaskovics M.E. eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. – Chapman & Hall London, 1996. – P. 31–49.
4. Holleland G., Schneede J., Ueland P.M., Lund P.K., Refsum H., Sandberg S. Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies // Clin. Chem. – 1999. – Vol. 45. – P. 189–198.
5. Pfeiffer C.M., Smith S.J., Miller D.T., Gunter E.W. Comparison of serum and plasma methylmalonic acid measurements in 13 laboratories: an international study // Clin. Chem. – 1999. – Vol. 45. – P. 2236–2242.

Summary

The aim of the study was to develop a new approach for personalization of dosage of infusion solution «Reamberin 1,5%» in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 in conditions of the clinical study with the development of new methods of estimating the regulation and functioning of metabolic ways associated with production and transformation of the succinic acid. The using of Reamberin led to the reduction of average, maximum and minimum levels of glucose, HbA_{1c} , concentrations of MDA, decreasing of the length of lag-period and velocities of the formation of DC with increasing of SOD and concentration of glutamine

acid in blood. There has been revealed the diminishing of expression of proteinuria, concentration of creatinine in serum and the reduction of ratio albumin/creatinine in urine. In the group of patients who were under intensive regimen of therapy with insulin and Reamberin reliable and expressed reduction of concentration of Na^+ , K^+ and chlorine in serum was noted with incretion of the correlation Na^+/K^+ , Mg^{++} and Ca^{++} . The first results of the separation of succinate using LC/MS are represented. It has been revealed the reliable reduction of matutinal and evening concentration of ACTH with increasing of cortizol content at 8.00 and

18.00, decreasing of the level of IRI under reliable increasing of matutinal and evening concentrations of T_3 and T_4 and reduction of TTH at 8.00 and 18.00. In group of patients taking Reamberin the percentage of persons with unsatisfactory QL diminished and the amount of patient with satisfactory QL increased according to the scale of Diabetes QL. There has been demonstrated the nessecity of the development of «strategies» for optimization of regimens of metabolic bioregulation using the example of DM type 1 on the base of complex system of analysis of pharmacodinamic effects and pharmacokinetic parameters of infusion solution «Reamberin 1,5%».

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАМБЕРИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

А.А. Привалов, Н.В. Холманских, Н.Г. Обухов

Городская клиническая больница № 1, г. Ижевск

Цереброваскулярная болезнь и инсульт в настоящее время становятся основной медико-социальной проблемой. В структуре общей смертности населения в мире инсульт занимает 2-е место, уступая лишь кардиальной патологии, и составляет 4.7 млн человек в год. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 35%, в течение года умирает около 50% больных, т. е. каждый второй заболевший [3]. Летальность по нашему отделению составляет 44%.

Среди всех видов инсульта по отчетам нашего отделения преобладают ишемические поражения мозга.

В основе патоморфологических нарушений у больных с ишемическими инсультами лежат многообразные патогенетические факторы, такие как атеросклероз, гипертоническая болезнь, их сочетание, кардиальная патология, срывы церебральной ауторегуляции, что приводит к формированию ишемических очагов.

Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических поражениях головного мозга всегда однотипен и заключается в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств, обусловленных снижением уровня кислорода артериальной крови (гипоксемией) с одной стороны и токсическим воздействием интермедиаторов недоокисленного кислорода (оксидантным стрессом) с другой стороны [3].

Жизнеспособность клеток, попавших в зону ишемии при церебральном инсульте, определяется целым рядом факторов, ведущим из ко-

торых является степень нарушения энергосинтеза и энергопотребления, от которых напрямую зависит функциональная и морфологическая целостность мембранных структур. Терапевтические стратегии, позволяющие снизить энергозатраты и уменьшить выраженность оксидантного стресса, являются в настоящее время одним из наиболее разрабатываемых методов нейропротекции.

В настоящее время на фармакологическом рынке появилось большое количество препаратов-антиоксидантов, применяемых с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений при инсульте. В последние годы широко изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющие собой внутриклеточные метаболиты. Янтарная кислота, содержащаяся в тканях и органах, является продуктом пятой реакции и субстратом шестой реакции цикла трикарбоновых кислот. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге γ -аминомасляной кислоты за счет шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в мозге. Противоишемический эффект янтарной кисло-

ты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы. Янтарная кислота также обладает антиоксидантным действием, дезактивируя пероксидазы в митохондриях, усиливает активность НАД – зависимых ферментов.

Среди антиоксидантов и антигипоксантов «1,5% раствор Реамберина» занимает особое место, обусловленное включением янтарной кислоты в сбалансированный полиионный раствор, что определило его основополагающие свойства метаболического и энергетического корректора, а также и название препарата – «Реамберин», произошедшее от слова «Янтарь». РЕАМБЕРИН – сбалансированный изотонический детоксирующий инфузионный раствор, содержит N- (1-дезоксид-глюцитиол-1-ил) -N-метиламмония, натрия сукцинат (1,5%), натрия хлорид (0,6%), калия хлорид (0,03%), магния хлорид (0,012%).

В течение ряда лет нами в программе интенсивной терапии (ИТ) ишемического инсульта применяется препарат «Реамберин» в виде 1,5% раствора для инфузий.

Цель работы: Исследование влияния Реамберина на клиническое течение ишемического инсульта, влияние на показатели гемодинамики.

Методы исследования: В программу исследования включены 50 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Мужчин – было 20 и женщин – 30. Возраст исследуемых составлял от 44 – до 77 лет. Все исследуемые больные поступили в отделение реанимации ГКБ № 1 в первые 48 часов от начала заболевания. В зависимости от методики интенсивной терапии, больных подразделили на 2 группы. В I группе 24 больных в комплексе интенсивной терапии (реополиглюкин, гипотензивные препараты, рибоксин) применялся Реамберин в дозе 400 мл. в сутки, во II группе – 26 больных интенсивная терапия проводилась без Реамберина. Средний возраст пациентов составил $61,6 \pm 3,17$ лет. Эффективность лечения оценивали по клиническим данным с использованием шкалы SAPS и по результатам лабораторных исследований в следующие сроки: при поступлении, через 24 часа, 72 часа. Лабораторные исследования включали в себя полный анализ крови с формулой, биохимические исследования: общая лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа фракция МВ (КФК МВ), молочная кислота (МК), билирубин (Б), АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), фибриноген (Ф), ПТИ, мочевины (М), креатинин (К). Уровень средних молекул (МСМ) определяли по способу Малаховой М.А.

(1995 г.). Уровень МК определяли набором реагентов Lactic FCID «E-D» энзиматическим калориметрическим методом. Показатели гемодинамики исследовали многофункциональной системой кардиомониторинга ПГМ «Микролюкс Кентавр». Гемодинамика оценивалась по следующим параметрам: HR-частота сердечных сокращений (уд./мин.); SpO₂ – насыщение гемоглобина крови кислородом (%); T_{oeA}- амплитуда пульсации микрососудов пальца ноги (мОм); NISP- систолическое АД и NIDP- диастолическое АД (мм. рт. ст.); wsBP- среднее АД (мм. рт. ст.); S- индекс симпатической активности (относительные единицы); T_{гxA}- амплитуда пульсации аорты (мОм); SV- ударный объем сердца (мл.); EF- фракция выброса (%); Fw- волна наполнения сердца диастолическая (мОм); CO- минутный объем кровообращения (л/мин.); CI- сердечный индекс (л/мин/кв. м.); DO₂ i – индекс доставки кислорода (мл/мин/кв. м.); PI- интегральный индекс состояния сердечно-сосудистой системы (относительные единицы 0..... 100). В процессе исследования проводилось сравнение показателей гемодинамики до и через два часа после инфузии Реамберина. Полученные результаты обработали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования. В результате исследования установлено: у всех наблюдаемых больных при поступлении в реанимацию ГКБ № 1 состояние расценено как тяжелое (по шкале SAPS к тяжелым относятся больные, набравшие более 12 баллов).

У больных обеих групп имела место сходная фоновая очаговая неврологическая симптоматика в виде: расстройств сознания до уровня оглушения (у 3 больных в группе с применением Реамберина и у 5 больных в контрольной группе); глубокого сопора и сопора (по 14 больных в каждой группе), а также комы по 5 больных в каждой группе; очагового дефицита в виде гемиплегии, наблюдавшейся у 15 больных в каждой группе, гемипарезов, которые фоново выявлялись у 10 больных в группе с включением в интенсивную терапию Реамберина и у 8 больных в контрольной группе.

Клинические исследования показали, что на фоне применения Реамберина отмечено достоверное ($P \leq 0,05$) снижения уровня тяжести пациентов по шкале SAPS в I гр. ($14,8 \pm 1,2$ исх. до $8,4 \pm 1,1$ баллов), через 72 часа, по сравнению со II гр. ($13,8 \pm 1,3$ исх. до $12,2 \pm 0,9$ баллов).

Клиническая эффективность антиоксиданта Реамберина у больных с ишемическим инсультом проявлялась в регрессе общемозговых симптомов и очаговой неврологической симптоматики. При применении Реамберина было отмечено выраженное положительное влияние

препарата на активацию сознания и регресс явлений вторичного стволового синдрома.

По лабораторным данным отмечена положительная динамика по ряду показателей. Исходные данные в обеих группах свидетельствуют о выраженной гипоксии. При применении Реамберина происходит достоверное снижение лейкоцитоза с $14,1 \pm 2,7$ до $8,4 \pm 0,5$ через 72 ч. по сравнению с другой группой, где снижение происходит, но оно не достоверно. Обращала на себя внимание лимфопения в I гр. $14,7 \pm 2,6$ и во II гр. $15,5 \pm 2,8\%$. К положительным эффектам следует отнести статистически достоверное увеличение количества лимфоцитов через 72 ч. I гр. до $23,6 \pm 2,3\%$, являющееся, по всей видимости, следствием иммунокорригирующего воздействия Реамберина. Более чувствительными оказались показатели: МК, креатинин, билирубин, ЛИИ, МСМ, концентрация которых достоверно снижается в I гр. через 24 ч., а во II гр. достоверного снижения данных нет и через 72 ч. Менее чувствительна активность АСТ и АЛТ в I и II гр. снижается достоверно через 72 ч. КФК снижается достоверно в I гр. через 24 ч. с $248,2 \pm 20,3$ до $195,4 \pm 16,2$ Ед. /л, и продолжает достоверно снижаться до $168,3 \pm 12,4$ Ед. /л, а во II гр. достоверно снижается только через

72 ч.. КФК МВ снижается достоверно в I и II гр. уже через 24 ч., и продолжает снижаться через 72 ч.. Кроме того, мы наблюдали достоверное снижение уровня ЛДГ через 72 ч. у больных I гр. в 2,7 раза ($840,2 \pm 90,1$ исх. до $308,1 \pm 43,8$ Ед. /л), у больных же II гр. снижение было 1,5 раза ($798,3 \pm 78,8$ исх. до $523,7 \pm 33,9$ Ед. /л). Достоверное снижение уровня ЩФ наблюдали в обеих группах уже через 72 ч., но в I гр. отмечалась более быстрая тенденция к нормализации показателя.

Показатели гемодинамики при поступлении больных в отделение реанимации достоверно не отличались друг от друга и оценивались по интегральному индексу PI в обеих группах, как средней степени тяжести. В обеих группах HR, SpO₂, NISP, NIDP, в пределах нормы. Обращали на себя внимания низкие показатели SV, EF, CO, CI, DO₂I, которые отражали гипоксию органов и тканей. В I гр. по сравнению со II гр. на фоне применения Реамберина отмечалось достоверное увеличение индекса доставки кислорода DO₂I. В I гр. в большей степени отмечается снижение индекса активности симпатической нервной системы, повышение показателей SV, CO, CI, снижение EF.

Показатели гемодинамики отражены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительные показатели гемодинамики

	I группа (n = 25)		II группа (n = 15)	
	До инфузии	После инфузии	До инфузии	После инфузии
HR	$93,07 \pm 13,15$	$81,40 \pm 18,03$	$83,24 \pm 12,16$	$95,34 \pm 13,54$
SpO ₂	$94,47 \pm 2,51$	$96,40 \pm 2,8$	$94,52 \pm 1,72$	$95,54 \pm 1,72$
ToeA	$28,80 \pm 23,71$	$29,53 \pm 24,04$	$31,32 \pm 19,68$	$30,42 \pm 20,65$
NISP	$129,20 \pm 17,28$	$134,20 \pm 22,21$	$120,41 \pm 12,34$	$130,53 \pm 8,34$
NIDP	$88,53 \pm 11,50$	$89,13 \pm 10,89$	$78,63 \pm 10,23$	$91,32 \pm 8,45$
WsBP	$114,40 \pm 16,8$	$140,84 \pm 11,01$	$106,24 \pm 14,82$	$142,33 \pm 11,43$
S	$38,80 \pm 6,32$	$25,33 \pm 4,42$	$32,35 \pm 4,34$	$40,65 \pm 5,41$
TrxA	$75,67 \pm 9,73$	$76,54 \pm 6,31$	$82,43 \pm 8,64$	$88,21 \pm 10,31$
SV	$35,07 \pm 6,61$	$43,54 \pm 4,23$	$42,34 \pm 7,28$	$52,44 \pm 6,42$
EF	$63,93 \pm 8,47$	$63,53 \pm 9,56$	$72,34 \pm 6,76$	$68,93 \pm 8,32$
Fw	$27,00 \pm 3,20$	$27,33 \pm 4,2$	$34,22 \pm 5,24$	$28,13 \pm 3,22$
CO	$2,83 \pm 0,70$	$3,81 \pm 0,99$	$3,11 \pm 0,64$	$3,64 \pm 0,78$
CI	$1,74 \pm 0,33$	$2,30 \pm 0,49$	$2,13 \pm 0,24$	$2,33 \pm 0,43$
DO ₂ I	$321,0 \pm 40,27$	$484,93 \pm 45,27^*$	$368,42 \pm 54,23$	$405,34 \pm 80,32$
PI	$39,93 \pm 11,15$	$46,73 \pm 12,22$	$42,33 \pm 10,41$	$41,54 \pm 13,56$

* При $P \leq 0,05$ по сравнению с исходным.

Заключение. Клинические исследования показали, что на фоне применения Реамберина происходит достоверно более быстрое и «качественное» улучшение клинико-лабораторных показателей у больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу, что доказывает целесообразность его использова-

ния в комплексной интенсивной терапии в качестве энергокорректора, обладающего выраженным нейротропным действием. Включение Реамберина в интенсивную терапию острых нарушений мозгового кровообращения в первые часы заболевания обуславливает быстрое восстановление нейродинамики и реактив-

ности ЦНС. Реамберин достоверно снижает концентрацию в крови лактата и креатинфосфокиназы, увеличивает индекс доставки кислорода, что подтверждает его антигипоксанта́ный эффект. При применении Реамберина сердечно-сосудистая система переходит на более экономичную работу, что подтверждается, снижением индекса активности симпатической нервной системы, увеличением минутного объема кровообращения, сердечного индекса, амплитуды пульсации периферических сосудов и в конечном итоге увеличением интегрального индекса состояния сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Вережагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы ведения и лечения, больных в острейший период инсульта // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 1–2. – С. 35–38.
2. Виленский Б.С. Инсульт. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – С. 9–83.
3. Жданов Г.Г., Александрович Л.М., Кулигин А.В. Современный взгляд на интенсивную терапию

коматозных состояний // Материалы конференции «Реаниматология. Ее роль в современной медицине» – М., 2004. – С. 104–109.

4. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: Методические рекомендации – СПб., 2002. – С. 5–13.

5. Федин А.И., Румянцев С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие – М.: ООО «Тактик-Студио», 2004. – С. 4–17.

6. Царенко С.В., Крылов В.В. Интенсивная терапия заболеваний и повреждений мозга // Неврологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 9–13.

Summary

Clinical researches have shown, that on a background of application «Reamberin» there is authentically faster and «qualitative» improvement of clinical and laboratory parameters at patients to infringements of brain blood circulation on ischemic type that proves expediency of its use in complex intensive therapy in quality energy-corrected, having expressed neuroprotected action.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Р.Е. Ржеутская

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проблема пневмонии (П) является весьма актуальной и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и, наконец, социальных аспектов. Несмотря на достижения фармацевтической промышленности в разработке новых генераций антибактериальных препаратов, углубление знаний в понимании патогенеза П, внедрение новых диагностических и лечебных технологий, отмечается рост числа больных с тяжелым течением болезни, увеличение смертности. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год, в России – 3,9 случаев на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет. Этот показатель значительно выше у пожилых больных – 25–44 случаев на 1000 человек в год у больных старше 70 лет, и до 68–114 случаев на 1000 человек в год у пожилых больных, находящихся в домах инвалидов, домах ухода [1, 2, 14]. Распространенность данной патологии в Беларуси в последние годы составляет в среднем 4 на 1000 населения. Смертность от тяжелых П составляет 8,7 на 100 тыс. населения. Досуточная летальность в реанимационных отделениях достигает 50%. Анализ показателя смертности свидетельствует о преобладании среди умерших лиц трудоспособного возраста [9].

Тяжелое течение П обычно сопровождается гипоксией тканей и острой интоксикацией, показателем которой является количество молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови, и развивается на фоне вторичного иммунодефицита. Это формирует необходимость поиска новых методик лечения с применением иммуномодуляторов, антиоксидантов, антигипоксантов. Учитывая, что гипоксия и интоксикация взаимосвязаны и взаимообусловлены (эффект взаимного потенцирования или отягощения) и являются основными факторами танатогенеза, то изучение антигипоксического, антитоксического и иммуномодулирующего действия реамберина (Р) является актуальным [11].

Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса. В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. При этом амплитуда и направленность модификаций зависят от функционального состояния тканей, а конечный резуль-

тат выражается в оптимизации параметров их функционирования [11].

Острая фаза ВП характеризуется нарушением системного иммунитета, проявляющимся возникновением у больных Т- и В-лимфопенией, формированием относительного супрессорного варианта иммунодефицитного состояния, угнетением активности натуральных киллеров и моноцитов крови, гипоиmmуноглобулинемией, увеличением в крови ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных средне- и низкомолекулярных комплексов. Выраженность и темп устранения подобных изменений коррелируют со степенью тяжести заболевания, формированием у больных затяжного течения П, развитием осложнений [9].

В последнее время с целью оптимизации лечения больных П предложено использование препаратов адаптогенного и иммуномоделирующего действия – продигозан, натрия нуклеинат, тактивин [9]. Вместе с тем, ни один из указанных препаратов не обеспечил решения всех проблем, связанных с лечением данной категории больных. Это обуславливает поиск новых современных фармакологических средств, способных оказывать корригирующее действие на различные звенья патогенеза заболевания. Одним из таких препаратов является индуктор синтеза интерферона – циклоферон (Ц), обладающий противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной активностью. Установлено, что введение препарата приводит к повышению биосинтеза высокоавидных антител, т. е. функционально полноценных, способствующих более эффективной терапии [4].

Таким образом, изучение иммуномодулирующего действия Ц и Р у больных с тяжелой ВП является актуальным. В условиях гипоксии, изменения показателей кислородтранспортной функции крови и антиоксидантной системы коррелируют с ухудшением деформируемости эритроцитов (ДЭ), что позволяет рассматривать этот показатель как интегральный критерий тяжести нарушений кислородного обеспечения и прооксидантно-оксидантного состояния организма [6].

Материалы и методы. Для исследования у 30 больных с пневмонией III-IV класса по шкале Fine, 1997 [7, 15] в возрасте от 19 до 78 лет (21 мужчина, 9 женщин), получавших комплексную терапию в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) 6-й клинической больницы г. Минска, проанализированы клинические, иммунологические и биохимические показатели.

В 1-й группе больных 15 человек (10 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 19 до 78 лет, с тяжестью состояния по шкале Fine: III класса – 6 человек, IV класса – 6 человек, V класса – 3) Ц и Р в комплексной терапии не применялся (контрольная группа). Во 2-й группе (15 человек,

11 мужчин, 4 женщины в возрасте от 22 до 76 лет, с тяжестью состояния III класса – 6, IV – 5, V – 4) Ц вводился внутривенно в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в сутки в течение 7–10 суток, Р вводился внутривенно капельно в виде 1,5% раствора по 400 мл в сутки в течение 5–10 суток.

Степень эндогенной интоксикации определяли путем оценки уровня МСМ в сыворотке крови по методу Н.И. Габриэляна и др. (1983) [3]. Для определения мембранотропных эффектов Ц и Р определяли ДЭ методом З.Д. Федорова с соавт. (1986), по которому определялся индекс деформируемости эритроцитов (ИД) [12].

Для оценки клеточного звена иммунитета методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) определялись Т-лимфоциты общие, Т-лимфоциты активные, Т-хелперы (CD4), Т-супрессоры (CD8). Рассчитывался хелперно-супрессорный коэффициент (иммунорегуляторный индекс-ИРИ). Состояние гуморального звена системы иммунитета определялось по количеству В-лимфоцитов в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши (М-РОК). Функциональную активность В-лимфоцитов отражали уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови (Mancini, 1965). Выполнялся лизосомально-катионный тест (ЛКТ-тест) для определения фагоцитарной активности.

Активность процессов ПОЛ анализировали по концентрации в плазме малонового диальдегида (МДА), определявшейся с помощью тиобарбитуровой кислоты [14]; состояние АОС – по активности супероксиддисмутазы (СОД), установленной непрямым спектрофотометрическим методом [8].

Пробы крови для исследования забирались при поступлении в ОИТР (I этап), на 3-й (II этап), 5–7-е (III этап), 14-е (IV этап) сутки лечения. Полученные биохимические данные сравнивали с аналогичными, контрольными, полученными у 12 здоровых доноров. Статистические исследования проводились с помощью программы Biostatistica. Определялись среднее арифметическое вариационного ряда (М), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Достоверность различий параметров оценивалась по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение. Продолжительность пребывания в ОИТР больных 1-й группы составила $8,57 \pm 2,13$ (2-я группа – $7,73 \pm 1,98$). В 1-й группе умер один больной, у которого развилось нарушение мозгового кровообращения, 10 выписаны с выздоровлением, 3-е с улучшением, 2-е переведены для дальнейшего лечения в торакальное отделение. Во 2-й группе 10 выписаны с выздоровлением, 4 – с

улучшением, 1 больной переведен для дальнейшего лечения в торакальное отделение.

В 1-й группе наблюдались следующие осложнения: плевральный выпот – 3, сепсис – 1, эмпиема плевры – 1, деструкция/абсцедирование – 3. Во 2-й группе: плевральный выпот – 3, деструкция/абсцедирование – 2, эмпиема плевры – 1, сепсис – 1, пневмоторакс – 1, РДСВ – 2, инфекционно-токсический шок – 3. В 1-й груп-

пе респираторная поддержка потребовалась двоим больным, во 2-й – троим.

К моменту перевода больных из ОИТР в пульмонологические отделения отмечена позитивная клиническая динамика (улучшение самочувствия, уменьшение проявлений интоксикации, снижение температуры тела до субфебрильной или ее нормализация) более выраженная у больных 2-й группы (табл. 1, 2).

Таблица 1

Динамика уровня эндогенной интоксикации и индекса деформируемости у больных с тяжелой ВП при различных способах лечения

Показатель (усл. ед.)	К контроль	1-е сутки		3-е сутки		5–7-е сутки		14-е сутки	
		1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
МСМ М ± m	0,16 0,02	0,28. 0,05	0,38. 0,06	0,32. * 0,05	0,22**. 0,04	0 0,29. * 0,04	0,22** 0,02	0 0,32. * 0,03	0,19** 0,02
ИД М ± m	0,14 0,011	0,17. 0,03	0,18. 0,02	0,18. * 0,03	0,22** 0,01	0,19 0,03	0 0,21** 0 0,01	0,20. 0,02	0,22. ** 0,02

. – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

* – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой

** – $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками

В группе больных, получавших Ц и Р, отмечается достоверное снижение уровня МСМ ($0,22 \pm 0,04$) к 3-м суткам по сравнению с 1-ми сутками, в то время как в 1-й группе уровень МСМ остается повышенным на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Это может быть связано с более адекватным иммунным ответом во 2-й группе и дезинтоксикационным действием Р, что способствовало более быстрому подавлению источника инфекции. Видна тенденция к возрастанию ИД к 14-м суткам в обеих группах, более выраженная у больных 2-й группы. Отмечено досто-

верное увеличение ИД на 3-и сутки во 2-й группе, что может быть связано с более выраженным снижением уровня эндогенной интоксикации.

Динамика иммунологических параметров отражена также в виде диаграмм (рис 1, 2).

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов исходно было снижено в обеих группах и оставалось низким в 1-й группе на 7-е и 14-е сутки. Во 2-й группе уровень Т-лимфоцитов к 14-м суткам практически нормализовался ($0,95 \pm 0,15$, $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). Абсолют-

Таблица 2

Динамика иммунологических параметров у больных с тяжелой ВП при различных способах лечения

Показатель	Норма	1-я гр. 1-е сут М ± m	2-я гр. 1-е сут М ± m	1-я гр. 7-е сут М ± m	2-я гр. 7-е сут М ± m	1-я гр. 14-е сут М ± m	2-я гр. 14-е сут М ± m
Т-лимф, 10^9 /л	1,0–1,2	$0,89 \pm 0,19$	$0,71 \pm 0,23$	$0,68 \pm 0,18$	$0,65 \pm 0,35$	$0,44^{**} \pm 0,04$	$0,95^{*} \pm 0,15$
Т-лимф акт, 10^9 /л	0,4–0,5	$0,25 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,17$	$0,14 \pm 0,06$	$0,46^{**} \pm 0,15$
В-лимф, 10^9 /л	0,1–0,2	$0,08 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,05$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,02$
CD 4, %	35–48	$56,5 \pm 7,37$	$39,83 \pm 4,52$	$37,33^{**} \pm 5,21$	$47,0^{*} \pm 8,0$	$39,0^{**} \pm 3,79$	$34,75 \pm 1,89$
CD 8, %	18–25	$21,0 \pm 4,8$	$22,67 \pm 3,82$	$16,67 \pm 3,84$	$24,2^{*} \pm 5,75$	$10,25 \pm 3,33$	$27,75^{*} \pm 3,33$
ИРИ	1,4–2,7	$3,59 \pm 1,35$	$2,0 \pm 0,32$	$3,65 \pm 1,35$	$2,84 \pm 1,07$	$5,1 \pm 1,37$	$1,31^{*/**} \pm 0,21$
ИГ G, г/л	7,2–16,3	$12,1 \pm 1,81$	$13,98 \pm 2,49$	$11,02 \pm 1,56$	$15,2^{*} \pm 3,94$	$11,8 \pm 0,39$	$15,82^{*} \pm 2,83$
ИГ A, г/л	1,9–5,3	$2,4 \pm 0,51$	$2,3 \pm 0,57$	$2,92 \pm 0,64$	$4,36^{*/**} \pm 0,92$	$2,95 \pm 0,34$	$3,27^{**} \pm 0,37$
ИГ M, г/л	0,6–2,0	$1,31 \pm 0,53$	$1,25 \pm 0,22$	$1,16 \pm 0,18$	$1,62^{*} \pm 0,38$	$1,45 \pm 0,22$	$1,99 \pm 0,45$
Лейкоциты 10^9 /л	4–9	$13,61 \pm 2,08$	$12,56 \pm 1,78$	$9,11^{**} \pm 0,84$	$8,9^{**} \pm 0,91$	$8,38^{**} \pm 0,62$	$7,76^{*/**} \pm 0,77$
Лимфоциты, %	19–38	$13,6 \pm 2,66$	$13,4 \pm 1,45$	$17,47^{**} \pm 1,37$	$19,73^{*/**} \pm 2,3$	$21,0^{**} \pm 3,53$	$26^{*/**} \pm 2,64$
Фагоцитоз, у. е	1,09–1,34	$1,05 \pm 0,05$	$1,08 \pm 0,04$	$1,04 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,03$

* $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой

** $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками

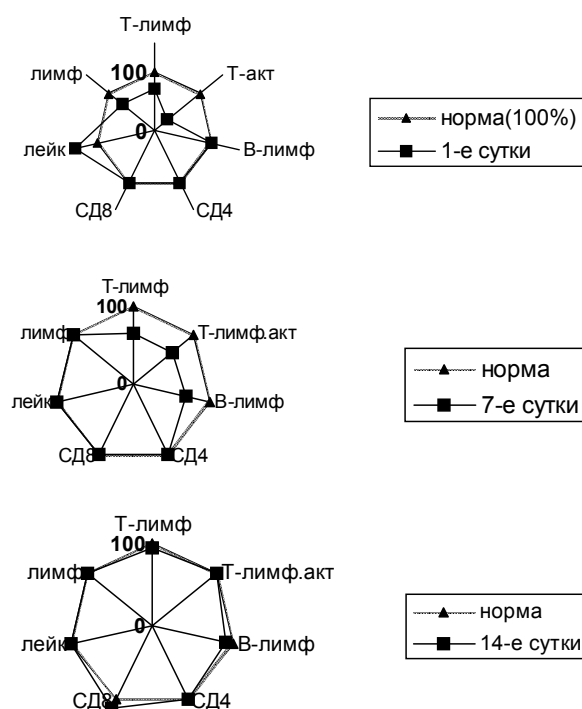


Рис. 1. Динамика иммунологических параметров у больных 2-й группы на 1-е, 7-е и 14-е сутки

ное содержание Т-лимфоцитов активных было ниже нормы в 1-е сутки и осталось таковым в 1-й группе, а во 2-й – нормализовалось ($0,46 \pm 0,15$, $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками). Содержание В-лимфоцитов было снижено в обеих группах на 14-е сутки, но во 2-й группе в меньшей степени ($0,09 \pm 0,02 \cdot 10^9$ л), чем в 1-й ($0,07 \pm 0,01 \cdot 10^9$ л). На 7-е сутки комплексной терапии с включением Ц и Р содержание Т-хелперов было на нормальном уровне ($47,0 \pm 8,0\%$), а после традиционного лечения – ниже, чем во 2-й группе ($37,33 \pm 5,21\%$, $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой). Процентное содержание Т-супрессоров на 7-е сутки лечения в 1-й группе было снижено ($16,67 \pm 3,84$, $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой) и на 14-е сутки оставалось сниженным ($10,25 \pm 3,33$, $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой). Во 2-й

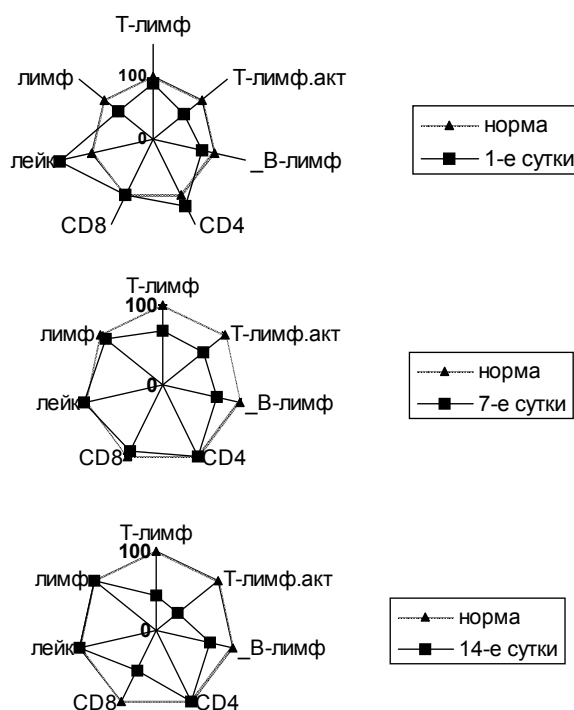


Рис. 2. Динамика иммунологических параметров у больных 1-й группы на 1-е, 7-е и 14-е сутки

группе уровень Т-супрессоров на 7-е и 14-е сутки был в пределах нормы. На 14-е сутки лечения во 2-й группе отмечалась тенденция к нормализации ИРИ ($1,31 \pm 0,21$, $p < 0,05$ в сравнении с 1-й группой). В 1-й группе на 14-е сутки ИРИ оставался повышенным. Уровни ИГ G, A, M на 7-е сутки лечения во 2-й группе были достоверно выше, чем в 1-й.

Степень иммунных расстройств можно оценить методом А.М. Земскова и представить в виде следующих формул [5] (табл. 3).

В результате оценки состояния клеточного иммунитета выявляется дефектность клеточных механизмов иммунологической защиты у больных с тяжелыми ВП, что проявляется в снижении функциональной активности Т-лимфоцитов, снижении абсолютного содержания В-лимфоцитов.

Таблица 3

Формулы расстройств иммунной системы
в разных группах больных на 1-е, 7-е и 14-е сутки лечения

Группа больных	Этапы	Иммунологические показатели
1-я (контроль)	На 1-е сутки	$T-лимф^1 \cdot T-лимф. акт.^2 \cdot В-лимф^1 \cdot CD4^{1+} \cdot лейкоциты^{2+} \cdot лимфоциты^1$
	На 7-е сутки	$T-лимф^2 \cdot T-лимф. акт.^2 \cdot В-лимф^1 \cdot CD8^1 \cdot лейкоциты^{1+} \cdot лимфоциты^1$
	На 14-е сутки	$T-лимф^2 \cdot T-лимф. акт.^2 \cdot В-лимф^1 \cdot CD8^2$
2-я (циклоферон + реамберин)	На 1-е сутки	$T-лимф^1 \cdot T-лимф. акт.^3 \cdot CD4^1 \cdot лейкоциты^{2+} \cdot лимфоциты^1$
	На 7-е сутки	$T-лимф^2 \cdot T-лимф. акт.^2 \cdot В-лимф^1$
	На 14-е сутки	$T-лимф^1 \cdot В-лимф^1 \cdot CD8^{1+}$

Примечание. Цифра сверху и символы «+» или «-» свидетельствуют о превышении или снижении показателя и степени их изменения.

На рисунках 3, 4 показана динамика активности СОД концентрации МДА в исследуемых группах.

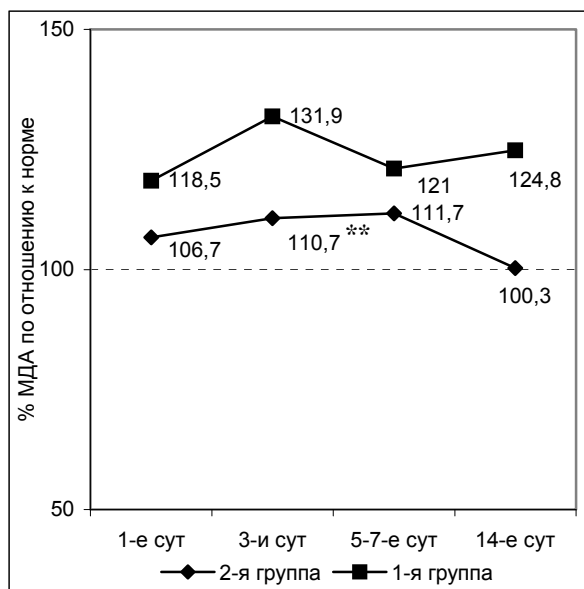


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей ПОЛ в исследуемых группах.
** – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

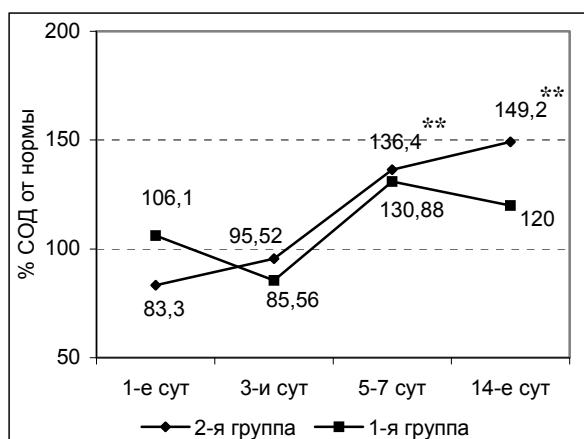


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей АОС в исследуемых группах.
** – $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками.

Во 1-й группе на 3-и сутки лечения отмечен достоверно более высокий уровень МДА по сравнению со 2-й группой. В группе больных, получавших Ц и Р в комплексе интенсивной терапии концентрация МДА уменьшилась до нормального значения, а в 1-й группе оставалась высокой (рис. 3). Активность СОД существенно возрастала на 5–7-е сутки лечения, что, наряду с тенденцией к снижению концентрации МДА, свидетельствовало о восстановлении антиоксидантного потенциала у больных 2-й группы (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о выраженном дезинтоксикационном и активирующем антиоксидантную систему эффектах Р.

Таким образом, полученные данные клинико-иммунологического исследования свидетельствуют о нормализующем влиянии препаратов на состояние иммунорегуляторных процессов в организме, а также о благоприятном воздействии реамберина на мембранные свойства эритроцитов при эндогенной интоксикации, что может быть основанием для включения циклоферона и реамберина в комплекс интенсивной терапии больных с тяжелой внебольничной пневмонией.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Тяжелая внебольничная пневмония // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 5. – С. 177–178.
2. Авдеев С.Н. Лечение внебольничной пневмонии // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 2. – С. 159–174.
3. Габриэлян Н.И. с соавт. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекоменд. – М., 1985. – 18 с.
4. Дидковский Н. А., Наровлянский А.Н. Коррекция циклофероном иммунодефицитного состояния // Циклоферон – от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона. – СПб., 2002. – С. 20–39.
5. Земсков В.М., Земсков А.М. // Иммунология. – 1996. – № 3. – С. 4–6.
6. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. – Гродно, 2001.
7. Казанцев В.А., Удальцов Б.Б. Пневмония: Руководство для врачей. – СПб.: Спец. Лит., 2002. – 118 с.
8. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // Вопросы мед. химии. – 1990. – Т. 36. – № 2. – С. 88–91.
9. Лаптева И.М., Крыжановский В.Л. Пневмония тяжелого течения // Медицинские новости. – 2004. – № 10. – С. 25–36.
10. Марченко В.Е. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности использования рекомбинантного альфа-2b интерферона и индуктора синтеза эндогенного интерферона в лечении больных внебольничной пневмонией: Дис... канд. мед. наук 13.03.03. – Ростов, 2003. – 149 с.
11. Реамберин. Реальность и перспективы: Сб. науч. статей. – СПб.: НТФФ «Полисан», 2002. – 168 с.
12. Федоров З.Д., Катовщикова М.А., Бессмальцев С.С. с соавт. Об определении индекса деформальности эритроцитов. – Лаб. Дело – 1986. – № 12. – С. 732–735.
13. Чиркин А.А. Практикум по биохимии: Учебное пособие. – Мн.: Новое знание, 2002. – 512 с.
14. Чучалин А.Г. Пневмония – актуальная проблема медицины // Тер. арх. – 1995. – № 3. – С. 3–7.
15. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify lowrisk patients with community-acquired pneumonia // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 336. – P. 243–250.

Summary

The properties of the erythrocytes membranes for the patients with serious community-acquired pneumonia and the indicators of the endotoxemia, some indi-

cators of immune and antioxidant systems, were examined while applying the complex therapy with the use of Cycloferonum – the synthesis inductor of Interferon,

and Reamberinum, which is detoxic and antihypoxic drug. The positive influence of Cycloferonum and Reamberinum has been proved.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

С.В. Синьков, А.Ю. Миндияров

Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Росздрава, Краснодар
Краснодарский медицинский университет

В последние годы отмечается рост количества расширенных радикальных хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта. После выполнения длительных операций непосредственно в послеоперационном периоде компенсаторные механизмы организма часто оказываются несостоятельными, что может проявиться увеличением частоты анестезиологических осложнений, в частности, затянувшимся пробуждением [2], нередко требующим более длительной интенсивной терапии, включая продленную искусственную вентиляцию легких [5].

Одним из приоритетных направлений исследований является оптимизация интенсивной терапии больных. Реальным подходом к решению этой задачи стала ранняя активизация оперированных пациентов. Ключевым звеном ранней активизации является максимально быстрое прекращение послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и экстубация трахеи, при условии полного восстановления сознания, мышечного тонуса, функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Ранняя экстубация трахеи хорошо зарекомендовала себя после кардиохирургических операций [7, 11]. Однако в абдоминальной хирургии данный вопрос остается не достаточно изученным. Существуют данные о возможности ранней экстубации после сверхдлительных реконструктивных операций на органах брюшной полости [1].

Перспективным направлением, влияющим на раннее восстановление после длительных абдоминальных операций, может быть, на наш взгляд, использование в интенсивной терапии раннего послеоперационного периода комплексного субстратного антигипоксанта – цитофлавина. По данным литературы, использование цитофлавина приводит к снижению глубины тканевой гипоксии вследствие нормализации процессов утилизации кислорода тканями, восстановлению систем антиоксидантной и антиперекисной защиты, детоксикационной функции печени, легких, почек [4]. Антиоксидантная и антигипоксическая активность цитофла-

вина сводится к взаимопотенцирующему действию его компонентов: янтарной кислоты, рибоксина, рибофлавина и никотинамида. Янтарная кислота дезактивирует пероксидазы в митохондриях, усиливает активность НАД-зависимых ферментов, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты [6].

Цель исследования – изучить влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях.

Материал и методы исследования. Было проведено проспективное исследование 54 пациентов, подвергшихся плановым оперативным вмешательствам на органах брюшной полости в условиях общей анестезии. Характер основной патологии представлен в таблице 1, из которой видно, что большую часть (90,7%) составили пациенты с онкологическими заболеваниями органов пищеварения. Только у 9,3% (n = 5) наблюдалась доброкачественная патология (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки).

Исходя из целей исследования, больные были разделены на 4 группы:

1- группа – пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью менее 8 часов, которым в посленаркозном периоде проводилась инфузия цитофлавина;

2- группа – пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью менее 8 часов, у которых в посленаркозном периоде цитофлавин не использовался;

3- пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью более 8 часов, которым в посленаркозном периоде проводилась инфузия цитофлавина;

4- группа – пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью более 8 часов, у которых в посленаркозном периоде цитофлавин не использовался.

Группы были сравнимы по возрасту и характеру патологии. Не было достоверных отличий в тяжести состояния по шкале АРАСНЕ III, продолжительности анестезии и продолжи-

Таблица 1

Распределение больных по характеру основного заболевания

Заболевание	Количество больных (n)	Доля патологии (%)
Рак желудка	17	31,5%
Рак поджелудочной железы	10	18,5%
Новообразования печени	9	16,7%
Рак ободочной кишки	7	13,0%
Рак холедоха	4	7,4%
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	3	5,6%
Рак нижней трети пищевода	2	3,7%
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2	3,7%

тельности операции между 1 и 2 группами и между 3 и 4 группами (табл. 2).

Таблица 2

Количество больных, возраст, тяжесть состояния, продолжительность анестезии и операции в группах (медиана (персентили 0,25–0,75))

Группа	К-во больных (n)	Возраст (лет)	Тяжесть по АРАСНЕ III (баллов)	Продолжительность операции (час)	Продолжительность анестезии (час)
1	14	48 (44,5–65)	60,9 (52,6–69,9)	6,1 (5,1–6,8)	6,7 (5,5–7)
2	14	46 (41,5–53,5)	58,8 (54,6–57,6)	5,7 (5,6–6,7)	6,4 (6,3–8)
3	12	53 (44,5–54,5)	68,3 (61,1–73,5)	12,7 (8,9–13,9)	12,8 (9,8–16,25)
4	14	48 (44–52,5)	67,6 (50,7–76,3)	11,5 (9–12)	12,4 (10,1–12,6)

В целях анестезиологической защиты пациентов применялась тотальная внутривенная анестезия. Базисную анестезию во всех группах осуществляли инфузионным введением кетамин и фентанила, поддержание миоплегии до-

стигалось введением пипекурония (табл. 3). Из таблицы видно, что различий в дозах основных препаратов, вводимых в течение анестезии, между 1 и 2 группами и между 3 и 4 группами не наблюдалось.

Таблица 3

Расход кетамин, фентанила и пипекурония в течение анестезии в группах (медиана (персентили 0,25–0,75))

Группа	Доза кетамин (мг/кг/ч)	Доза фентанила (мкг/кг/ч)	Доза пипекурония (мг/кг/ч)
1	2,02 (1,36–2,42)	7,52 (6,01–10,07)	0,029 (0,023–0,034)
2	1,96 (1,33–1,96)	7,95 (4,52–9,06)	0,024 (0,021–0,029)
3	1,47 (0,96–1,73)	5,88 (4,69–7,18)	0,016 (0,12–0,20)
4	1,52 (1,33–2,12)	5,81 (5,71–6,08)	0,018 (0,016–0,028)

Непрерывно с помощью прикроватного монитора «Nihon Kohnden» с набором датчиков регистрировались состояние гемодинамики (ЭКГ, систолическое артериальное давление (АДс), диастолическое артериальное давление (АДд), частота сердечных сокращений (ЧСС)), центральная и периферическая температура (Тц и Тп). Оценка ударного индекса (УИ), сердечного индекса (СИ), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) производилась по модифицированным формулам Старра [3]. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких (ИВЛ и ВВЛ) всем пациентам осуществлялась респираторами «Pulmonetic-System LTV-1000» и «Puritan-Bennet 760». Оценка

кислотно-основного, газового гомеостаза в артериальной и смешанной венозной крови (анализатор «Rapidlab 348»), количества гемоглобина (Hb), эритроцитов (Эр) в венозной крови (автоматический гематологический анализатор крови Ms4) производилась сразу после поступления больного из операционной и, затем, через 6 часов. Доставка (DO_2), потребление (VO_2) и коэффициент утилизации кислорода (KVO_2) определялись исходя из рассчитанного сердечного индекса, данных о насыщении кислородом артериальной и венозной крови и концентрации гемоглобина по общепринятым формулам [10]. Для определения состояния центральной нервной системы были использованы тесты оцен-

ки степени пробуждения: шкала OAA/S – observer's assessment of alertness/sedation [9] и тест Bidway [8]. Оценка мышечного тонуса производилась методом акселерометрии аппаратом для оценки нейромышечной проводимости «TOF – Watch». Применялся режим двухрядной стимуляции DBS.

Пациентам всех групп проводился комплекс стандартной интенсивной терапии.

Статистическая обработка материала с помощью компьютерных программ Primer of Biostatistics 4.03, Microsoft Excel for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение. **Восстановление сознания, мышечного тонуса, продолжительность ИВЛ/ВВЛ и время до экстубации трахеи.** Чтобы оценить влияние

цитофлавина на скорость восстановления после анестезии проводилось сравнение 1 и 2, 3 и 4 групп попарно. Было выявлено, что при анестезии длительностью до 8 часов (1 и 2 группы) время восстановления мышечного тонуса и продолжительность ИВЛ не различались, но в группе, где использовался цитофлавин (1 группа), достоверно сокращались время восстановления сознания и время до экстубации (таблица 4). При длительности анестезии более 8 часов (3 и 4 группы) межгруппового различия во времени восстановления мышечного тонуса также не было, но в группе цитофлавина (3 группа) определялось достоверное снижение времени восстановления сознания, продолжительности ИВЛ/ВВЛ, времени до экстубации трахеи после анестезии (табл. 4).

Таблица 4

Время до восстановления сознания, мышечного тонуса, длительность ИВЛ/ВВЛ, время до экстубации трахеи после анестезии в группах (медиана (персентили 0,25–0,75))

Группа	Время восстановления сознания (час)	Время восстановления мышечного тонуса (час)	Продолжительность ИВЛ (час)	Время до экстубации трахеи (час)
1	3 (0,3–3,8)	3,1 (0,5–3,2)	3,5 (0,5–4)	4,1 (1,5–6,5)
2	5,1 (3,2–6,1) *	4,05 (1,9–5,2)	3,2 (2,8–8,0)	9,6 (6,1–13,9) *
3	7 (3,8–9,5)	5,2 (2,5–5,7)	5,9 (2,2–16)	9 (5,5–17,8)
4	9,8 (5,9–11) **	7,2 (6,1–8,0)	12,1 (11–12,8) **	15,5 (15,1–21,4) **

* Достоверные различия по сравнению с 1 группой ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

** Достоверные различия по сравнению с 3 группой ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

Центральная гемодинамика. На момент поступления из операционной тип гемодинамики в группах достоверно не различался – ударный и сердечный индексы находились на нижней границе нормы, общее периферическое сопротивление на верхней границе нормы, что соответствует гипокинетическому, гиподинамическому, гипертоническому типу кровообращения. В течение первых 6 часов посленаркозного периода отмечалась тенденция к увеличению ударного и сердечного индекса, снижению об-

щего периферического сопротивления сосудов во всех группах, но эти изменения были статистически не значимы. Ударный индекс достоверно увеличивался только в группе 3, а общее периферическое сопротивление достоверно снижалось только в группе 1, то есть в тех группах, где использовался цитофлавин (табл. 5).

Доставка и потребление кислорода. На момент поступления между показателями кислородного гомеостаза в группах не было достоверных различий: доставка кислорода резко сниже-

Таблица 5

Показатели центральной гемодинамики на этапе поступления из операционной и через 6 часов после поступления (медиана (персентили 0,25–0,75))

Группа	Этап	Ударный индекс (мл/м ²)	Сердечный индекс (мл/мин/м ²)	Общее периферическое сопротивление сосудов (дин·с/см ⁵ ·м ²)
1	поступление	30 (24–48)	2,4 (1,9–3,7)	1957 (1396–2031)
	через 6 часов	36,5 (29–54,5)	2,8 (2,3–3,6)	1468 (1370–1645) *
2	поступление	31,6 (30–42,3)	2,6 (2,3–3,1)	1652 (1136–1911)
	через 6 часов	38,2 (28,7–43)	2,8 (2,6–3,3)	1542 (1213–1581)
3	поступление	34,5 (23,9–40)	2,45 (2–3,7)	1847,5 (1172–2588)
	через 6 часов	38,2 (35–42)	3 (2,7–3,3) *	1562 (1223–2034)
4	поступление	35 (30,4–42,5)	2,4 (2,2–2,8)	1408 (1375–1745)
	через 6 часов	36,1 (30–40)	2,6 (2,3–3,6)	1084 (913–1560)

* Достоверные различия внутри группы по сравнению с этапом поступления ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

на, потребление кислорода на нижней границе нормы, коэффициент утилизации резко повышен. Через 6 часов после окончания анестезии соответственно параметрам центральной гемодинамики отмечался рост доставки и потребления кислорода во всех группах, но достоверные изменения доставки наблюдались в 1 и 3 груп-

пах, достоверный рост потребления только в 3 группе, где применялся цитофлавин. Кроме того, в 1 группе наблюдалось статистически значимое снижение коэффициента утилизации кислорода до нормальных величин, что говорит о соответствии доставки кислорода к тканям их метаболическим потребностям (табл. 6).

Таблица 6

Показатели кислородного гомеостаза на этапе поступления из операционной и через 6 часов после поступления (медиана (персентили 0,25–0,75))

Группа	Этап	Доставка кислорода (мл/мин/кг)	Потребление кислорода (мл/мин/кг)	Коэффициент утилизации кислорода (%)
1	поступление	7,27 (6,78–8,52)	2,74 (2,20–3,81)	38 (22–41)
	через 6 часов	11,20 (8,18–11,86) *	3,36 (2,73–5,73)	28 (24–44) *
2	поступление	8,70 (5,50–9,93)	2,40 (2,00–2,95)	35 (28,5–36,5)
	через 6 часов	9,91 (5,44–13,20)	2,80 (1,96–3,2)	37 (22–39)
3	поступление	8,02 (7,30–18,85)	3,05 (2,1–4,08)	40 (24–50)
	через 6 часов	15,46 (9,4–16) **	5,02 (3,00–5,22) **	35 (31–38)
4	поступление	8,20 (6,61–11,62)	3,52 (2,30–3,54)	38 (35–43)
	через 6 часов	10,01 (7,19–12,04)	3,90 (3,11–4,32)	38 (34–45)

* Достоверные различия внутри группы по сравнению с этапом поступления, достоверные различия с соответствующим этапом 2 группы ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

** Достоверные различия внутри группы по сравнению с этапом поступления, достоверные различия с соответствующим этапом 4 группы ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

Кислотно-основное состояние (КОС) и газообмен. На этапе поступления из операционной показатели кислотно-основного и газового гомеостаза в группах характеризовались компенсированным метаболическим ацидозом, тенденцией к гипокапнии, гипероксией. Гипероксия и гипокапния на момент поступления связана, прежде всего, с изначальным «слепым» выбором параметров вентиляции лег-

ких. Через 6 часов после окончания анестезии парциальное давление O_2 и CO_2 приближались к нормальному уровню. Нарушения КОС были компенсированы. Но уровень дефицита оснований (ВЕ) достоверно изменялся к норме только в 1 и 3 группе, где применялся цитофлавин (табл. 7).

Центральная и периферическая температура. На этапе поступления из операционной у всех

Таблица 7

Показатели кислотно-основного и газового гомеостаза на этапе поступления из операционной и через 6 часов после поступления (медиана (персентили 0,25–0,75))

Группа	Этап	раO ₂ (ммНг)	раCO ₂ (ммНг)	pH артер. крови	BE ect (ммоль/л)
1	поступление	199 (127–201)	34,7 (31,5–38,8)	7,376 (7,366–7,411)	–5,10 (–5,30–(–4,60))
	через 6 часов	150 (115–153)	37,7 (34,8–39,7)	7,378 (7,344–7,381)	–2,05 (–5,63–(–2,00)) *
2	поступление	162 (155–166)	34,9 (34,6–35,9)	7,413 (7,383–7,430)	–2,70 (–4,45–(–1,40))
	через 6 часов	134 (102–148)	37,3 (37,2–40,8)	7,360 (7,351–7,380)	–3,55 (–5,28–(–2,60))
3	поступление	163 (125–191)	35,2 (33,9–40,2)	7,401 (7,360–7,439)	–4,15 (–6,10–(–3,00))
	через 6 часов	131 (123–151)	37,1 (35,6–40,2)	7,405 (7,400–7,412)	–2,30 (–3,10–(–1,10)) *
4	поступление	194 (176–231)	34,9 (34,0–35,9)	7,413 (7,329–7,434)	–2,40 (–7,10–(–1,00))
	через 6 часов	147 (97–168)	34,5 (32,6–36,2)	7,410 (7,390–7,433)	–3,00 (–3,50–(–2,50))

* Достоверные различия внутри группы по сравнению с этапом поступления ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

пациентов наблюдалась сниженная центральная и периферическая температура. К 6 часу после окончания анестезии центральная температура

возвращалась к норме во всех группах, периферическая температура только в 1 группе, где использовался цитофлавин (таблица 8).

Таблица 8

Центральная и периферическая температура на этапе поступления из операционной и через 6 часов после поступления (медиана (персентили 0,25-0,75))

Группа	Этап	Центральная температура (°C)	Периферическая температура (°C)
1	поступление	35,0 (34,1–36,0)	25,3 (25,2–28,1)
	через 6 часов	36,3 (36,2–36,8)	33,2 (28,0–34,9) *
2	поступление	35,1 (34–36,1)	26 (25,8–26,8)
	через 6 часов	37,1 (36,2–37,2)	25,9 (25,5–28,2)
3	поступление	35,0 (34,6–35,6)	27,0 (25,3–29,9)
	через 6 часов	36,8 (36,6–37,2)	29,6 (28,6–33,7)
4	поступление	34,8 (33,6–35,2)	26,9 (24,8–27,3)
	через 6 часов	37,4 (36,9–37,8)	27,0 (26,3–30,85)

* Достоверные различия по сравнению с соответствующим этапом 2 группы ($p < 0,05$) (на основании критерия Уилкоксона)

Таким образом, эффективность интенсивной терапии, направленной на скорейшее восстановление после длительных абдоминальных операций, может быть существенно повышена, если она будет дополнена метаболической коррекцией – комплексом целенаправленных воздействий на реакции клеточного метаболизма, лимитирующие энергетическое обеспечение жизненно важных функций организма.

Препаратом, обладающим такими свойствами, является цитофлавин. При его использовании в комплексе интенсивной терапии достоверно за более короткое время нормализовались параметры газообмена, центральной гемодинамики, метаболизма, что, в конечном счете, приводило к более быстрому восстановлению сознания после общей анестезии. Восстановление гомеостаза дало возможность произвести отлучение пациентов от респиратора и экстубацию трахеи в более ранний срок. Известно, что темп послеоперационной активизации не только определяет длительность госпитализации в ОРИТ и снижает число послеоперационных осложнений, но и может значимо влиять на психоэмоциональное состояние оперированных пациентов.

Выводы

1. При использовании в комплексе интенсивной терапии у больных после длительных абдоминальных операций цитофлавина достоверно за более короткое время нормализовались параметры газообмена (доставка и потребление кислорода), центральной гемодинамики, кислотно-основного состояния (дефицит оснований), теплообмена (периферическая температура тела).

2. Восстановление гомеостаза приводило к более быстрому восстановлению сознания после общей анестезии и дало возможность произвести отлучение пациентов от респиратора и экстубацию трахеи в более ранний срок.

3. Эффективность интенсивной терапии, направленной на скорейшее восстановление после длительных абдоминальных операций, может быть существенно повышена, если будет дополнена метаболической коррекцией с помощью препарата цитофлавин.

Список литературы

1. Гаврилов С.В., Вабищевич А.В., Ушакова И.А., Толмачева Л.А. Ранняя экстубация после сверхдлительных реконструктивных операций // Материалы международной конференции «Проблема безопасности в анестезиологии». – М., 2005. – С. 35.
2. Денлингер Дж. К. Длительный выход из анестезии и замедленное восстановление сознания // Осложнения анестезии / Под редакцией Оркина Ф.К., Купермана Л.Х. Пер. с англ. – М: Медицина, 1985. – Т. 1. – С. 357–373.
3. Заболотских И.Б., Григорьев С.В. Особенности неинвазивного определения ударного объема сердца расчетным способом у лиц разных возрастных групп // Вестник интенсивной терапии № 5. – М., 2002. – С. 18–20.
4. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Глушков С.И., Калмансон М.Л., Лодягин А.Н., Мирошниченко В.Н., Александров М.В. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии: Пособие для врачей. – СПб, 2004. – 44 с.
5. Малышев Ю.П. Омегаметрия в прогнозировании затянувшегося пробуждения и продленной искусственной вентиляции легких // Кубанский научный медицинский вестник № 1–3. – Краснодар, 1997. – С. 64–68.
6. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. – М., 2004. – 48 с.
7. Barash P.G., Lescovich F., Katz J., et al. Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: A viable alternative // Ann Thorac. Surg. – 1980. – Vol. 29. – P. 228–233.
8. Garry E., Hill G.E., Stanley T.H., Graig R. Physostigmine reversal of postoperative somnolence // Can. Anaesth. Soc. J. – 1977. – Vol. 24 (6). – P. 707–711.

9. Grundy B.L. Intraoperative monitoring of Sentyry – Evoked potentials // Anesthesiology. – 1983. – Vol. 58. – P. 82–87.

10. Marino P.L. The ICU book // Philadelphia, Williams & Wilkins. – 1996.

11. Sulzer C.F. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study // Anesthesiology. – 2001. – Vol. 95. – P. 1339–45.

Summary

The purpose of study was to reveal the influence of cytoflavin on recovery after the general anesthesia in patients undergone prolonged abdominal surgery. Performed prospective study in 54 patients, undergone elective abdominal surgery.

In case of use of cytoflavin in complex of intensive care was observed (statistically significant) faster normalization number of parameters: tissue delivery and consumption of oxygen, circulation of blood, acid-base equilibrium (base excess), thermal homeostasis (peripheral temperature). Restoration of the homeostasis lead to faster recovery of consciousness after the general anesthesia and, therefore, allow to perform weaning the patient from artificial ventilation and removing the tracheal tube for earlier term.

Keywords: prolonged abdominal surgery, general anesthesia, recovery of consciousness, artificial ventilation, cytoflavin.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИЕЙ

М.О. Второв

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

Одной из актуальнейших проблем современной гастроэнтерологии остаётся проблема язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Это заболевание продолжает занимать одно из первых мест (среди болезней органов пищеварения) в качестве причины временной нетрудоспособности, т. к. ЯБ чаще страдают именно лица молодого, наиболее трудоспособного возраста [8]. Не уменьшается, а увеличивается количество грозных осложнений ЯБ (в первую очередь – желудочно-кишечных кровотечений и перфораций), являющихся причиной инвалидизации и смерти больных [16, 21]. Не вызывает сомнения, что признание этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* (Нр) в развитии ЯБ и, как следствие, разработка современных схем эрадикации этого микроорганизма позволили существенно повысить эффективность лечения [4, 7, 19, 23]. Однако хеликобактерная теория не объясняет всех сторон возникновения и течения ЯБ. Множество вопросов, касающихся патогенеза ЯБ, остаются без чётких ответов, в том числе:

- почему при 75 – 90% – ной (по данным различных исследователей) инфицированности слизистой оболочки желудка и ДПК Нр заболевание развивается всего у 10% пациентов?

- почему после эрадикации Нр у 10–20% больных язва продолжает рецидивировать?

- почему язвенная болезнь наиболее часто встречается у молодых мужчин, хотя частота инфицирования Нр не зависит от возраста и пола?

Большое количество таких «почему» лишь подтверждает тезис о том, что язвенная болезнь – это системное заболевание, в развитии которого существенное значение имеют генетические особенности организма, нарушение равновесия между факторами «агрессии» и «защиты», расстройство механизмов адаптивной регуляции и саморегуляции [18, 19].

В последние годы появляется всё больше работ, посвященных участию в патогенезе ЯБ иммунных нарушений (в том числе – вызванных Нр) как на местном уровне, так и на уровне всего организма [10, 11, 12, 22]. Разработана даже концепция иммуноульцерогенеза, согласно которой патологическое действие Нр на слизистую оболочку желудка и/или ДПК возможно только у той части популяции, у которой сформировалась недостаточность защитных (в первую очередь иммунных) механизмов, и только сочетанное влияние Нр и иммунологических нарушений может, в определенных условиях, вызвать развитие заболевания [18]. Участие иммунных механизмов в патогенезе ЯБ признается большинством авторов, однако обращает на себя внимание неоднородность выявленных изменений в иммунной системе и, нередко, отсутствие четкой корреляции с клинической картиной заболевания.

Другим ведущим патогенетическим фактором в развитии ЯБ являются микроциркуляторные и, как следствие, трофические нарушения, возникающие из-за поражения артерий и вен в периульцерозной зоне, формирования малососудистой области дна язвы, нарушения ве-

нозного оттока, капиллярного стаза. Использование гипербарической оксигенации (ГБО) при лечении ЯБ позволяет улучшить микроциркуляцию, стимулировать регенераторные процессы в слизистой оболочке желудка и ДПК [6, 9, 13, 20].

В литературе имеются единичные публикации об иммуномодулирующем действии ГБО [5, 13]. Некоторые исследователи указывают на эрадикационное действие гипербарического кислорода в отношении Нр (вследствие того, что значительное повышение концентрации кислорода в тканях (в том числе – в слизистой оболочке ЖКТ) подавляет жизнедеятельность НР, т. к. последний, являясь микроаэрофилом, способен существовать в среде с содержанием кислорода не более 10%) [2].

Таким образом, многофакторность, полиэтиологичность ЯБ, не всегда достаточная эффективность традиционной терапии определяют актуальность проблемы поиска новых, науч-

но обоснованных методов лечения (сочетающих в себе иммуномодулирующее, антимикробное и антигипоксическое действие), направленных на укорочение сроков рубцевания язвы, а также снижение числа рецидивов и осложнений. Кроме того, до настоящего времени нет убедительных данных о том, что активация иммунитета способна самостоятельно привести к эрадикации НР-инфекции [22], что также делает необходимым разработку иммунокорректирующих мероприятий при ЯБ.

Целью исследования явилось изучение особенностей иммунного статуса больных ЯБ, а также эффективности применения иммуномодулирующей терапии в сочетании с ГБО в комплексном лечении больных ЯБ.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 89 больных ЯБ в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – $42,2 \pm 3,79$ года), женщин – 21, мужчин – 68 (табл. 1). Диагноз ЯБ был установлен на основании клинических

Таблица 1

Характеристика больных, принимавших участие в исследовании

Группа	Виды терапия	Число больных	
		абс.	%
1	Стандартная терапия (два антибактериальных препарата: фромилид 500мг х 2 раза + метронидазол 400мг х 3 раза) + ингибитор протонной помпы (ультоп 20мг х 2 раза)	23	25,8
2	Стандартная терапия + ГБО (8–10 сеансов в одноместной барокамере Ока-МТ, продолжительностью 50–60 минут, при давлении 1,5–1,8 ата)	12	13,5
3	Стандартная терапия + циклоферон (250 мг в/м через день, курсовая доза 2500 мг)	32	36
4	Стандартная терапия + циклоферон + ГБО	22	24,7
Всего:		89	100

и инструментальных методов обследования. В качестве контрольной группы обследовано 15 практически здоровых лиц (средний возраст $39,8 \pm 2,32$ лет).

В зависимости от характера течения заболевания больные распределились следующим образом: 36 (40,5%) – с впервые выявленной язвой, 53 (59,5%) – с хроническим, рецидивирующим течением заболевания.

У большинства пациентов (71 человек, 79,8%) язвенный дефект располагался в луковице двенадцатиперстной кишки, у 14 (15,7%) – в желудке, 4 человека (4,5%) имели сочетанную локализацию (в желудке и ДПК). Инфицированность слизистой оболочки желудка и ДПК Нр (по данным гистологического и иммуноферментного (выявления суммарных (IgG, IgA, IgM) антител к белку CagA H. Pylori) методов) составила 69,8% – при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке и 81,6% – при локализации язвенного дефекта в желудке (что не противоречит современным данным).

Всем больным при поступлении в стационар и после окончания курса лечения было про-

ведено иммунологическое исследование. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции при помощи моноклональных антител к дифференцировочным и активационным антигенам лимфоцитов (ООО «Сорбент», г. Москва) [17, 24, 25], фагоцитарную активность нейтрофилов (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, ПЗФ) – в латекс-тесте [14].

Оценка кислородзависимых механизмов бактерицидной активности фагоцитов проводилась по показателям спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) [3, 15].

Содержание цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , IL-4) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург).

Прочие иммунологические показатели (активность системы комплемента (CH50), содержание иммуноглобулинов (А, М, G)) оценивали стандартными методами в соответствии с методическими рекомендациями [14].

Результаты исследования и их обсуждение. Клинически – положительная динамика после проведённого лечения отмечена у всех без исключения пациентов. Был полностью купирован болевой синдром (в 100% случаев). Отмечено снижение частоты, а у подавляющего большинства пациентов (92%) полное исчезновение проявлений диспепсии (тошноты, отрыжки,

ки, изжоги). К моменту выписки из стационара у 76 пациентов язва зажила полностью, 13 выписаны на амбулаторное долечивание с не полностью зарубцевавшимся язвенным дефектом, однако и у этих пациентов отмечена явная положительная динамика, выразившаяся в значительном уменьшении размеров язвы и стихании явлений воспаления (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность различных видов терапии

Группы	Виды терапии	Количество больных	Заживление язвенного дефекта	Выписаны на амбулаторное долечивание с язвенным дефектом
1.	Стандартная терапия	23	16 (69,6%)	7 (30,4%)
2.	Стандартная терапия + ГБО	12	10 (83,3%)	2 (16,7%)
3.	Стандартная терапия + циклоферон	32	29 (90,6%)	3 (9,4%)
4.	Стандартная терапия + циклоферон + ГБО	22	21 (95,5%)	1 (4,5%)
Всего:		89	76 (85,4%)	13 (14,6%)

Результаты иммунологического исследования свидетельствуют об исходном дисбалансе субпопуляционного состава лимфоцитов. Выявлен дефицит клеточного звена иммунитета (снижено содержание как относительное, так и абсолютное) Т-лимфоцитов (в большей степени – за счёт CD-4+, в меньшей – за счёт CD-8+ фракции)). Зафиксировано значительное (в 1,5 – 1,9 раза в сравнении с показателями контрольной группы) повышение содержания клеток, несущих на своей мембране рецептор к ИЛ-2, что является свидетельством исходной активации иммунитета при обострении ЯБ. После проведённого лечения отмечена положительная динамика, наиболее выраженная в группах 3 и 4. Также в 3 и 4 группах достоверно увеличилось содержание НК – клеток (в сравнении с исходными показателями) (табл. 3).

Исходное содержание про- и противовоспалительных цитокинов повышено у 64% больных с впервые выявленной язвой и 52% больных с хроническим течением ЯБ (в остальных случаях, а также в контрольной группе) показатели были в пределах нормы, т. е. содержание не превышало 50 пг/мл). Уровень содержания цитокинов в сыворотке различался в зависимости от клинического варианта течения болезни (табл. 4).

Увеличение (у большинства пациентов) содержания цитокинов в циркулирующей крови подтверждает тезис о системной реакции организма на повреждение слизистой оболочки желудка или ДПК при ЯБ.

В сыворотке крови больных, получавших общепринятую терапию, уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов менялся незначительно.

Использование в комплексном лечении циклоферона способствовало снижению исходно повышенного уровня ИЛ-1 β , а концентрация IFN- γ и ИЛ-4 повышались (табл. 5). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ГБО практически не влияет на уровень сывороточных цитокинов.

Изучение показателей переваривающей активности фагоцитов выявило депрессию данной функции. Индекс завершенности фагоцитоза до лечения был достоверно снижен (во всех группах). После лечения в 1-й группе ИЗФ практически не изменился, в то время как при применении иммунотерапии и ГБО наблюдалась явная положительная динамика.

Интересные данные получены при оценке кислородзависимых механизмов бактерицидной активности фагоцитов (по показателям спонтанного и стимулированного НСТ-теста). Показатели НСТ-теста до лечения различались у больных с впервые выявленной язвой и у больных с хроническим течением заболевания. У больных с впервые выявленной язвой показатели спонтанного НСТ-теста были, в большинстве случаев, в пределах, либо на верхней границе нормы, а у больных с рецидивирующим течением заболевания исходное раздражение клеток было более выраженным.

Показатели стимулированного НСТ-теста (в обоих случаях) были ниже нормы, причём у нескольких человек с хроническим течением заболевания были получены парадоксальные, на первый взгляд, результаты – когда показатели стимулированного НСТ-теста оказались ниже показателей спонтанного (что обусловлено, вероятно, гораздо более выраженным истощением функционального резерва клеток в случае

Таблица 3

Количество лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови больных язвенной болезнью

показатели	Контрольная группа (n = 15)	До лечения				После лечения			
		1 группа (n = 23)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 22)	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 22)
Лейкоциты (10^9 /л)	5,28 ± 1,22	6,11 ± 1,46	5,54 ± 0,98	5,02 ± 1,44	5,86 ± 1,29	5,75 ± 1,85	4,98 ± 1,21	5,33 ± 1,96	5,51 ± 1,01
Лимфоциты (%)	32,0 ± 4,9	28,51 ± 4,62	30,16 ± 4,1	29,75 ± 5,11	29,9 ± 4,77	29,93 ± 5,0	32,31 ± 4,34	28,37 ± 4,71	31,16 ± 4,2
Лимфоциты (10^9 /л)	1,88 ± 0,13	1,53 ± 0,17	1,41 ± 0,09	1,39 ± 0,08	1,56 ± 0,11	1,55 ± 0,09	1,59 ± 0,13	1,91 ± 0,07*	1,88 ± 0,12
CD3 + (%)	62,92 ± 4,2	49,38 ± 5,4#	46,9 ± 3,99#	49,51 ± 4,55#	47,18 ± 5,1#	53,5 ± 4,76	59,29 ± 4,89	69,74 ± 5,61*	72,54 ± 4,2*
CD3 + (10^9 /л)	1,21 ± 0,42	1,01 ± 0,34	0,95 ± 0,12	0,87 ± 0,09#	0,99 ± 0,21	0,95 ± 0,23	1,15 ± 0,26	1,43 ± 0,41*	1,51 ± 0,38#*
CD4 + (%)	39,45 ± 4,78	30,23 ± 3,86#	30,8 ± 4,41#	29,66 ± 3,9#	28,9 ± 5,04#	33,7 ± 3,88	35,87 ± 4,47	44,91 ± 3,98*	46,2 ± 5,22*
CD4 + (10^9 /л)	0,69 ± 0,09	0,51 ± 0,06#	0,49 ± 0,09#	0,50 ± 0,07#	0,52 ± 0,05#	0,52 ± 0,05	0,6 ± 0,08	0,89 ± 1,01*	0,94 ± 0,08#*
CD8 + (%)	24,48 ± 3,97	19,87 ± 3,12#	20,13 ± 3,84	20,62 ± 4,28	19,7 ± 3,44#	21,1 ± 4,04	21,98 ± 3,68	22,66 ± 4,23	25,2 ± 3,72*
CD8 + (10^9 /л)	0,44 ± 0,08	0,38 ± 0,07	0,35 ± 0,05#	0,33 ± 0,07#	0,35 ± 0,06#	0,39 ± 0,06	0,39 ± 0,09	0,47 ± 0,07*	0,51 ± 0,06*
CD16 + (%)	12,1 ± 4,16	11,16 ± 3,95	11,32 ± 3,34	9,68 ± 3,60#	10,73 ± 4,03	10,23 ± 3,66	11,2 ± 2,87	13,9 ± 3,86*	13,76 ± 3,46*
CD16 + (10^9 /л)	0,32 ± 0,06	0,28 ± 0,03	0,26 ± 0,01	0,28 ± 0,06	0,26 ± 0,05	0,29 ± 0,04	0,28 ± 0,07	0,35 ± 0,06*	0,34 ± 0,03*
CD20 + (%)	9,22 ± 3,24	8,94 ± 3,12	11,2 ± 4,75	9,87 ± 4,06	9,11 ± 2,96	9,53 ± 3,41	10,11 ± 3,98	8,56 ± 3,48	9,84 ± 3,80
CD20 + (10^9 /л)	0,17 ± 0,04	0,20 ± 0,04	0,15 ± 0,03	0,17 ± 0,03	0,19 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,17 ± 0,04	0,17 ± 0,05	0,16 ± 0,04
CD25 + (%)	4,81 ± 1,01	8,34 ± 3,65#	7,41 ± 2,92#	9,11 ± 4,21#	7,96 ± 4,07#	6,32 ± 3,59#	5,54 ± 2,43	4,77 ± 2,22*	4,93 ± 2,67*
CD25 + (10^9 /л)	0,08 ± 0,05	0,19 ± 0,11#	0,17 ± 0,08#	0,21 ± 0,09#	0,19 ± 0,10#	0,16 ± 0,04#	0,13 ± 0,06	0,09 ± 0,06*	0,09 ± 0,05*

Примечание. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия * – между показателями до и после лечения; # – в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 5

Содержание цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , IL-4) в сыворотке крови больных

Показатели	До лечения				После лечения			
	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 22)	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 22)
IFN- γ , пг/мл	101,3 \pm 17,7	112,4 \pm 13,7	99,2 \pm 22,9	106,5 \pm 19,6	97,9 \pm 16,2	109,3 \pm 20,2	145,8 \pm 20,8*	153,5 \pm 12,7*
IL-1 β , пг/мл	188,2 \pm 16,7	165,9 \pm 19,8	181,1 \pm 22,2	199,3 \pm 25,1	185,5 \pm 28,3	167,9 \pm 32,9	145,7 \pm 18,4	121,9 \pm 20,2*
IL-4, пг/мл	74,6 \pm 9,4	81,4 \pm 12,3	77,4 \pm 8,5	73,7 \pm 11,2	70,4 \pm 12,5	75,9 \pm 9,1	85,8 \pm 14,2*	79,9 \pm 10,8

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: *p < 0,05

Таблица 4

Содержание цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , IL-4) у больных ЯБ (в зависимости от клинического варианта заболевания)

Цитокин	Впервые выявленная язва	Рецидивирующее течение заболевания
IFN- γ , пг/мл	125,4 \pm 22,6	90,5 \pm 14,5
IL-1 β , пг/мл	220,7 \pm 23,9	158,2 \pm 19,1
IL-4, пг/мл	82,1 \pm 10,2	70,8 \pm 11,9

хронического, рецидивирующего течения ЯБ). После проведенного лечения показатели НСТ-теста значительно изменились (рис. 1).

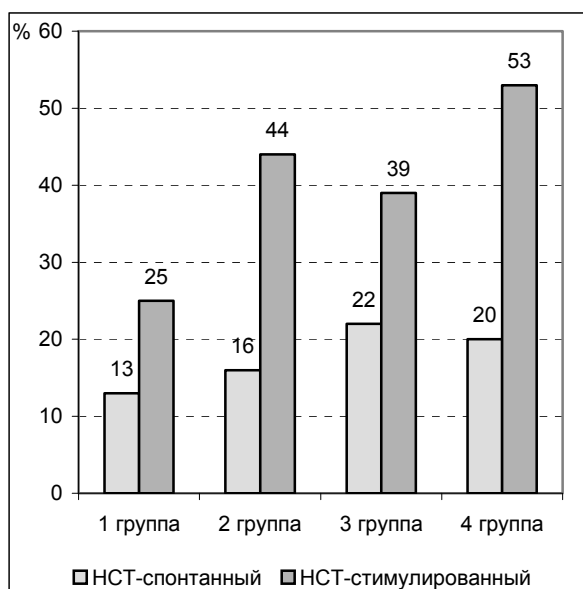


Рис. 1. НСТ-тест (показатели после лечения)

Результаты спонтанного НСТ-теста после курса лечения превышали норму, что можно объяснить и продолжающимся воспалительным процессом, и дополнительным стимулирующим влиянием на фагоцитирующие клетки циклоферона и ГБО. Интересные результаты получены при оценке показателей стимулированного НСТ-теста. В первой группе отмечалась лишь тенденция к нормализации показателей, а у пациентов, получавших иммунотерапию, энергетический резерв клеток увеличился в 1,5 раза, у получавших ГБО – в 2 раза, а группе пациентов, получавших циклоферон и ГБО –

почти в 2,4 раза, по сравнению с показателями до лечения!

Повышение показателей НСТ-теста можно объяснить стимулирующим влиянием IL-1 β на фагоциты и продукцию ими активных форм кислорода, но очевидно, что это лишь частичное объяснение, т. к. повышение показателей НСТ-теста наблюдалось у пациентов как с высоким, так и с нормальным содержанием IL-1 β в сыворотке крови.

Выводы:

1. У больных с впервые выявленной язвой имеются незначительные изменения основных показателей иммунитета. По мере удлинения язвенного анамнеза, утяжеления течения заболевания иммунодефицитные проявления усугубляются, происходит дезинтеграция энергообменных процессов в лимфоцитах.

2. Назначение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении больных ЯБ (особенно у пациентов с рецидивирующим, осложненным течением) обосновано.

3. Сочетанное применение иммуномодулирующей и оксигенобаротерапии при ЯБ оказывает более выраженное положительное влияние на динамику иммунологических показателей и клиническое течение болезни, чем использование указанных методов по отдельности.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют рекомендовать использование циклоферона в сочетании с ГБО в комплексной терапии ЯБ. Коррекция имеющихся у больных ЯБ нарушений в иммунной системе способствует укорочению сроков рубцевания язвенного дефекта (т. е. сокращению длительности нахождения больного в стационаре), что (в сочетании с невысокой стоимостью циклофе-

рона) является положительным фактором с точки зрения фармакоэкономики.

Список литературы

1. Циклоферон в клинической практике: Методические рекомендации для врачей /Под ред. Проф. В.А. Исакова. – СПб. – 2003. – 56 с.
2. Белокуров Ю.Н., Тевяшов А.В. ГБО в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Гипербарическая физиология и медицина. – 1997. – № 3. – С. 9–12.
3. Вискман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань: Б. и., 1979. – 18 с.
4. Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит: современные представления о патогенезе, клинике и лечении // Тер. архив. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 142–152.
5. Девятова Н.В., Буравкова Н.Б., Рыкова М.П., Павлов Б.Н. Влияние сеансов гипербарической оксигенации с использованием медицинского кислорода и гипероксической кислородно – азотно – аргонной среды на клинико – биохимические и иммунологические показатели крови человека // Гипербарическая физиология и медицина. – 2001. – № 1. – С. 1–7.
6. Ефунди С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. – М. – Медицина. – 1986. – 416 с.
7. Ивашкин В.Т., Положенцев С.Д., Султанов В.К. О патогенной роли *Helicobacter pylori* // Тер. архив. – 1993. – Т. 65, № 2. – С. 11–13.
8. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. Новое время – новые задачи гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 1. – С. 10–14.
9. Кабанова С.А. Роль научной школы Б.В. Петровского в становлении и развитии метода гипербарической оксигенации // Гипербарическая физиология и медицина. – 2001. – № 1. – С. 7–13.
10. Кальдера, Суарес Э. Х. Применение антиоксидантов и иммуномодуляторов в лечении язвенной болезни желудка и 12-п кишки: Дис. ... канд. мед. наук. – М., – 2002. – 24 с.
11. Михалёва Е.Н. Иммунный статус больных язвенной болезнью и влияние на него современных противоязвенных фармакотерапевтических и иммуномодулирующих средств: Дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2001. – 21 с.
12. Овчинникова Н.И. Эффективность использования индуктора интерферона – циклоферона в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2004. – 23 с.
13. Орлов В.А. Влияние ГБО на секреторную, моторную функцию и микроциркуляцию стенки двенадцатиперстной кишки у больных с дуоденальными язвами // Тер. архив. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 56–59.
14. Петров Р.В., Хаитов Р.И., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. Методические рекомендации // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–62.
15. Покровский В.И., Нагоев Б.С. НСТ-тест нейтрофильных гранулоцитов и его клиническое значение. – Нальчик, 1983. – 144 с.
16. Ткачёв А.В., Пасечников В.Д., Чернов В.Н., Шавкута Г.В., Дударева Л.А., Девликамов Р.Х. Оценка отдалённых результатов эрадикационной терапии и качества жизни у больных язвенной болезнью, осложнённой кровотечением или перфорацией // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 44–53.
17. Тоголян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Захревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицына З.М. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2001. – № 8. – С. 38–45.
18. Циммерман Я.С., Михалёва Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма // Клинич. медицина. – 2000. – № 7. – С. 15 – 21.
19. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы её лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 3. – С. 35–41.
20. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М. – Медицина. – 1975. – 263 с.
21. Шептулин А.А. Язвенная болезнь – расширять ли показания к хирургическому лечению? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 4–6.
22. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммуитет при геликобактерной инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 3. – С. 37–45.
23. Bodger K., Crabtree J. E. *Helicobacter pylori* and gastric inflammation // Br. Med. Bull. – 1998. – Vol. 54. N 1. – P. 139–150.
24. Ling N.R., McLennan I.C. M., Mason D.Y. B-cell and plasma cell antigens: new and previously defined clusters /McMichael A.J. et al., eds. Leukocyte typing III. White cell differentiation antigens. Oxford – New York – Tokyo: Oxford Press, 1987. – P. 302–335.
25. McMichael A.J., Gotch F.M. 5.1. T-cell antigens: new and previously defined clusters // McMichael A.J., eds. Leukocyte typing III. White cell differentiation antigens. Oxford – New York – Tokyo: Oxford University Press, 1987. – P. 31–62.

Summary

Efficiency of application of cycloferon and hyperbaric oxygenation in patients with gastric and duodenal peptic ulcer having received standard pharmacotherapy was studied. Results of investigation have shown that introduction of cycloferon and hyperbaric oxygenation in to complex therapy renders essential positive influence on dynamics of immunological parameters and clinical course of the disease.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ПОЛИЕНА И НЕЙРОЗИМА ЦИТОЛИЗА ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ПОДОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Н.П. Денисенко

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

На современном этапе при фармакотерапии ряда острых и хронических болезней печени применяются как этиотропные, так и патогенетические лекарственные средства. Действие последних направлено на предупреждение или устранение одного из ведущих механизмов патогенеза поражений печени – дестабилизации мембран гепатоцитов, зависящей от иницирования свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран. Увеличение скорости ПОЛ вызывает структурные нарушения в липидном слое мембран за счет преимущественного окисления ненасыщенных жирных кислот.

В патогенезе острого и хронического гепатитов, а также цирроза печени имеет место сочетанное проявление воспаления и усиление процессов ПОЛ, нарушение проницаемости мембран гепатоцитов и угнетение синтеза белка [3, 8]. О.Ю. Абакумовой и соавторами [1] было показано, что в экспериментах с цирротически измененной печенью после длительного введения четыреххлористого углерода наблюдается снижение содержания клеточных, митохондриальных и ядерных РНК и ДНК на 20–30% по сравнению с их уровнями в печени интактных крыс. Для предупреждения или ограничения данных процессов в клетке целесообразно использовать мембраностабилизирующие средства.

В задачу работы входило применение биологически активных веществ – полиена и нейрозима в комбинации – как средств фармакологической регуляции поврежденных гепатоцитов при интоксикации животных гепатотоксином – четыреххлористым углеродом (CCl_4).

Известно, что при связывании CCl_4 с цитохромом P_{450} образуются радикалы CCl_3 , которые являются пусковым звеном в механизме повреждающего действия этого яда [4, 10]. Свободнорадикальные продукты метаболизма CCl_4 стимулируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что в свою очередь, приводит к повреждению биологических мембран. Под влиянием четыреххлористого углерода в печеночной паренхиме резко уменьшается содержание гликогена, РНК, нарушается пигментобразовательная функция, углеводный и жировой обмены.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на 112 беспородных белых крысах-самцах, массой 200–230 г в ус-

ловиях хронического эксперимента. Четыреххлористый углерод вводили подкожно в дозе 2 мл/кг в смеси с подсолнечным маслом (1: 1) три раза в неделю в течение месяца. Полиен (в дозе 1 мл/кг) и нейрозим (в дозе 250 мг/кг) вводили внутривенно ежедневно в течение месяца параллельно с токсическим воздействием.

Состояние ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) [9]; гидроперекисей липидов (ГПЛ) [5]; малонового диальдегида (МДА) [2] в гомогенате печени на 7-й, 14-й и 21-й день опыта. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по степени активности каталазы [6] и супероксиддисмутазы (СОД) [7] гепатоцитов. О степени нарушения проницаемости цитоплазматических мембран гепатоцитов судили по изменению активности ферментов, являющихся специфическими маркерами цитолиза гепатоцитов, в частности, аланин- и аспартат-аминотрансферазы в сыворотке крови в те же сроки наблюдений.

Активность этих ферментов, АОС; продуктов ПОЛ в те же сроки определяли у контрольных животных, которым внутрь вводили дистиллированную воду и растворитель (растительное масло). Каждая группа включала 7–8 крыс. Все биохимические показатели определяли одновременно у каждого животного. Достоверность результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования свидетельствуют о гепатотоксическом действии тетрахлорметана: введение CCl_4 индуцирует ПОЛ биомембран гепатоцитов, о чем свидетельствует увеличение первичных (ДК, GPL) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ.

Содержание ДК в печени по отношению к контролю увеличивалось на 44,8%, GPL – на 121,6%, а МДА – на 95,8% (табл. 1).

Повреждение цитоплазматических мембран гепатоцитов в результате иницирования ПОЛ и деструктивного действия ДК и МДА приводит к выходу содержимого цитоплазмы клеток в кровь, при этом наблюдается гиперферментемия, свидетельствующая о цитолитическом поражении паренхимы печени. Максимальные проявления цитолиза гепатоцитов сопровождались массивным выходом цитоплазматических ферментов аланин-, аспартатаминотрансферазы в кровь, ак-

Таблица 1

Влияние полиена в комбинации с нейрозимом на состояние ПОЛ и активность АОС при подостром токсическом поражении печени

№ п/п	Серия опытов и дозы	Показатели ПОЛ, нмоль/г			Показатели АОС	
		ДК	ГПЛ	МДА	Каталаза, мкмоль г ⁻¹ с ⁻¹	СОД, УЕ на г тк/мин
1.	Контрольные	195,63 ± 3,21	42,93 ± 0,40	6,40 ± 0,15	94,57 ± 0,67	24,74 ± 0,14
2.	ССl ₄ 2 мл/кг через день в течение месяца	283,2 ± 0,54*	95,14 ± 0,46*	12,53 ± 0,17*	31,52 ± 0,20*	9,50 ± 0,20*
3.	ССl ₄ 2 мл/кг по схеме + комбинация полиен 1 мл/кг + нейрозим 250 мг/кг 7 дней (лечебная серия)	220,00 ± 1,83*аб	80,55 ± 0,33*аб	6,85 ± 0,10*аб	53,09 ± 0,54 *аб	17,04 ± 0,75 *аб
4.	ССl ₄ 2 мл/кг по схеме + комбинация полиен 1 мл/кг + нейрозим 250 мг/кг 14 дней (лечебная серия)	231,58 ± 0,76*аб	51,92 ± 0,21*аб	5,30 ± 0,05*аб	61,65 ± 0,22 *аб	19,05 ± 0,06 *аб
5.	ССl ₄ 2 мл/кг по схеме + комбинация полиен 1 мл/кг + нейрозим 250 мг/кг 21 день (лечебная серия)	196,93 ± 0,30 аб	50,63 ± 0,20*аб	5,46 ± 0,23*аб	84,95 ± 0,48 *аб	20,83 ± 0,38 *аб
6.	ССl ₄ 2 мл/кг по схеме + токоферол 100 мг/кг	257,09 ± 0,34 *а	34,09 ± 0,66 *а	7,18 ± 0,25 *а	87,23 ± 0,97 *а	19,98 ± 0,29 *а

Примечание. * – $p \leq 0,05$ – по отношению к контрольным животным, а – $p \leq 0,05$ – по отношению к группе, получавшей ССl₄, б – $p \leq 0,05$ – по отношению к животным, получавшим токоферол.

Таблица 2

Влияние полиена в комбинации с нейрозимом на уровень ферментов в сыворотке крови у белых крыс с подострым токсическим поражением печени

Серия опытов и дозы	АсАТ мк моль/л	Ал АТ мк моль/л
Контрольные	0,40 ± 0,01	0,36 ± 0,01
CCl ₄ 2 мл/кг через день в течение месяца	2,32 ± 0,04 *	2,13 ± 0,03 *
CCl ₄ 2 мл/кг по схеме + комбинация полиена и нейрозима	0,86 ± 0,01 *аб	0,54 ± 0,01 *аб
CCl ₄ 2 мл/кг по схеме + розанол 30 мг/кг ежедневно, в течение месяца	1,33 ± 0,02 *а	1,13 ± 0,01 *а

Примечание. * – $p \leq 0,05$ – по отношению к контрольным животным, а – $p \leq 0,05$ – по отношению к животным, получавшим CCl₄ по схеме, б – $p \leq 0,05$ – по отношению к животным, получавшим розанол.

тивность которых по сравнению с контролем повышалась в 5,8–5,9 раз (табл. 2).

Изучение влияния комбинации полиена и нейрозима на интенсивность ПОЛ и активность АОС в гепатоцитах выявило способность вышеуказанной комбинации снижать повреждающее действие процессов перекисидации (снижение концентрации диеновых конъюгатов, малонового альдегида, гидроперекисей липидов) в клетках печени.

В то же время полиен в комбинации с нейрозимом способствовал нормализации активности ферментов антиоксидантной системы, особенно к 21 дню исследования. Эффективность действия комбинации средств была сравнима с эффектом токоферола в дозе 100 мг/кг (табл. 1).

Гепатопротекторные свойства изучаемой комбинации веществ проявлялись в уменьшении проницаемости цитоплазматических мембран, препятствуя выходу в кровь ферментов; при этом активность АлАТ и АсАТ снижалась в 2,7–3,9 раза, по отношению к животным с токсическим повреждением печени, а эффективность комбинации полиена и нейрозима была сопоставима с эффектом действия розанола (табл. 2).

Заключение. Таким образом, представлены экспериментальные доказательства мембраностабилизирующей активности полиена в комбинации с нейрозимом. Ингибирование процессов цитолиза гепатоцитов при подострой интоксикации животных CCl₄ сопровождается нормализацией показателей химических маркеров цитолиза гепатоцитов в сыворотке крови: аланин-, аспартатаминотрансферазы. Следовательно, полиен в комбинации с нейрозимом можно рассматривать как средство фармакологической регуляции процесса цитолиза клеток печени.

Список литературы

1. Абакумова О.Ю., Куценко Н.Г., Федорова Л.М. Стимуляция процессов регенерации и коррекция функциональной активности печени при ее частич-

ной резекции и токсических поражениях // Вестник РАМН. – 1996. – № 5. – С. 36–41.

2. Андреева Л.И., Кожмякина Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов вместе с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

3. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С. и др. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите // Патол. физиол. и эксп. Терапия. – 1996. – № 2. – С. 37–39.

4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.

5. Доровских В.А., Бородин Г.П., Бородин Е.А. и др. Активация перекисного окисления липидов и изменение функциональных свойств эритроцитов при длительных Холодовых воздействиях на организм // Медицинские аспекты клеточных мембран / Благовещенск. – 1989. – С. 37–52.

6. Корольюк М.Д., Иванова Л.И., Майорова Г.И. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

7. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности СОД и ГР в эритроцитах у больных хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48–51.

8. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома Р-450 антиоксидантную функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите // Бюл. экп. биол. и мед. – 1999. – Т. 127. – № 4. – С. 302–304.

9. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // В кн.: Современные методы биохимии. – М., Медицина. – 1977. – С. 63–65.

10. Moody D.A. Effect of phenobarbital treatment on carbontetrachloride-mediated cytochrome P₄₅₀ loss and diene conjugate formation // Toxicol. Lett. – 1992. – Vol. 61, № 2–3. – P. 213–214.

Summary

Action of poliene and neurosime combination on process of peroxidative oxidation of lipids, activity of antioxidant system and level of enzymes was researched at sub acute toxic damages of liver. It is shown that combination of poliene and neurosime inhibits processes of cytolysis in hepatocytes at sub acute intoxication by tetrachlormetane in animals.

ВАРИАНТЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ**Н.В. Козявина, Н.С. Журавская, О.В. Шакирова, Е.Е. Минеева, Л.В. Сорокина***Владивостокский филиал Государственного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток*

В настоящее время установлено, что дислипидемия (ДЛП), наряду со свободно-радикальным окислением липидов, является одним из ведущих факторов в патогенезе бронхолегочных заболеваний [2]. Глубокие метаболические нарушения в липидном обмене, выраженные накоплением триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), общих фосфолипидов (ФЛ) приводят к формированию пневмосклероза. Нарушения в составе основных классов липидов и липопротеидов (ЛП) выявляются при хронических бронхитах, пневмониях и других ХНЗЛ [6].

Для легких характерен чрезвычайно высокий уровень метаболизма липидов, выполняющих роль поверхностно-активного фактора, с помощью которого осуществляется синтез сурфактанта, простагландинов, лейкотриенов и других биологически активных веществ [1,10].

Повышение активности ПОЛ мембран клеток имеет особое значение для функционирования органов дыхания, постоянно контактирующую с кислородом атмосферного воздуха и загрязняющими воздух оксидантами. Высказывается мнение, что при ХНЗЛ продукция свободных радикалов O_2 столь значительна, что это превышает возможности АОС и ведет к чрезмерному ПОЛ мембран клеток [5,8].

Приведенные данные свидетельствуют о несомненной роли изменений липидного обмена при ХБ. Однако работы о состоянии липидного обмена у здоровых и больных ХБ ограничены.

Целью исследования явилось изучение липидного обмена у больных ХБ и установление возможных вариантов дислипидемий при хроническом бронхите.

Материалы и методы. Обследовано 189 человек с хроническим бронхитом, мужчины – 98 (52%) и женщины – 91 (48%). В структуре ХБ на долю хронического обструктивного бронхита (ХОБ) приходится – 111 (59%), хронического необструктивного бронхита (ХНБ) – 78 (41%) пациентов. Среди больных ХНБ мужчин было 40 (51%), женщин – 38 (49%) человек. ХОБ выявлен в большинстве случаев среди мужчин – 58 (52%) в возрасте старше 50 лет с длительным анамнезом курения и воздействием производственных аэрополлютантов. и 53 (42%) – составили женщины. Степень тяжести ХОБ устанавливалась по критериям, принятым Федеральной программой по ХОБЛ 2004 года [9]. ХОБ легкой степени тяжести установили у 93 (83%) пациен-

тов, средней степени тяжести у 18 (17%) больных. Давность заболевания у большинства больных ХБ составила от 5 до 20 лет.

В сыворотке венозной крови, взятой натощак, определяли содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). По формулам рассчитывали холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекс атерогенности (ИА):

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ТГ}/2,2 - \text{ХС ЛПВП};$$

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2;$$

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Наличие нормолипидемии констатировали при уровне ОХС менее 5,2 ммоль/л, ТГ – менее 2,23 ммоль/л, ЛПВП – более 0,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – менее 3,36 ммоль/л, ХС ЛПОНП – менее 0,38 ммоль/л, ИА – 2,4–3,67 [4]. Для оценки процессов ПОЛ в гемолизате эритроцитов определяли содержание малонового альдегида (МДА). О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по интегральному показателю АОА плазмы крови [7].

Диагноз верифицировали на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных, рентгенологического исследования органов дыхания, спирографии и пикфлоуметрии.

Контрольную группу составили практически здоровые лица (40 человек).

Для обработки данных использовались стандартные статистические процедуры и методы многомерного математического анализа: вычисление средней арифметической выборки; стандартного отклонения; средней ошибки среднего значения; методы и приемы расчета порядковых рангов; дисперсионный, факторный, кластерный анализы [3, 11]. Программное обеспечение включало пакет Statistica 5.5 for Windows.

Результаты исследования. У больных ХБ в сравнении со здоровыми лицами выявлено достоверное повышение ($p < 0,01$) уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и коэффициента соотношения МДА/АОА, отражающего процессы пероксидации (табл. 1).

На следующем этапе, с целью установления значимости липидного обмена при ХБ, выявления связей между признаками, определяющими

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови
у больных хроническим бронхитом

Показатели	Здоровые n = 40	Больные n = 189
ОХС	4,55 ± 0,07	5,09 ± 0,24**
ТГ	1,31 ± 0,05	1,21 ± 0,13
ХС ЛПВП	1,21 ± 0,03	1,45 ± 0,07*
ХС ЛПОНП	0,59 ± 0,02	0,55 ± 0,06
ХС ЛПНП	2,74 ± 0,09	3,07 ± 0,27*
ИА	2,85 ± 0,11	2,83 ± 0,36
МДА	8,3 ± 0,09	8,14 ± 0,40
АОА	54,18 ± 0,91	55,80 ± 3,45
МДА/АОА	0,15 ± 0,003	0,18 ± 0,02*

Примечание. Звездочкой справа обозначена достоверность относительно контрольной группы * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

ми тяжесть и течение патологического процесса, проведен факторный анализ.

Используемый метод позволил установить наиболее значимые факторы и определить степень их нагрузки (весовой характеристики) в метаболическом статусе больных ХБ в фазе ремиссии. В результате проведенного анализа выделено 2 главных фактора, каждый из которых включает совокупность параметров, характеризующих метаболический и иммунологический статус больных ХБ в период ремиссии (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, существенный вклад дает первая компонента, которая составила 43%. Наиболее высокий положительный вес соответствует АОА (0,761868) и коэффициенту соотношения МДА/АОА (0,813079). Во втором факторе наиболее весомыми параметрами у больных ХБ являются: ОХС (весовой коэффициент = 0,881045) и ХС ЛПВП (весовой коэффициент = 0,710052), отражающие основные звенья липидного обмена. По результатам факторного анализа установлено, что у больных ХБ в период ремиссии имеет высокую значимость состояние липидного обмена, системы ПОЛ-АОЗ.

Таблица 2

Результаты факторного анализа
в группе больных ХБ

п/п	Переменная	Весовой коэффициент	
		Фактор 1	Фактор 2
1	ОХС	0,133657	0,881045
2	ТГ	0,244917	0,54655
3	ХС ЛПВП	0,2555551	0,710052
4	МДА	0,439645	0,283245
5	АОА	0,761868	0,0117869
6	МДА/АОА	0,813079	0,285373

На следующем этапе исследования установили частоту встречаемости липидных нарушений и структуру ДЛП у больных ХБ (табл. 3).

Установлено, что у больных ХБ нормальный уровень ОХС крови имели 51% обследованных, среди них у 25% больных выявлена дислипидемия за счет низкого уровня ХС ЛПВП. Легкая и умеренная гиперхолестеринемия выявлена у 28% и 13% соответственно. У большинства больных ХБ выявлены различные отклонения в содержании различных фракций липидов.

Гипертриглицеридемия выявлена у 20% мужчин и 48% женщин; низкий уровень ХС ЛПВП – у 22% больных. Отличительных особенностей в частоте встречаемости изменений липидов в сыворотке крови среди мужчин и женщин не выявлено.

Индивидуальный анализ липидограмм и типирование имеющихся липидных нарушений в соответствии с классификацией Фридрикса показали, что при ХБ изменения липидного спектра крови в большинстве случаев (81%) соответствует IIa типу дислипидемий. При этом типе ДЛП умеренная и резко повышенная ГХС сочетается с высоким уровнем ХС ЛПНП и нормальным уровнем ТГ.

На следующем этапе исследования был применен кластерный анализ. Он позволил провести классификацию объектов по сходству ис-

Таблица 3

Частота признака изменений показателей липидного спектра крови при ХБ

Показатель	Уровень нарушений	Мужчины		Женщины	
		%	М ± m	%	М ± m
ОХС	-	45	4,1 ± 0,12	26	4,3 ± 0,14
	+	24	5,9 ± 0,16	70	6,2 ± 0,18
ТГ	-	75	1,1 ± 0,06	32	1,1 ± 0,06
	+	20	1,9 ± 0,16	48	2,0 ± 0,14
ХС ЛПВП	-	36	1,2 ± 0,12	46	1,4 ± 0,16
	+	24	0,9 ± 0,04	20	0,9 ± 0,04
ХС ЛПОНП	-	34	0,4 ± 0,02	56	0,4 ± 0,02
	+	28	1,1 ± 0,08	28	1,2 ± 0,08
ХС ЛПНП	-	12	3,7 ± 0,12	32	3,8 ± 0,2
	+	68	2,5 ± 0,16	72	2,5 ± 0,16

Примечание. В графе уровень нарушений (-) – нарушения отсутствуют, (+) – имеются нарушения.

следуемых признаков, для выявления наиболее часто встречающихся сочетаний состояния липидного обмена и системы ПОЛ-АОЗ у больных ХБ. В результате обработки получили 3 кластера, в каждый попали объекты наиболее «схожие» и «однородные».

В первый кластер вошло 12 объектов из общего числа больных ХБ. К совокупности параметров, выделивших данные объекты из общей массы, отнесены: нормальный уровень ОХС ($3,88 \pm 0,57$ ммоль/л), ТГ ($1,01 \pm 0,52$ ммоль/л), ХС ЛПВП ($1,54 \pm 0,35$), ХС ЛПОНП ($0,45 \pm 0,23$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($1,88 \pm 0,55$ ммоль/л). Второй кластер составили 14 больных ХБ, с умеренной ГХС ($5,6 \pm 0,67$ ммоль/л), повышенным уровнем ХС ЛПНП ($3,55 \pm 0,54$ ммоль/л) на фоне преобладания процессов гипероксидации, коэффициент перексидации МДА/АОА составил 0,17. В третий кластер вошли 2 человека с выраженной ГХС ($8,46 \pm 1,52$ ммоль/л) и избыточным содержанием в сыворотке крови ХС ЛПНП ($6,82 \pm 1,56$ ммоль/л). При этом выявлена гиперактивация процессов ПОЛ и резкое снижение общей АОА до 18,3% (табл. 4).

Таблица 4

Результаты кластерного анализа у больных ХБ

Переменные	Среднее значение переменной в кластере		
	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер
ОХС	3,88	5,61	8,46
ТГ	1,01	1,35	1,39
ХС ЛПОНП	0,45	0,61	0,63
ХС ЛПНП	1,87	3,55	6,82
ХС ЛПВП	1,87	1,45	1,01
МДА	7,91	8,39	8,27
АОА	58,90	60,14	18,30
МДА/АОА	0,14	0,17	0,46

Развитие нарушений липидного обмена у больных ХБ обусловлено метаболическими расстройствами в результате хронического протекающего воспалительного процесса. Поскольку ХС ЛПОНП содержит в своем составе фосфолипазу А₂, способствующую окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), окисление которых, в свою очередь, вызывает активацию макрофагов, этот процесс сопровождается секрецией активных форм кислорода и обуславливает интенсификацию процессов ПОЛ. Больные ХБ находятся в состоянии персистирующего оксидативного стресса, развивающегося на фоне сниженного уровня АОЗ клеточных мембран. Активация ПОЛ ведет к повреждению фосфолипидного состава клеточных мембран изменениям активности ферментов и угнетению синтеза липидных компонентов сурфактанта.

Обобщая представленный анализ клинико-биохимических показателей при ХБ можно выделить три варианта дислипидемий и дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ.

Первый вариант характеризуется нормальным уровнем показателей липидного спектра и системы ПОЛ-АОЗ, но при этом отмечаются умеренные нарушения ферментативной активности АОЗ. Такой вариант характерен для больных ХБ в возрасте $24,5 \pm 3,5$ лет с давностью заболевания до 5 лет.

Второй вариант характеризуется умеренными нарушениями липидного обмена (умеренная гиперхолестеринемия – $5,61 \pm 0,18$ ммоль/л, умеренное увеличение ХС ЛПНП – $3,55 \pm 0,15$ ммоль/л) на фоне дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ (МДА/АОА – 0,17) и значительных нарушений ферментативного звена АОЗ. Данный вариант нарушений липидного обмена характерен для больных ХБ до 50 лет с давностью заболевания до 10 лет.

Третий вариант дислипидемий проявляется выраженными нарушениями липидного обмена: гиперхолестеринемией до 8,46 ммоль/л, высоким уровнем атерогенной фракции ХС ЛПНП – 6,82 ммоль/л при резкой недостаточности системы ПОЛ-АОЗ. Такие нарушения липидного обмена наблюдались у больных ХБ зрелого возраста с давностью заболевания более 15 лет.

Таким образом, полученные данные, свидетельствуют о более ранних и глубоких метаболических нарушениях липидного обмена и системы ПОЛ-АОЗ у больных ХБ. Выявленные варианты нарушений липидного обмена свидетельствуют, что при ХБ происходит истощение компенсаторных возможностей антирадикальной защиты на ранних этапах заболевания и не зависят от давности хронического процесса и степени тяжести заболевания.

В этой связи патогенетически обосновывается необходимость контроля за состоянием липидного обмена у больных ХБ и возможность проведения липидкорректирующей и антиоксидантной терапии на ранних этапах заболевания.

Список литературы

1. Абрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом // Тер. арх. – 2001. – № 3. – С. 45–48.
2. Башмакова Т.А., Будяк В.П., Кононов Е.И. Некоторые аспекты возрастных особенностей липидного обмена у практически здоровых мужчин и женщин, проживающих в Архангельской области // Экология человека. – 2002. – № 2. – С. 25–26.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1999. – 459 с.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб, 1999. – 512 с.
5. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. – СПб: Лань, 2002. – 288 с.

6. Масуев К.А. Влияние полиненасыщенных жирных кислот на некоторые биохимические показатели у больных бронхиальной астмой // Тер. арх. – 1997. – № 3. – С. – 33–39.

7. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И.. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. – 38 с.

8. Трубников Г.В., Варшавский Б.Я., Галактинова Л.П. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 37–39.

9. Хроническая обструктивная болезнь легких / Практическое руководство для врачей. – М. 2004. 61 с.

10. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: БИНОМ, 2000. – 512 с.

11. Based medical statistics 2. The Baues factor / P. Goodman, S.N. Toward evidence // Ann Intern. Med. – 1999. – Vol. – 130, N 12. – P. 1005–1013.

Summary

This paper presents the results of investigations of lipid metabolism for patients suffering from chronic bronchitis by the method of multimeasured statistics, factor and cluster analyses. The obtained data are evidence of early and deep metabolic imbalance of lipid metabolism in 66% patients suffering from chronic bronchitis independent on remoteness and degree of disease severity.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ГЛИКОЛИЗА И HIF-1 В ОПУХОЛЯХ И ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ГИПОКСИИ

Д.А. Минченко, А.Ю. Бобарыкина, В.Г. Михальченко, О.О. Ковтун, И.Л. Опентанова

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев, Украина*

Организм человека, как и большинства животных, имеет уникальный клеточный сенсорный механизм к кислороду – механизм контроля кислорода в каждой клетке тела, что и обеспечивает быструю адаптацию всего организма к условиям гипоксии, изменяя течение многих биохимических процессов путём индукции экспрессии большого числа генов. Гипоксия наблюдается как при сниженном парциальном давлении кислорода в воздухе, так и при нормальном уровне кислорода – при некоторых физиологических и многих патофизиологических процессах в организме. В физиологических условиях при нормальном уровне кислорода гипоксия наблюдается в скелетных мышцах при физических нагрузках.

В патофизиологических условиях гипоксия наблюдается в злокачественных новообразованиях, при хронических воспалениях, в ретине при осложнениях сахарного диабета, в суставах при ревматоидном артрите, в поврежденных тканях после травм, инфаркта или инсульта вследствие остановки нормального кровоснабжения определенного органа или отдельной его части, а также при некоторых других патологиях. При патофизиологических условиях в большинстве случаев, наблюдается локальная гипоксия. При этом инициируются процессы, направленные на восстановление кровоснабжения в поврежденных тканях путем релаксации кровеносных сосудов, индукции прорастания новых сосудов и усиления процессов гликолиза для обеспечения клеток необходимой энергией, а также ускорения процессов регенерации.

HIF (фактор, который индуцируется при гипоксии) – ключевой фактор регуляции транскрипции зависимых от гипоксии генов [1–4]. Он обеспечивает молекулярные механизмы адаптации клеток к гипоксии. Его уровень в клетках постоянно контролируется специфическими пролилгидроксилазами, которые являются сенсорами кислорода. Они инициируют расщепление альфа субъединицы транскрипционного комплекса HIF (HIF-α) [5–7]. Выявлено три гена, кодирующие HIF-α субъединицы [8–10]. При нормальном уровне кислорода в клетках организма активность транскрипционного комплекса HIF очень низкая из-за низкого уровня белка HIF-α. Обусловлено это тем, что в присутствии кислорода HIF-α субъединицы постоянно расщепляются. В условиях гипоксии количество HIF-1α и/или HIF-2α резко увеличивается преимущественно за счет стабилизации этого белка [1,3,5].

Активность пролилгидроксилаз HIF-α зависит не только от кислорода, но и от уровня ионов железа. В связи с этим, пролилгидроксилазы HIF не проявляют активности как при отсутствии кислорода, так и при недостатке ионов железа. В таких условиях HIF не деградирует и его количество, а также и активность? значительно увеличиваются. Зависимое от кислорода расщепление альфа субъединицы HIF – это АТФ-зависимый и опосредованный убиквитином процесс расщепления белков. Такой способ избирательного расщепления белков есть одним из фундаментальных процессов, поддерживающих стационарную концентрацию белков и пептидов во всех клетках организма. Он был от-

крыт недавно и отмечен Нобелевской премией по химии в 2004 г.

Первый этап убиквитин-опосредованного протеолиза (убиквитинации) есть выявление и маркировка белков, которые подлежат расщеплению. Маркировка альфа субъединицы HIF – это зависимый от кислорода процесс окисления определенных остатков пролина 402 и 564 в этой молекуле белка, который контролируется специфическими ферментами – пролилгидроксилазами альфа субъединиц HIF с участием белка von Hippel-Lindau (VHL), который является узнающим компонентом E3 убиквитин-белок лигазы [5,7,11]. Зависимое от кислорода окисление остатка аспарагина 803 в HIF-1 α ферментом FIH1 (фактор ингибирующий HIF-1), блокирует связывание p300 и CBP с HIF-1 α и таким образом ингибирует транскрипцию генов [12]. В условиях гипоксии CBP и p300 могут связываться с HIF-1 α и активировать транскрипцию зависимых от HIF-1 α генов. Гипоксия индуцирует процессы транскрипции большой группы генов путем взаимодействия специфического транскрипционного комплекса HIF со специфическими последовательностями нуклеотидов в регуляторных участках генов [1–3]. Важным условием адаптации клеток к гипоксии является активация гликолиза и ключевого фермента его регуляции – 6-фосфофрукто–2-киназы/фруктозо–2,6-бисфосфатазы (ФФКФБ) [13–15]. Учитывая важность HIF и ФФКФБ, контролирующей синтез и распад фруктозо–2,6-бисфосфата, в регуляции гликолиза, целью работы было изучение молекулярных механизмов активации генов ФФКФБ и HIF-1 α при гипоксии и в злокачественных опухолях, а также выяснение роли HIF в индукции экспрессии гена ФФКФБ–4.

Материалы и методы. Опыты проводили на культурах клеток HeLa, гепатом Нер3В та НерG2, меланомы линии DB-1, рака простаты PC-3 и аденокарцином молочной железы MCF7 и T47D, полученных из АТСС (США). Часть экспериментов проведена на опухолях молочной железы (контролем служила нормальная ткань от тех же пациентов). Для опытов с гипоксией клетки выдерживали 6 ч в инкубаторе в атмосфере со сниженным уровнем кислорода (1%). Условия гипоксии моделировали также с помощью диметилноксалилглицина (1 mM), дезферриоксамина (0,13 mM) и хлорида кобальта (0,1 mM). Уровень мРНК HIF-1 α и ФФКФБ определяли методом гибридизации мРНК с меченой антисенсорной РНК, выделяя гибриды, которые не расщепляются рибонуклеазой. Экспрессию мРНК определяли с помощью Fujix BAS 2000 Bio-Image Analyzer (Япония). Результаты выражали как отношение мРНК к 18 S рРНК. Для идентификации HIF-связывающего энхансера использовали репортерные

плазмиды pGL3, содержащие ген люциферазы и 5'-участки гена ФФКФБ–4 разной длины. Транфекцию MCF7 и HeLa клеток проводили с помощью липофектамина и Плюс-реагента (США). Активность люциферазы определяли на люминометре. HIF-1 α и ФФКФБ–4 белки определяли иммуноблотингом.

Результаты исследования. Экспрессия мРНК и белка HIF-1 α в злокачественных опухолях молочной железы значительно увеличилась по сравнению с нормальной тканью, взятой от тех же пациентов. Кроме того, резко увеличивалась экспрессия мРНК и белка ФФКФБ–2, ФФКФБ–3 и ФФКФБ–4, что свидетельствует об участии разных изоферментов ФФКФБ в регуляции гликолиза в клетках при их злокачественном росте, хотя наиболее выраженные изменения обнаружены для мРНК ФФКФБ–4. Поскольку гипоксия есть важным компонентом формирования и роста большинства злокачественных опухолей, было изучено влияние гипоксии на экспрессию мРНК и белка HIF-1 α в культурах трансформированных клеток. Исследованиями, проведенными на разных линиях трансформированных клеток, было установлено, что при гипоксии экспрессия мРНК HIF-1 α не увеличивается, а, наоборот, понижается, хотя экспрессия белка HIF-1 α , при этом, значительно усиливается. Из этого следует, что индукция экспрессии белка HIF-1 α при гипоксии негативно коррелирует с изменениями в экспрессии мРНК HIF-1 α . Для исследования механизмов регуляции экспрессии этого гена при гипоксии были проведены опыты с использованием специфического ингибитора пролилгидроксилаз HIF-1 α диметилноксалилглицина, который имитирует эффекты гипоксии за счет повышения уровня HIF-1 α вследствие угнетения его распада. Показано, что под влиянием диметилноксалилглицина экспрессия HIF-1 α в нескольких линиях клеток молочной железы и ряда других линий клеточных культур изменялась так же, как и при гипоксии. Установлено, что дезферриоксамин и хлорид кобальта имеют аналогичное действие на экспрессию мРНК HIF-1 α и что, в свою очередь, указывает на зависимость процесса экспрессии данной мРНК не только от уровня кислорода, но и от ионов железа. Повышенная экспрессия белка HIF-1 α сопровождалась снижением уровня мРНК HIF-1 α , что указывало как на независимый от транскрипции путь усиленной экспрессии этого белка при гипоксии, так и на сниженную экспрессию мРНК HIF-1 α , обусловленную увеличением уровня белка, кодируемого этой мРНК. Полученные результаты указывают на то, что экспрессия белка HIF-1 α индуцируется при гипоксии посттрансляционно и негативно коррелирует с изменениями в экспрессии мРНК HIF-1 α , в то

время как в злокачественных опухолях усиленная экспрессия белка HIF-1 α обусловлена преимущественно увеличением уровня мРНК, кодирующей его синтез, и скорости ее трансляции. Установлено также, что экспрессия мРНК и белка ФФКФБ-4 значительно усиливается в разных линиях трансформированных клеток как при гипоксии, так и при действии диметилосалилглицина, что указывает на зависимость от HIF-1 α механизм индукции ФФКФБ-4. В клетках меланомы линии DB-1 выявлены новые сплайс-изоформы этого фермента и показана усиленная экспрессия одного из них. Используя репортерные системы и сайт-специфический мутагенез, в гене ФФКФБ-4 идентифицировали регуляторный элемент (CGCGTGCC), что опосредует влияние гипоксии на его транскрипцию. Выявлены новые сплайс-изоформы этого фермента и показана усиленная экспрессия одного из них в клетках меланомы линии DB-1. Полученные результаты имеют значение для понимания механизмов регуляции биохимических процессов на уровне экспрессии генов в трансформированных клетках и для разработки новых подходов для подавления роста злокачественных новообразований.

Выводы:

1. В злокачественных опухолях резко увеличивается экспрессия мРНК HIF-1 α и ФФКФБ, в то время как в трансформированных клетках при гипоксии и действии диметилосалилглицина увеличение экспрессии мРНК ФФКФБ сопровождается снижением экспрессии мРНК HIF-1 α , что указывает на зависимый от HIF-1 α механизм индукции ФФКФБ-4. Выявлены новые сплайс-изоформы ФФКФБ-4 в DB-1 клетках меланомы.

2. Используя созданные нами репортерные системы и сайт-специфический мутагенез, в гене ФФКФБ-4 идентифицировали регуляторный элемент (CGCGTGCC), что опосредует влияние гипоксии на транскрипцию этого гена.

3. Полученные результаты имеют значение для понимания механизмов регуляции биохимических процессов на уровне экспрессии генов в опухолевых клетках и для разработки новых подходов для подавления роста злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Wenger R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1151–1162.
2. Semenza G.L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology

by HIF-1 // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 96. – P. 1173–1177.

3. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor // Genes Dev. – 2003. – Vol. 17, № 21. – P. 2614–2623.

4. Huang L.E., Bunn H.F. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, № 22. – P. 19576–19578.

5. Metzen E., Ratcliffe P.J. HIF hydroxylation and cellular oxygen sensing // Biol. Chem. – 2004. – Vol. 385, № 3–4. – P. 223–230.

6. Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 5, № 5. – P. 343–354.

7. Appelhoff R.J., Tian Y.-M., Raval R.R. et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 37. – P. 38458–38465.

8. Wiesener M.S., Jurgensen J.S., Rosenberger C. et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P. 271–273.

9. Hu C.J., Wang L.Y., Chodosh L.A. et al. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation // Mol. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 24, № 24. – P. 9361–9374.

10. Makino Y., Kanopka A., Wilson W.J. et al. Inhibitory PAS domain protein (IPAS) is a hypoxia-inducible splicing variant of the hypoxia-inducible factor-3 α locus // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, № 36. – P. 32405–32408.

11. Min J.-H., Yang H., Ivan M. et al. Structure of a HIF-1 α -pVHL complex: hydroxyproline recognition in signalling // Science – 2002. – Vol. 296, № 5574. – P. 1886–1889.

12. Mahon P.C., Hirota K., Semenza G.L. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity // Genes Dev. – 2001. – Vol. 15, № 20. – P. 2675–2686.

13. Okar D.A., Manzano A., Navarro-Sabate A. et al. PFK-2/FBPase 2: maker and breaker of the essential biofactor fructose-2,6-bisphosphate // Trends Biochem. Sci. – 2001. – Vol. 26. – P. 30–35.

14. Minchenko A.G., Leshchinsky I., Opentanova I. et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediated expression of the deficient 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (PFKFB-3) gene // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, № 6. – P. 6183–6187.

15. Minchenko O., Opentanova I., Caro J. Hypoxic regulation of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase gene family (PFKFB-1–4) expression in vivo // FEBS Lett. – 2003. – Vol. 554. – P. 264–270.

Summary

Gene's expression into some types of tumor cells has been experimentally examined at condition of hypoxia. Different degree of induction fructosophosphatase kinase was observed in dependence on m-RNA, HIF-1 α and changes of energy metabolism into tumor cells.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

С.А. Прибылов, А.И. Конопля, Г. И Дьячук

Курский государственный медицинский университет

В России, по данным официальной статистики, число больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет около 1 млн, однако при более тщательном подсчете с учетом определения сущности заболевания и его критериев число больных приближается к таковому в США и достигает почти 11 млн [7].

Легочная гипертензия (ЛГ) и ее прямое следствие – хроническое легочное сердце (ХЛС) – являются наиболее частыми и прогностически неблагоприятными осложнениями ХОБЛ. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в странах Европы, было показано, что легочное сердце занимает второе место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [17].

ХОБЛ связана с хронической воспалительной реакцией, преимущественно в малых дыхательных путях и паренхиме легких, которая характеризуется увеличением количества макрофагов, нейтрофилов, и Т-лимфоцитов [3]. Активация воспалительных клеток, как считается, вовлечена в альвеолярное и бронхиальное ремоделирование. Анатомические изменения (бронхиальная обструкция, эмфизема легких) приводят к редукции сосудистого ложа, сужению прекапилляров, что вызывает повышение сосудистого легочного сопротивления и ЛГ [1].

Широко обсуждается возможность системных эффектов провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6) при ХОБЛ и хронической сердечной недостаточности [14], однако отношение этих маркеров воспаления к динамике симптомов и изменению функции легких малоизвестны [4].

Цель исследования: изучить роль интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в формировании легочной гипертензии у больных ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Под постоянным наблюдением было 60 больных (45 мужчин) со стабильным течением ХОБЛ в возрасте от 45–72 лет, стажем болезни 14 ± 6 лет и анамнезом курения 20 ± 7 лет. Критерии исключения: острая дыхательная и сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, установленные острые воспалительные заболевания. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, согласованных по возрасту.

Уровень цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в плазме крови исследовали с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «ProCon» (С-Петербург, Россия).

Всем больным проводилось эходоплеркардиография («Logic 500», «Aloka 1700») с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомендациям ASE [11] с расчетом систолического (СДЛА) и среднего (СрДЛА) давления в легочной артерии, конечносистолического (КСО) и диастолического (КДО), ударного (УО) и минутного (МО) объемов правого желудочка (ПЖ) сердца, измерением временных характеристик (Е/А) диастолического потока.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием Statgraphics Plus for Windows 3.0. Параметры распределения признаков указывались в виде среднего значения \pm среднеквадратическое отклонение ($M \pm SD$), n – объем выборки. Методы множественного сравнения применяли после того, как с помощью дисперсионного анализа отвергнута нулевая гипотеза. Проводили регрессион-

Таблица 1

Уровни цитокинов и маркеры общевоспалительной реакции при стабильном течении ХОБЛ

Параметры	1 группа n = 20	2 группа n = 25	3 группа n = 15	контроль n = 15	F	p
TNF- α , пг/мл	65,7 \pm 12,8	163,9 \pm 57,6*	154,2 \pm 42,6*	42,3 \pm 6,7	45,6	< 0,01
IL-1 β , пг/мл	163,2 \pm 29,8*	139,7 \pm 45,8	121,8 \pm 65,8	24,6 \pm 9,0	33,6	< 0,01
IL-6, пг/мл	102,6 \pm 35,3*	209,9 \pm 42,1*	178,9 \pm 52,4*	38,7 \pm 10,3*	72,8	< 0,01
Лейкоциты, 10^9 /л	6,4 \pm 2,3	5,6 \pm 2,1	6,8 \pm 2,6	4,9 \pm 1,1	2,5	0,06
Температура, $^{\circ}$ C	36,7 \pm 0,3	37,0 \pm 1,2	36,9 \pm 0,8	36,8 \pm 0,2	0,5	0,64
ЧСС, мин ⁻¹	84 \pm 7	89 \pm 10	94 \pm 12*	79 \pm 8	7,4	< 0,01
ЧДД, мин ⁻¹	22 \pm 2	26 \pm 4*	27 \pm 2*	17 \pm 2	42,0	< 0,01

Примечание. * $p < 0,05$ при множественных сравнениях по Ньюмену-Кейлсу.

Таблица 2

Легочная гемодинамика при стабильном течении ХОБЛ

Параметры	1 группа n = 20	2 группа n = 25	3 группа n = 15
СДЛА, мм. рт. ст.	25,4 ± 5,3*	37,4 ± 4,8*	47,0 ± 8,5*
СрДЛА, мм. рт. ст.	14,1 ± 6,4*	28,9 ± 7,0	31,1 ± 4,8
КДО ПЖ, мл.	44,6 ± 3,2*	47,5 ± 3,4*	50,1 ± 5,0*
КСО ПЖ, мл	25,3 ± 5,7*	26,9 ± 4,6	29,2 ± 3,7
УО ПЖ, мл	16,0 ± 2,6	17,1 ± 2,5	15,2 ± 2,5
МО ПЖ, л/мин	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Е/А отношение	0,64 ± 0,06*	0,73 ± 0,09*	0,54 ± 0,05*

Примечание. * $p < 0,05$ при множественных сравнениях по Ньюмену-Кейлсу.

ный анализ с представлением результатов в виде коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – 20 больных II ст. ХОБЛ с нормальным давлением в ЛА (СДЛА $25,4 \pm 5,3$ мм рт. ст.), 2 группа – 25 больных II-III ст. ХОБЛ с повышением СДЛА в пределах 30–40 мм рт. ст. (СДЛА $37,4 \pm 4,8$ мм рт. ст.), 3 группа – 15 больных с декомпенсированным легочным сердцем СДЛА > 40 мм рт. ст. (СДЛА $47,0 \pm 8,5$ мм рт. ст.).

Выявлены высокие системные концентрации провоспалительных цитокинов (таблица 1) у 80% больных в группе с умеренной и 86% с высокой ЛГ. В 3 группе больных с декомпенсированным легочным сердцем уровни IL-6 и TNF повышались в среднем 3–5 раз по сравнению с 1 группой больных ($2,7\text{--}5,1$; 95% ДИ). Статистически значимым оказалось повышение плазменного уровня IL-1 β до $163,2 \pm 29,8$ пг/мл при легком течении ХОБЛ в 1 группе.

В анализируемых группах больных обнаружены существенные различия в параметрах легочной гемодинамики и морфометрии правых отделов сердца (таблица 2). Так, сохранение стабильного УО и МО правого желудочка при его нарастающей дилатации у больных обеспечивается за счет прироста ЧСС, перераспределения диастолического трикуспидального потока на фоне роста СДЛА.

Установлены следующие корреляции между анализируемыми гемодинамическими параметрами и системным уровнем цитокинов у больных со стабильным течением ХОБЛ (n = 60): TNF- α и значением СДЛА (r = 0,54; p = 0,03), СрДЛА (r = 0,43; p = 0,02); между плазменными уровнями IL-6 и объемами правого желудочка – КДО (r = 0,64; p < 0,05) и КСО (r = 0,40; p = 0,001). Однако не было обнаружено никакой значимой корреляции между уровнями IL-1 β и показателями гемодинамики правого сердца. Концентрация IL-1 β нарастала в динамике при обострении ХОБЛ у пациентов с ухудшением дренажной функции бронхов, рез-

ким снижением вентиляционной функции, появлением гнойной мокроты и ускорением СОЭ в 1 и 2 группах пациентов.

Обсуждение. Воспалительные медиаторы, вовлеченные в патогенез ХОБЛ не были четко определены, в отличие от бронхиальной астмы. Допускается что многочисленные липидные медиаторы и воспалительные пептиды, реактивный кислород и оксид азота, хемокины, цитокины, и факторы роста вовлечены в регуляцию сложного воспалительного процесса при ХОБЛ, который приводит к фиброзу дыхательных путей, альвеолярной деструкции и прогрессирующей ЛГ. Несколько цитокинов вовлечены в системные эффекты ХОБЛ [5].

TNF- α присутствует в высокой концентрации в мокроте пациентов ХОБЛ особенно при обострении [2]. IL-1 β является мощным активатором альвеолярных макрофагов у пациентов с ХОБЛ, но практически не повышается в системной циркуляции при стабильном течении [13].

Концентрация IL-6 увеличена в индуцированной мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, и также увеличены его циркулирующие уровни [8]. IL-6 имеет способность регулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и может иметь важную патофизиологическую роль в прогрессировании ЛГ [10].

Причиной развития и становления ЛГ у больных ХОБЛ, как правило, является не один фактор, а комбинация нескольких факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику [9]. Основной причиной ЛГ является артериальная гипоксемия [15].

Непрямым механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов [9]. Большинство медиаторов относятся к вазоконстрикторам, и их продукция значительно повышается в условиях гипоксии.

Активно обсуждается роль дисфункции эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного

генеза [6], которая может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением [16]. В контролируемых исследованиях доказано что увеличенная системная продукция провоспалительных цитокинов может привести к синдрому полиорганного повреждения, связанного с капиллярным воспалением, ведущим к увеличению летальности [14].

Таким образом, провоспалительные медиаторы имеют сложные последствия в дыхательных путях, приводя к рекрутированию воспалительных клеток из системного кровообращения, хроническому бронхоспазму, гиперсекреции слизи, сосудистым и структурным изменениям в паренхиме легких и дыхательных путях. Цитокины, попадая в большой круг кровообращения, приводят к доказанным системным эффектам, например, кахексии и утрате скелетной мускулатуры при тяжелой ХОБЛ [12], а также могут играть роль в симптомах генерализации процесса и прогрессирования легочной гипертензии.

Выводы.

1. У больных со стабильным течением ХОБЛ выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов в плазме крови. Прогрессирование легочной гипертензии было ассоциировано с экспрессией TNF- α и IL-6. Ассоциированных изменений уровня IL-1 β не отмечено.

2. Системные уровни TNF- α и IL-6 резко повышаются при хронической гипоксии, легочной гипертензии и могут способствовать ремоделированию миокарда и декомпенсации легочного сердца вне обострения ХОБЛ, а IL-1 β может играть роль в воспалительной реакции обострения.

Список литературы

1. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца // Рус. мед. журнал. – 2001. – № 2. – С. 83–86.
2. Aaron S.D., Angel J.B., Lunau M. et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 349–355.
3. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56. – P. 515–548.
4. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 114–120.
5. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. Suppl. – 2001. – Vol. 34. – P. 50s–59s.
6. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T., Clelland C. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1539–1547.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001. – P. 1–100.
8. Godoy I., Campana A.O., Geraldo R.R., Padovani C.R., Paiva S.A. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 920–925.
9. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management // Respiration. – 2002. – Vol. 7. – P. 3–13.
10. Ohkawa F., Ikeda U., Kawasaki K. et al. Inhibitory effect of interleukin-6 on vascular smooth muscle contraction // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 266. – P. H898–H902.
11. Park S.H., Shub C., Nobrega T.P. et al. Two dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography correlation with autopsy and M-mode echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1996. – Vol. 9. – P. 119–128.
12. Pitsiou G., Kyriazis G., Hatzizisi O. et al. Tumor necrosis factor- α serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. – 2002. – Vol. 96. – P. 594–598.
13. Russell R.E., Thorley A., Culpitt S.V. et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine and serine proteases // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. L867–L873.
14. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–1206.
15. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. – 1984. – Vol. 130. – P. 993–998.
16. Ziehe R., Petkov V., Williams J. et al. Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 12478–12483.
17. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // Monaldi. Arch. Chest. Dis. – 1997. – Vol. 52. – P. 43–47.

Summary

The role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of cor pulmonale is unclear. This study tests the hypothesis that cytokines is an important mediator of the circulatory disturbances in COPD with pulmonary hypertension. Cardiopulmonary haemodynamics were measured in 60 COPD patients. Plasma IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α levels were determined by ELISA method. Systemic cytokines production increased markedly in patients with severe COPD compared with patients with mild COPD. It is mainly associated with stage of pulmonary hypertension, suggesting an important role for TNF- α and IL-6 in mediating the circulatory disturbances in COPD.

ГЕМИМЕГАЛЭНЦЕФАЛИЯ: КЛИНИКО–ЭЛЕКТРО–АНАТОМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

В.А. Чадаев, К.Ю. Мухин, Е.В. Малинина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в клиническую практику позволяет детально изучать взаимоотношения серого и белого веществ в головном мозге, что значительно расширяет список прижизненно (в последнее время и антенатально) выявляемой патологии, как приобретенного, так и врожденного характера, в том числе дисплазий головного мозга (ДГМ). ДГМ являются «идеальной эпилептической моделью», учитывая, что причиной развития приступов становится изначально порочный морфологический субстрат, не претерпевающий каких-либо изменений от рождения до гибели пациента, в отличие от симптоматических форм эпилепсии, индуцированных опухолями, травмами или инфекциями. [2], обобщая богатый клинический опыт изучения детских эпилепсий, сообщает, что на долю ДГМ приходится до 40% резистентных случаев.

Гемимегалэнцефалия (ГМЭ) или унилатеральная мегалэнцефалия – дисплазия головного мозга, обусловленная унилатеральными нарушениями нейронной миграции и пролиферации, результатами которых является одностороннее диспластическое увеличение одной из гемисфер [1]. Гемимегалэнцефалия может встречаться как изолированный порок, так и сочетаться с гемигипертрофией всего тела – синдром Клиппель-Треноне-Вебера; нейрокожными синдромами: протеуса, линейного невуса, эпидермального невуса, гипомеланоза Ито, нейрофиброматоза, туберозного склероза.

Облигатным признаком ГМЭ является чрезмерное развитие одной гемисферы при нормальных размерах другой. Нарушение устройства рисунка извилин (сулькации) может быть представлено участками коры с увеличенными, утолщенными (пахигирия) или удлинненными и истонченными (полимикрогирия) зонами. В гипертрофию вовлекаются глубинные структуры полушарий, реже мозжечок. Гемигипертрофия ствола мозга или спинного мозга является редкостью.

Микроскопический анализ ГМЭ констатирует аномальное развитие обеих гистологических составляющих: нейрональной и глиальной. Нейрональные миграционные изменения заключаются в грубых нарушениях горизонтальной кортикальной организации (дисламинация), нечеткости серо-белой демаркации, аномально расположенных нейрональных скопле-

ниях (гетеротопии). Глиальные нарушения выявляются в 50% случаев и заключаются в увеличенном количестве гипертрофированных (в том числе за счет повышенного количества ДНК) глиальных клеток.

Диагноз ГМЭ в современных условиях устанавливается, в подавляющем большинстве случаев, при исследовании магнитного резонанса мозга. МРТ у больных с ГМЭ выявляет асимметрию гемисфер за счет диффузно увеличенного, аномального полушария. Характерна вентрикуломегалия диспластичной гемисферы. В Т2 – режиме выявляется интенсивный сигнал в белом веществе – результат сочетания глиоза и участков гипомиелинизации.

У пациентов с ГМЭ гемипарез, гемианопсия могут сочетаться с задержкой психического и моторного развития. Степень нарушений может быть различной: от глубокой инвалидизации до легких, часто незаметных без специального обследования нарушений. Существует ряд сообщений о формировании пациентами с ГМЭ ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии (синдром Отахара), ранней миоклонической энцефалопатии [3, 4]. В случаях более позднего дебюта эпилепсии возможны инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто, синдром Драве, *epilepsia partialis continua* [5]. В случае раннего дебюта приступов возможна эволюция эпилептических синдромов: синдром Отахара -> синдром Веста -> синдром Леннокса-Гасто. Для большинства пациентов с ГМЭ характерна триада нарушений: задержка психического развития, резистентные эпилептические приступы, гемипарез. Тяжесть клинических нарушений коррелирует со сроками дебюта эпилептических приступов (см. таблица 1, 2).

Выраженный моторный дефицит – неспособность сидеть и сидеть; умеренный – способность сидеть и сидеть; легкий – способность ходить.

Большинством исследователей признается эффективность хирургического лечения эпилепсии [6, 7]. Предложенная Денди в 1928 году операция гемисферэктомия (ГСЭ) заключалась в удалении коры порочной гемисферы. Грозное осложнение ГСЭ – гемосидероз, гидроцефалия, сенсоневральная глухота надолго «заморозили» использование этой хирургической техники до разработки «функциональной» гемисферэктомии. Различные модификации этой

Таблица 1

Взаимоотношение между сроком начала эпилепсии и глубиной моторного дефекта

Дебют эпилепсии	Моторный дефицит			Всего
	Выраженный	Умеренный	Легкий	
0 – 1 месяц	9	8	2	19
1 – 6 месяцев	4	3	5	12
6 – 12 месяцев	1	1	2	4
> 12 месяцев	0	0	9	9
Всего	14	12	18	44

Таблица 2

Корреляция между сроком дебюта эпилепсии и интеллектуальными нарушениями

Дебют эпилепсии	Интеллектуальные нарушения				Всего
	Выраженные	Умеренные	Легкие	Норма	
0 – 1 месяц	13	5	1	0	19
1 – 6 месяцев	8	0	4	0	12
6 – 12 месяцев	2	2	0	0	4
> 12 месяцев	0	1	5	3	4
Всего	23	8	10	3	44

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов с гемимегалэнцефалией (собственные данные)

Пациенты\клиника	Д.М., 5 лет	К.М., 6 лет	Б.О., 7 лет	К.А., 6 лет
Локализация ГМЭ	Справа (субдоминантно)	Слева (доминантно)	Слева (доминантно)	Справа (субдоминантно)
Дебют приступов	1 год. Типичные фебрильные судороги	9 мес. Инфантильные спазмы	2 мес. Инфантильные спазмы	6 мес. Типичные фебрильные
Характер приступов	1. Типичные фебрильные судороги трехкратно 2. Унилатеральные гемиклонические – редко 3. Миоклонические и миоклонически – астатические	1. Флексорные инфантильные спазмы 2. Унилатеральные гемиклонические 3. Вторично – генерализованные 4. Миоклонические	1. Асимметричные инфантильные спазмы 2. Асимметричные ночные тонические аксиальные 3. Генерализованные судорожные ночные 4. Миоклонические и миоклонически – астатические	1. Атипичные фебрильные (простые парциальные (сенсомоторные))
Особенности приступов	Провоцируются лихорадкой	Провоцируются лихорадкой. Чаще – при засыпании и пробуждении	Чаще ночные и при пробуждении	Провоцируются лихорадкой
Неврологический статус	Минимальный парез ноги, моторная неловкость. Дизартрия.	Легкий гемипарез. Легкая атаксия. Легкая задержка психоречевого развития.	Выражен равномерный гемипарез. Легкая умственная отсталость	Анизорефлексия. Нормальное психо-речевое развитие. Гипертелоризм.
ЭЭГ рутинная межприступная.	1. Легкое периодическое региональное замедление. 2. Региональная пик – волновая активность. 3. Эпизодические короткие разряды диффузной пик – волновой активности.	1. Легкое периодическое региональное замедление. 2. Продолженная фронтальная региональная пик – волновая активность.	1. Замедление фона. 2. Периодическое региональное замедление. 3. Продолженная региональная пик – волновая активность. 4. Частые эпизоды вторичной билатеральной синхронизации с лобных отведений.	1. Легкое региональное замедление. 2. Эпизодические региональные разряды острая-медленная волна.

Таблица 3 (продолжение)

Клиническая характеристика пациентов с гемимегалэнцефалией (собственные данные)

Пациенты\ клиника	Д.М., 5 лет	К.М., 6 лет	Б.О., 7 лет	К.А., 6 лет
Лечение	Депакин 40 мг\кг\сут	Депакин 50 мг\кг\сут + Ламиктал 4 мг\кг\сут.	Депакин 50 мг\кг\сут + Ламиктал 4 мг\кг\сут + Антелепсин 1 мг\сут.	Не получал
Исход	Полная ремиссия приступов 1,5 года, хорошая социальная адаптация	Полная ремиссия приступов 0,5 лет, умеренная социальная адаптация	Снижение частоты приступов на 50%, выраженная инвалидизация	

операции сводятся к тому, что при частичном сохранении лобной и затылочной долей за счет сохранения питающих их сосудов, проводят функциональное «разъединение пересечением» комиссуральных и проекционных волокон. Ранняя ГСЭ (выполняется на первом году жизни) показана пациентам с гемипарезом, дебютом судорог в неонатальный период (первые недели жизни), частыми ежедневными, преимущественно парциальными судорогами и латерализованными ЭЭГ аномалиями [5]. Оценка результатов ГСЭ при эпилептических энцефалопатиях выявила прямую зависимость сроков и эффективности оперативного лечения.

Как видно из таблицы 3 наш опыт наблюдения ГМЭ насчитывает 4 пациентов. У одного ребенка отмечалось сочетание ГМЭ с гипертелоризмом, потребовавшим хирургической коррекции в раннем детском возрасте. В других случаях ГМЭ встретилась как изолированный порок развития. Она дважды локализовалась слева, дважды справа.

В неврологическом статусе у пациентов с ГМЭ отмечались выраженный гемипарез (1 наблюдение), легкий гемипарез с нарушениями тонкой моторики (в 2 случаях), задержка психического и моторного развития у 2 пациентов (в том числе у одного – легкая умственная отсталость, у другого – легкая задержка психоречевого развития). Дебют приступов у всех пациентов наступил в возрасте до 1 года. Спектр эпилептических приступов при ГМЭ широк, нередко отмечено их сочетание: унилатеральные гемиклонические (3 больных), миоклонические и миоклонически-астатические также у 3 пациентов, вторично-генерализованные (2 пациентов), тонические ночные – у 1 ребенка.

Для инфантильных спазмов (2 больных) была характерна двигательная асимметрия с большим участием контралатеральной дисплатии стороне. Инфантильные спазмы трансформировались в парциальные судороги и в миоклонические и миоклонически-астатические в первом году жизни имела место ранняя инфантильная

приступы. Общим для парциальных приступов был выраженный двигательный компонент.

Характерной особенностью пациентов с ГМЭ была высокая частота провокации приступов лихорадкой (у 3 пациентов). Небезынтересно, что, несмотря на грубые изменения коры головного мозга по данным МРТ, лишь у 1 больного отмечался выраженный гемипарез и грубая задержка психоречевого развития. Именно у этого пациента был наиболее ранний дебют эпилептических приступов (в возрасте 2 месяцев).

Для ЭЭГ-картины у всех больных ГМЭ в нашем исследовании оказалось характерно продолженное латерализованное замедление активности над пораженным полушарием. Выявлена продолженная региональная пик-волновая активность у 3 пациентов. На ЭЭГ феномен вторичной билатеральной синхронизации наблюдался у 1 пациента.

Небезынтересным представляется более подробное рассмотрение клинического наблюдения за пациентом Б.О., 7 лет (рис. 1). Родители обратились в нашу клинику с жалобами на эпилептические приступы и значительную задержку психоречевого развития ребенка. Эпилептические приступы дебютировали на 2 месяце жизни с тонических серийных спазмов. В дальнейшем присоединились парциальные моторные, миоклонические и миоклонически-астатические приступы. Пациент обследован нами впервые в возрасте 5 лет. На момент осмотра интеллектуальное развитие соответствовало олигофрении в степени дебильности. По данным межприступной ЭЭГ у ребенка имели место вспышки высоко амплитудных медленных волн и пик-волн, чередовавшихся с периодами угнетения биоэлектрической активности длительностью 3–3,5 секунды – паттерн «вспышка-угнетение» (рис. 2). Учитывая ранний дебют инфантильных спазмов, а также сохраняющиеся специфические ЭЭГ изменения можно предположить, что у ребенка на первом эпилептическая энцефалопатия.

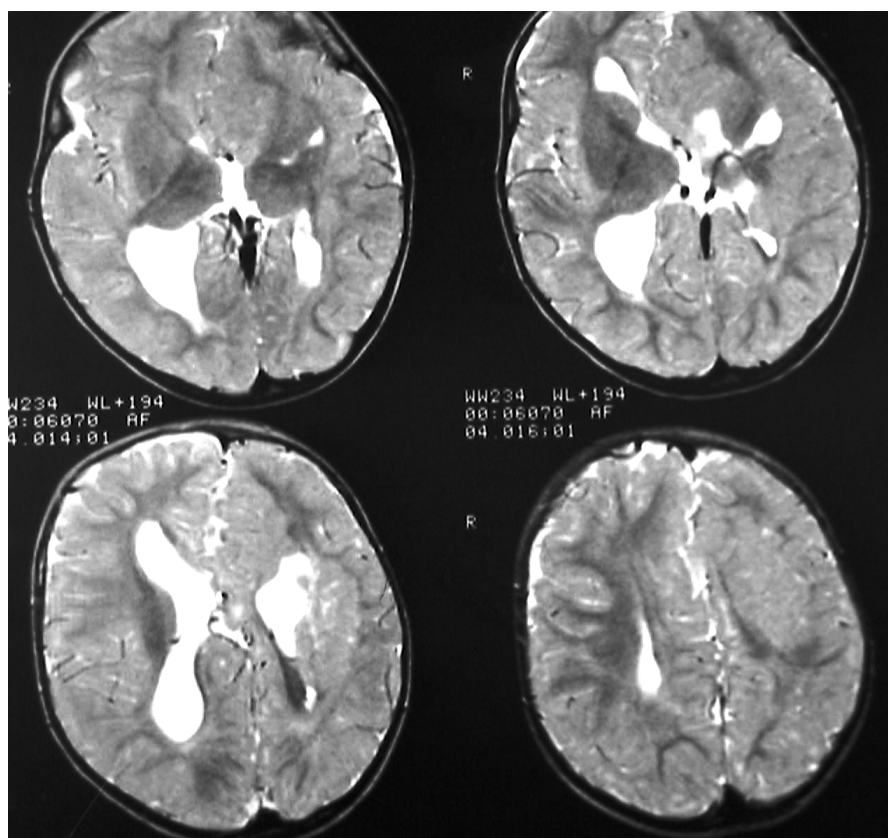


Рис 1. МРТ (T2-взвешенное изображение).

Правосторонняя гемимегалэнцефалия. Асимметрия полушарий за счет диффузно увеличенной правой гемисферы. Увеличенный правый боковой желудочек с «выпрямленным» передним рогом. В области заднего рога левого бокового желудочка крупная перивентрикулярная гетеротопия.

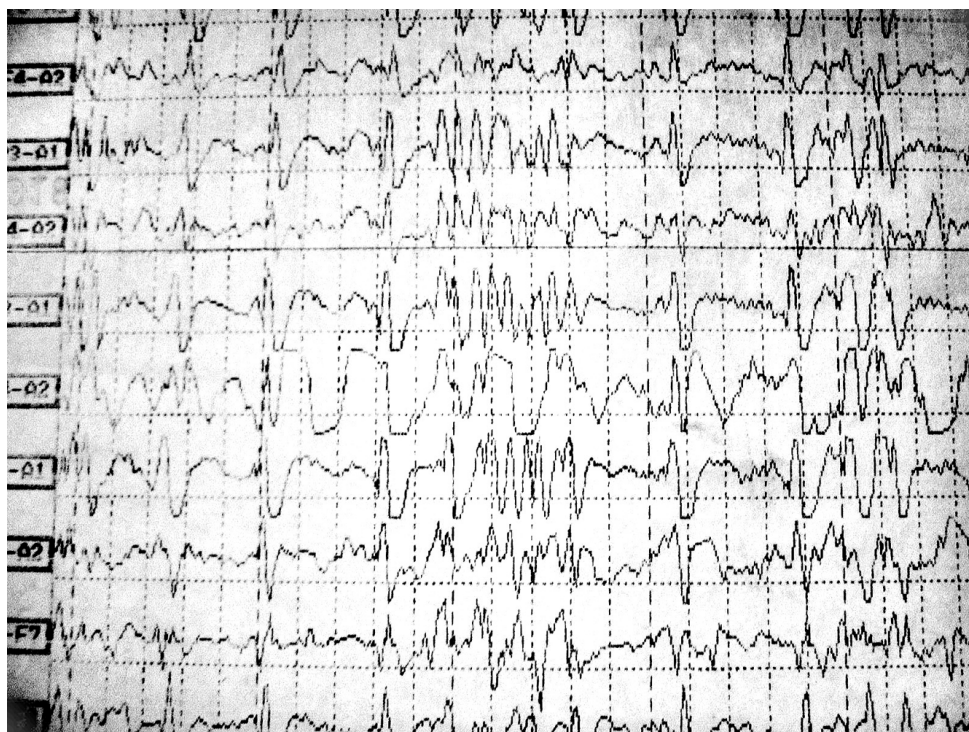


Рис. 2. ЭЭГ пациента Б.О., 7 лет.

Паттерн «выскачка-угнетение».

Таким образом, для ГМЭ оказалось характерным:

1. Ранний дебют приступов (во всех случаях до 1 года).

2. Сочетание унилатеральных и генерализованных приступов – миоклонических и миоклонически – аstaticеских.

3. В 75% случаев приступы провоцировались лихорадкой.

4. Плохими прогностическими признаками развития заболевания являются ранний дебют, полиморфизм приступов, замедление основной активности фоновой записи, продолженное региональное замедление, наличие феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, выраженное снижение интеллекта.

5. Сочетание региональной эпилептиформной активности с региональным замедлением фоновой записи.

Список литературы

1. Чадаев В.А., Мухин К.Ю., Алиханов А.А., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Гемимегалэнцефалия в клинической практике. //Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2003. – № 6: – С. 60–63.

2. Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. //Epileptic Disorders. – 2003. – Sep 5, Suppl 2. – S. 9–26.

3. Ogihara M., Kinoue K., Honda T., Genton P., Dravet C. A case of early infantile encephalopathy with anatomi-

cal cerebral asymmetry and myoclonus. //Brain. Development. – 1993. – Mar-Apr 15. – № 2. – P. 133–9.

4. Komaki H., Sugai K., Maehara T., Shimizu H. Surgical treatment of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal cortical dysplasia. //Brain Development. – 2001. – Nov. 23. – № 7. – P. 727–31.

5. Maehara T., Shimizu H., Shigetomo R., Tamagawa K. Functional hemispherectomy for children aged 2 years or less for the treatment of intractable epilepsy caused by cortical dysgenesis [in Japanese] //No To Hattatsu. – 2000. – Vol. 32. – P. 395–400.

6. Cascino GD. Surgical treatment of the epilepsies /Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds. //Epilepsy. – 2nd Ed. London: Chapman &Hall Medical. – 1995. – P. 221–242.

7. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery //Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1680–1685.

Summary

4 children with Hemimegalencephalopathy (HME) were observed by authors. At all patients had debut of disease at the age under 1r; complex unilateral and general epileptic attacks. At 75% of cases, the attacks were provoked by a fever. The most negative features HME were: early debut, polymorphism of the attacks, delay of the basic activity of the background record, the continued regional delay, presence of the phenomenon secondary bilateral synchronization on EEG, marked reduced intelligence, a combination regional epileptic activity with regional delay of background record.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОФЛАВИНА В ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

С.В. Биличенко, Т.Н. Саватеева-Любимова, А.Л. Коваленко, А.В. Саватеев

Институт токсикологии ФМБА, Санкт-Петербург

Сахарный диабет является одной из наиболее важных проблем современной эндокринологии. Неуклонно возрастающая заболеваемость и раннее развитие осложнений со стороны нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма приводит к росту инвалидности и смертности [2]. В связи с этим является необходимым поиск новых патогенетически обоснованных методов фармакологической коррекции данного заболевания. Известно, что в патогенезе сахарного диабета одним из ключевых звеньев является активация процессов свободно-радикального окисления: происходит дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, приводящий к избытку свободных радикалов и накоплению высокотоксичных продуктов свободно-радикального окисления. Постоянный фон нарушенного прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме при сахарном диабете является одной из причин гибели β-клеток поджелудочной железы и структурно-

функциональных единиц других органов, что обуславливает развитие полиорганной недостаточности. В то же время установлено, что развитие сахарного диабета и его осложнений можно предупредить или замедлить с помощью антиоксидантной терапии [6, 8, 9].

Целью исследования явилось изучение лечебной эффективности метаболического препарата цитофлавин, обладающего выраженной антиоксидантной активностью [4] в условиях экспериментального аллоксанового и стрептозотоцинового диабета.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 100 белых крыс-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Аллоксановый диабет вызывали однократным подкожным введением аллоксангидрата («Хемапол», Чехия) в дозе 150 мг/кг. Стрептозотоциновый диабет моделировали введением данного диабетогена в дозе 45 мг/кг в буферном раство-

ре pH 1,5 однократно, внутривенно (ICN Biomedicals Inc., США) [5]. Все животные предварительно голодали в течение 18–24 ч, при этом доступ к воде не был ограничен. Препарат цитофлавин в дозе 100 мг/кг вводили внутривенно с помощью атравматического металлического зонда в течение 10 дней, начиная со следующего дня после введения аллоксана и стрептозотина. Об эффективности лечения судили по клинической картине, интегральным показателям (динамика массы тела) и по объему выпитой и выделенной жидкости, уровню глюкозы в крови и моче. Суточную мочу собирали, поместив животных в обменные клетки итальянской фирмы «Technoplast». Анализ мочи проводили с помощью тест-полосок Penta Phan Чешской фирмы «Lachema», удельный вес мочи определяли с помощью рефрактометра ИРФ–22. После эфтаназии животных методом декапитации, на следующий день после окончания лечения, в сыворотке крови стандартными биохимическими методами исследовали показатели липидного обмена, функционального состояния печени, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) [7]. Интенсивность ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА). О состоянии АОЗ судили по активности каталазы, некоторых глутатион-зависимых ферментов, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ДГ), уровню SH-групп и восстановленного глутатиона (ВГ), содержание которых определялись в эритроцитах. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов программ Excel, Graph Pad Prism, Mebistat на ПЭВМ PC Pentium II. От-

личия между выборками оценивали с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая картина развившегося диабета как при введении аллоксана, так стрептозотина характеризовалась потерей в весе, полидипсией и полиурией. Животные были малоподвижны, выглядели неопрятно, наблюдалась пилоэрекция, кровоточивость десен, шатание и выпадение зубов, увеличение подчелюстных лимфоузлов. Смертность в группах животных, не получавших лечения, к концу наблюдения достигала 40–50%. Как видно из таблицы 1 у животных, не получавших лечения, наблюдалась потеря массы тела, резко увеличивалось потребление воды и суточного диуреза, достоверно и значимо повышался уровень глюкозы в крови, а в моче, наряду с появлением глюкозы, отмечалось наличие кетоновых тел. Таким образом, введение обоих диабетогенов вызвало классический симптомокомплекс, аналогичный подобному и людей [1]. Терапия цитофлавином в обоих случаях значительно нормализовала вызванные диабетогенами нарушения.

В таблице 2 представлены данные, характеризующие влияние цитофлавина на состояние показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в условиях изучаемой патологии. Как видно из таблицы введение обоих диабетогенов обусловило развитие «окислительного стресса», характеризующегося как увеличением интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня МДА, так и уменьшением активности антиоксидантной защиты – наблюдалось достоверное угнетение активности глутатионзависимых ферментов и каталазы и сни-

Таблица 1

Влияние цитофлавина на параклинические показатели, характеризующие течение экспериментального сахарного диабета ($M \pm m$)

Показатели и единицы измерения	Экспериментальные группы				
	Интактные животные	Аллоксан без лечения	Аллоксан + цитофлавин	Стрептозотин без лечения	Стрептозотин + цитофлавин
% выживших животных	100	60	100	50	100
Масса тела, г	200,0 ± 10,4	160,0 ± 5,8*	190,0 ± 8,2**	160,0 ± 7,1*	195,0 ± 8,4**
Потребление воды, мл/сутки	18,0 ± 2,0	58,0 ± 8,7*	24,0 ± 3,1**	60,0 ± 9,1*	25,0 ± 3,6**
Глюкоза крови, ммоль/л	3,40 ± 0,3	14,10 ± 1,1*	3,80 ± 0,4**	16,40 ± 1,5*	4,00 ± 0,4**
Диурез, мл/сутки	4,0 ± 0,1	40,0 ± 3,1*	5,0 ± 0,1**	41,0 ± 4,1*	6,0 ± 0,1**
pH мочи	6,70 ± 0,11	5,30 ± 0,12*	6,50 ± 0,11**	5,50 ± 0,12*	6,50 ± 0,11**
Удельный вес, г/мл	1,024 ± 0,001	1,014 ± 0,001*	1,019 ± 0,001**	1,016 ± 0,001*	1,022 ± 0,001**
Глюкоза в моче, ммоль/л	0	9,5 ± 0,1*	0	11,5 ± 0,2*	0
Белок в моче, мг/мл	0	0,30 ± 0,1*	0	0,30 ± 0,1*	0,30 ± 0,1*
Кетоновые тела, ммоль/л	0	11,2 ± 0,5*	0	11,2 ± 0,5*	0

* $p \leq 0,05$ по отношению к интактным животным.

** $p \leq 0,05$ по отношению к нелеченным животным.

Таблица 2

Влияние цитофлавина на показатели ПОЛ и ферменты антиоксидантной защиты ($M \pm m$)

Показатели и единицы измерения	Экспериментальные группы				
	Интактные животные	Аллоксан без лечения	Аллоксан + цитофлавин	Стрептозоцин без лечения	Стрептозоцин + цитофлавин
МДА, нмоль/г Нб	8,62 ± 0,43	17,07 ± 0,51*	9,15 ± 0,28**	15,23 ± 0,45*	10,02 ± 0,31**
Г-6-ДГ, мкмоль/ (мин г Нб)	8,53 ± 0,37	4,4 ± 0,25*	6,82 ± 0,31**	4,5 ± 0,28*	5,83 ± 0,32**
-SH, мкмоль/г Нб	23,08 ± 2,2	12,28 ± 2,3*	19,15 ± 2,6 **	12,45 ± 2,1*	21,04 ± 1,8 **
Каталаза, мкмоль/ (мин г Нб)	33,04 ± 4,2	14,11 ± 2,8*	25,68 ± 2,5 **	15,81 ± 3,1*	26,32 ± 2,2 **
ВГ, мкмоль/г Нб	14,09 ± 0,21	6,72 ± 0,22*	10,29 ± 0,16**	7,85 ± 0,25*	11,57 ± 0,15**
Глутатионредуктаза, мкмоль/ (мин г Нб)	297,5 ± 2,3	185,5 ± 2,4*	234,5 ± 1,5 **	164,7 ± 2,5*	253,5 ± 1,6 **
Глутатионпероксидаза, мкмоль/ (мин г Нб)	3,61 ± 0,18	1,54 ± 0,12*	2,78 ± 0,12**	1,68 ± 0,11*	2,92 ± 0,14**

* $p \leq 0,05$ по отношению к интактным животным.** $p \leq 0,05$ по отношению к нелеченым животным.

жение содержания восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп белков. Применение цитофлавина привело к нормализации или к существенному улучшению состояния всех изученных показателей. Таким образом, позитивное действие цитофлавина на параметры, характеризующие течение клинической картины диабета, обусловлено его антиоксидантными свойствами и зависит от комплексного воздействия, входящих в него компонентов: янтарная кислота, лечебная эффективность которой при диабете хорошо известна [3,10], никотинамида, рибофлавина и рибоксина [4]. Полученные данные позволят считать целесообразным применение цитофлавина в комплексной терапии диабета.

Выводы.

1. Применение цитофлавина оказывает выраженное лечебное действие при экспериментальном сахарном диабете, что проявляется нормализацией ряда физиологических показателей, а также снижением показателей липидной пероксидации и восстановлением уровня ферментов антиоксидантной защиты.

2. Полученные результаты позволяют рассматривать цитофлавин как перспективный препарат антиоксидантного действия для применения в комплексной терапии сахарного диабета.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова С.Д. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: «Универсум Пабблишинг», 2003. – С. 67–70.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. О регистре сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 1995. № 3. С. 4–7.
3. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической

коррекции функционального состояния и резистентности организма. – СПб., 1998. 79 с.

4. Коваленко А.Л., Румянцева С.А., Голубев С.Ю., Романцов М.Г. Механизм действия и фармакокинетика оригинального метаболического препарата цитофлавина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской Академии им. И.И. Мечникова. – 2004. № 3. С. 102–103.

5. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых пероральных гипогликемических фармакологических веществ. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. Часть 6. – М.: Медицина, 1986. С. 101–106.

6. Ланкин В.З., Корчин В.И., Коновалова Г.Г. и др. Роль антиоксидантных ферментов и антиоксиданта пробуккола в антирадикальной защите β -клеток поджелудочной железы при аллоксановом диабете // Бюллетень эксп. биол. и мед. – 2004. Т. 137. № 1. С. 27–30.

7. Современные методы в биохимии /Под ред. В.Н. Ореховича, М., 1977. С. 65–69.

8. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб.: Элби-СПб, 2003. 121 с.

9. Mates J.M., Perez-Gomez C. Nunes de Casto I. Antioxidant enzymes and human diseases // Clin. Biochem. – 1999. Vol. 32. P. 592–603.

10. Welsh N., Sener A., Malaisse W.J. Protective action of succinic acid monomethyl ester against the impairment of glucose-stimulated insulin release caused by glucopenia or starvation: metabolic determinants // Biochem. Med. Metabol. Biol., 1994. Vol. 53. № 1. P. 34–35.

Summary

Here we postulate high therapeutic efficacy of cytoflavin in both alloxan and streptozocin models of diabetes in rats. Cytoflavin decreased lethality rate, normalized carbohydrate and lipid metabolism, lipids peroxidation and activity of specific antioxidant system enzymes in the experimental animals.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ СЕКТОРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Пирвелиев, М.В. Любимов

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Нелактационный мастит – неспецифическое воспаление в молочной железе вне периода беременности и лактации. Как нозологическая единица он охватывает широкий спектр весьма различных клинических состояний от кратковременного воспаления с abortивным течением до хронических рецидивирующих маститов с гнойным расплавлением ткани молочной железы, приводящих порой к частичной или полной потере функции органа. До сих пор лишь в единичных сообщениях по данному вопросу представлены результаты микробиологических исследований, хирургических или медикаментозных методов лечения [4]. По сравнению с лактационным маститом это заболевание встречается значительно реже. По данным источников литературы [1], удельный вес нелактационного мастита среди воспалительных заболеваний молочной железы составляет 15 – 24%.

И.М. Абдулжавадовым (1989) и Ю.А. Спесивцевым с соавторами (1995) были представлены сведения о частоте нелактационного мастита в структуре гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, что составило 1,24 – 5,7%. Среди всех маститов это заболевание встречается с частотой до 24% [3].

Нелактационные разновидности мастита по сравнению с лактационными возникают, как правило, в более старших возрастных группах. Средний возраст больных составляет 30–45 лет. Ряд исследователей [1] обнаруживают ещё один возрастной пик, приходящийся на промежуток 15–25 лет. По данным этих авторов, почти в половине наблюдений в организме таких больных имелись очаги хронической инфекции – кариес, хронические формы гайморита, бронхита, пиелонефрита, тонзиллита, воспалительные заболевания придатков матки, холецистит. Большинство больных (74,6%) незадолго до возникновения мастита, перенесли острые воспалительные вирусные или бактериальные заболевания.

Эти факторы позволяют предположить, что при нелактационном мастите превалирует гематогенный путь инфицирования молочной железы на фоне ослабления общей сопротивляемости организма пациенток. Особенности воспалительных заболеваний молочной железы в современных условиях вышеупомянутые авторы считают отсроченное начало, преобладание инфильтративно-гнойных вариантов, длительное течение и высокую частоту стёртых, субклинических форм [2].

В биологическом аспекте молочная железа – это парный орган, продуцирующий молоко, предназначенное для кормления новорожденных. Вместе с тем грудь – один из символов женственности, потеря ее ведет к глубоким изменениям в психической и эмоциональной сфере.

В настоящее время хирургическая косметическая коррекция молочных желез широко распространена в различных возрастных группах и операциям, приводящим к формированию грубых рубцов, асимметрии молочных желез должно уделяться особое внимание хирургов. К таким операциям относится секторальная резекция молочной железы.

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов после проведения секторальной резекции молочной железы с точки зрения косметологии, подбор оптимального алгоритма лечения для улучшения косметических результатов.

Материалы и методы исследования. На базе кафедры общей хирургии с курсом эндоскопии СПбГПМА в городской больнице № 5 в период с января 1980 г. по декабрь 2005 г. на стационарном лечении находились 1275 пациенток с различными формами нелактационного мастита в возрасте от 14 до 20 лет.

Все больные были условно разделены на две группы. В основную группу вошли пациентки, получавшие лечение с 1995 г. по 2003 г. Группу сравнения составили больные, лечившиеся в период за 1980–1995 гг. Данное разделение было проведено в связи с различной тактикой лечения нелактационного мастита, используемых для этого препаратов и соответственно полученных нами разных отдаленных результатов.

Отдаленные результаты лечения изучались в период 2003–2005 гг. Были обследованы 150 пациенток, которые повторно приглашались на обследование. Эти пациентки составили 15% от числа всех больных, находившихся на лечении с 1980 по 2005 гг.

В период с 1980 по 1995 гг. 80 больным была выполнена секторальная резекция. 70 больным операция была проведена в экстренном порядке. 10 больных оперировали на 2 сутки поступления в стационар. До операции антибактериальная терапия не проводилась.

Результат исследования и обсуждение. При изучении отдаленных результатов выявлено: рецидивов заболевания не было, нарушение лактации отмечалось в 16,2%, косметические дефекты сформировались в 69% случаев.

У всех пациенток рана заживала вторичным натяжением, длительность пребывания в стационаре после операции составляла 6–9 дней.

В период с 1995 по 2003 гг. 70 больным была выполнена операция объемом секторальная резекция. Из них 30 больных (42%) страдали узловой гнойно-инфильтративной формой нелактационного мастита. У 40 пациенток (57%) диагностировали диффузную гнойно-инфильтративную форму.

При узловой форме клинически гнойная деструкция распространялась в пределах одного квадранта. Эти больные в течение первых суток пребывания в стационаре были оперированы в срочном порядке без предварительной консервативной подготовки. Операции выполнялись в объеме секторальной резекции молочной железы с наложением первичных швов в условиях активного проточно-аспирационного дренирования гнойной раны.

У 40 больных с диффузной гнойно-инфильтративной формой при осмотре вокруг гнойной деструкции наблюдалась выраженная инфильтрация, объем поражения распространялся за пределы одного квадранта. Перед операцией проводилась медикаментозная терапия: антибактериальная, системная энзимотерапия и противовоспалительная терапия.

При изучении отдаленных результатов лечения выявлены грубые рубцы у 14 пациенток (35%) гипертрофического типа. В группе сравнения после секторальной резекции у 25 больных (69%) сформировались грубые рубцы, деформирующие молочную железу. Рана заживала вторичным натяжением. Из них 15 больным в консервативную терапию включалась системная энзимотерапия для обеспечения неосложненного течения раневого процесса. Грануляции появлялись в более ранние сроки и происходило интенсивное рассасывание зон перифокального воспаления. Благодаря этому у 15 больных были наложены ранние вторичные швы на 4–5 сутки, достигнуто заживление ран по типу первичного натяжения, получен приемлемый косметический результат. Такая хирургическая тактика позволила значительно сократить длительность пребывания больных в стационаре и полностью завершить лечебный цикл.

10 больных оперировали на 3 сутки пребывания в стационаре. До операции проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Для усиления действия антибиотиков была назначена системная энзимотерапия (вобэнзим и флогэнзим).

Вокруг гнойной деструкции инфильтрация уменьшалась, что позволяло этим больным на 3–4 сутки пребывания в стационаре выполнить операцию секторальной резекции молочной железы с наложением первичных швов, добиться неосложненного течения послеоперационного

периода, заживления раны первичным натяжением и удовлетворительного косметического результата. В группе сравнения объем операции расширялся, секторальная резекция молочной железы (объем более одного квадранта) составила 69%.

После секторальной резекции с наложением первичных швов рана заживала первичным натяжением, послеоперационный рубец формировался по нормотрофическому типу. Рецидивов не обнаружено.

По данным группы сравнения у больных, которые оперировались в период 1980–1995 гг. после секторальной резекции выявлено: рецидив нелактационного мастита 0%, формирование ФАМ – 15%, косметические дефекты в виде грубых рубцов – 69%, деформация молочной железы – 30%, втяжение соска – 15%, асимметрия молочной железы – 25%.

На основании выше изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Больным перед операцией должна проводиться антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Для потенцирования действия антибиотиков должна использоваться системная энзимотерапия.

2. При узловой гнойно-инфильтративной форме нелактационного мастита после кратковременной антибактериальной терапии больные должны оперироваться в 1–2 сутки. Объем операции – секторальная резекция с наложением первичных швов в условиях активного проточно-аспирационного дренирования.

3. При диффузной гнойно-инфильтративной форме нелактационного мастита операция проводится на 3–4 сутки объемом секторальная резекция с наложением тампона с гипертоническим раствором. На 4–5 сутки накладываются вторичные швы.

Список литературы

1. Абаев Ю.К., Найцук И.И. Маститы у детей // Материалы конференции «Современные аспекты детской хирургии». – Минск, 1996. – С. 4–6
2. Абдулжавадов И.М. Лечение нелактационного гнойного мастита // Хирургия. – 1989. – № 6. – С. 42–44.
3. Баиров Г.А. Неотложная хирургия у детей. Медицина. – 1983. – 407 с.
4. Королев М.П., Кутушев Ф.Х., Спесивцев Ю.А. Этиология, патогенез, клиническая картина нелактационного мастита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1996. – Т. 155. – № 3. – С. 16–18.

Summary

To elucidate the effect of sector resection in patients with purulent infiltrative mastitis 150 women were examined. The long-term consequences were as follows: lactation disturbances, forming of rugged scars, breast asymmetry, fibroadenomatosis. To decrease frequency of the latter pre-surgical antibiotic in combination with systemic ensymotherapy treatment is necessary.

ПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

СТАНДАРТИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ДИСКОВ С ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

С.В. Азанчевская, И.А. Цветкова, МС. Поляк

Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Санкт-Петербург

Среди методов определения чувствительности микроорганизмов к противобактериальным лекарственным средствам (ПЛС), в мировой лабораторной практике на сегодняшний день доминирует диск-диффузионный метод [6]. Он основан на способности ПЛС диффундировать из картонных дисков в засеянную питательную среду с образованием зоны подавления роста микроба [3, 7]. Метод технически прост и доступен широкому кругу микробиологических подразделений клинических учреждений, хотя признать его оптимальным по информативности и точности нельзя. Ряд факторов лимитирует использование метода применительно ко многим микроорганизмам и требует постоянного уточнения интерпретации результатов исследований. Всё выше перечисленное заставляет искать пути стандартизации метода [6].

Стандартизация является важнейшей основой определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Когда все компоненты анализа соответствуют стандарту, размер зон подавления роста культуры с определенным уровнем чувствительности к антибиотику должен варьировать в пределах предусмотренных (табличных) значений [2, 3, 5, 7].

Вместе с тем очевидно, что без изучения процесса зонообразования при диффузии антибиотиков из дисков в инокулированную питательную среду невозможно установить те закономерности (помимо чувствительности микроба), которые определяют размеры зон подавления роста [4, 5]. Известно, что зависимость

между размером (диаметром) зоны и концентрацией антимикробного вещества является линейной в ограниченном диапазоне, на определенном участке «кривой зависимости доза-эффект» [1]. Однако при стандартизации дисков этот момент учитывают недостаточно.

Целью работы явилось изучение зависимости между размером зон подавления роста тест-культур и концентрацией ПЛС в диске при диффузии некоторых фторхинолонов (левофлоксацина, гатифлоксацина, спарфлоксацина и ломефлоксацина), ванкомицина и линезолида из диска в засеянную питательную среду.

Материал и методы исследования. В эксперимент были взяты следующие тест-микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Питательная среда: использована среда АГВ одной серии производства НПО «Питательные среды» Махачкала.

Диски изготовлены со следующими антимикробными препаратами: ломефлоксацин с содержанием 5,0; 7,5; 10,0; 15,0; 20,0 мкг/диск; спарфлоксацин с содержанием 2,5; 3,75; 5,0; 7,5; 10,0; 20,0 мкг/диск; левофлоксацин и гатифлоксацин с содержанием 2,5; 3,75; 5,0; 7,5; 10,0 мкг/диск; ванкомицин и линезолид с содержанием 15,0; 22,5; 30,0; 45,0; 60,0 мкг/диск. Диски изготавливались по технологии НИЦФ (ТУ 9398 – 001 – 39484474 – 2000).

Техника исследования. Готовили взвесь тест-микроорганизмов в изотоническом раство-

ре хлорида натрия: для *E. faecalis* биомасса составляла 5×10^6 КОЕ/мл, для остальных микроорганизмов – 5×10^8 КОЕ/мл. Взвесь готовили по стандарту мутности ОСО 42–28–86–03 П.

Контроль вели путем высева разведений взвеси микроба на плотную питательную среду (МПА) с последующим подсчетом числа колоний.

Расплавленную питательную среду разливали по чашкам Петри одинакового диаметра с выверенным прямым углом между дном и стенкой. Производили посев культуры. После подсушивания диски накладывали на поверхность питательной среды. Диск с каждой концентрацией антимикробного соединения брали в трех повторях с обязательным распределением по трем чашкам. Инкубацию вели при 35°C в течение 18 часов, после чего учитывали результат.

Полученные усредненные значения диаметра зон подавления роста микроба наносили на полулогарифмическую сетку. Во всех случаях эксперимент повторяли дважды или более для получения статистически достоверного результата. Учитывали наличие линейной зависимости между концентрацией антимикробного вещества и диаметром зоны подавления роста микроба, влияние на данный критерий особенностей микроорганизма, угол наклона зависимости «доза–эффект» и связанную с ним достоверность результата, которая лежит в пределах 1,5 – 4,0 мм разницы диаметров зон подавления роста при двукратно убывающей концентрации в диске.

Результаты исследования. Принципиальная возможность достижения линейной зависимости между концентрацией антимикробного соединения в диске и размером (диаметром) зоны подавления роста микроба продемонстрирована в настоящих исследованиях применительно ко всем взятым препаратам. Как видно из рис. 1, ванкомицин в пределах концентраций от 15 до 60 мкг/диск обеспечи-

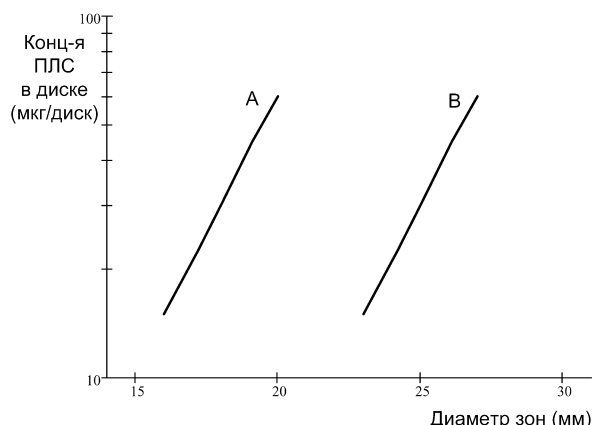


Рис. 1. Кривая зависимости «доза-эффект» для *S. aureus* ATCC 25923
А – ванкомицин; В – линезолид

вал возможность построения стандартной кривой с различием между двукратно меняющейся концентрацией в пределах 2 мм. Диаметр зон подавления роста в этом случае колебался в пределах от 16 до 20 мм. Аналогичные результаты получены при исследовании дисков с линезолидом, содержащих те же концентрации антибиотика (15 – 60 мкг/диск). Угол наклона прямой обеспечивал различие между двумя двукратно меняющимися концентрациями в 2 мм (рис. 1). Однако диаметр зон подавления роста в этом случае был существенно большим – от 23 до 27 мм. Еще один пример линейной зависимости между концентрациями антимикробного лекарственного вещества (ломефлоксацина) в диске и диаметром зон подавления роста микроба приведен на рис. 2. В этом случае эффект до-

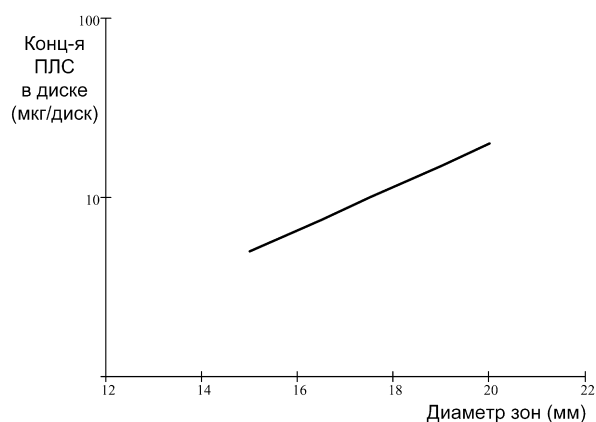


Рис. 2. Кривая зависимости «доза-эффект» ломефлоксацина для *E. faecalis* ATCC 29212

стигнут при содержании антибиотика в дисках в пределах 5 – 20 мкг/диск, при этом угол наклона «кривой» был несколько меньшим, чем при диффузии в гель двух других препаратов, разрыв между диаметром зон подавления роста при двукратном изменении концентрации составил 2,5 мм.

Однако выявленный результат оказался зависим от нескольких условий. Прежде всего в проведенных исследованиях было показано, что достижение линейной зависимости «доза-эффект» в пределах выбранных концентраций препарата в дисках связано с видовой (родовой) принадлежностью микроба. На рис. 3 представлены результаты построения кривых при концентрации гатифлоксацина в дисках от 2,5 до 10,0 мкг/диск в случае использования в качестве тест-культур *E. faecalis* и *S. aureus*, чувствительных к этому антимикробному веществу. Зоны подавления роста энтерококка были адекватны концентрации гатифлоксацина с увеличением диаметра зоны подавления роста на 2 мм при двукратно возрастающей концентрации препарата. Иные результаты получены при использовании штамма стафилококка. Кривая

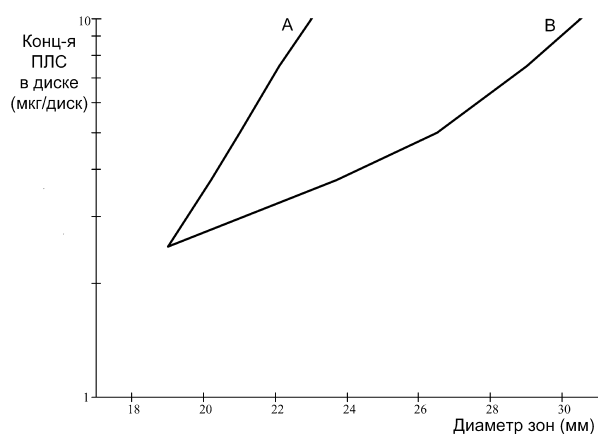


Рис. 3. Кривая зависимости «доза-эффект» гатифлоксацина
А – для *E. faecalis* ATCC 29212
В – для *S. aureus* 209P

зависимости на участке от 2,5 до 5,0 мкг/диск была чрезмерно отлогой (малый угол наклона), а далее заметно меняла угол наклона (он существенно возрастал), т. е. терялась линейная зависимость.

Важно подчеркнуть, что стандартная концентрация гатифлоксацина в диске, принятая в мировой практике (как и концентрация многих других фторхинолонов) 5 мкг/диск, т. е. практически не может быть контрольной («средней») в данном частном случае.

Аналогичные результаты получены при использовании дисков с другим фторхинолоном – левофлоксацином (рис. 4). В диапазоне концентраций от 2,5 до 10,0 мкг/диск была получена линейная зависимость «доза-эффект». Однако, угол наклона кривых существенно отличался при посеве на среду двух различных микроорганизмов: в опытах с *E. faecalis* различие в диаметрах зон подавления роста при двукратно измененной концентрации было 2 мм, а в опытах с *S. aureus* 4 – 4,5 мм.

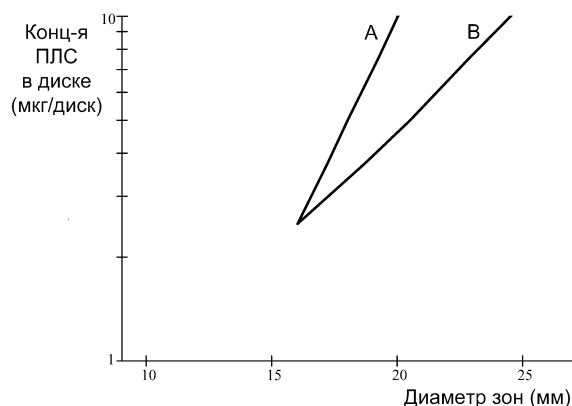


Рис. 4. Кривая зависимости «доза-эффект» левофлоксацина
А – для *E. faecalis* ATCC 29212; В – для *S. aureus* 209P

Возможность существенных различий в динамике зонообразования отмечена не только среди представителей различных групп микроорганизмов, но и для одного вида тестируемых бактерий. На рис. 5 представлены кривые зависимости концентрации антибиотика (спарфлоксацина) в диске и размера зон подавления роста при диффузии препарата в питательную среду, засеянную двумя штаммами стафилококка. Прежде всего следует выделить наклон кривых – он различен, причем значительно: при концентрации спарфлоксацина в диске от 2,5 до 10,0 мкг/диск разница между диаметрами зон при двукратно меняющейся концентрации составила для штамма *S. aureus* 209P 4 – 4,5 мм, а для штамма *S. aureus* ATCC 25923 – 2,5 мм. В опытах с последним линейная зависимость прослежена только в пределах названных концентраций препарата в дисках. Далее происходило резкое увеличение угла наклона кривой.

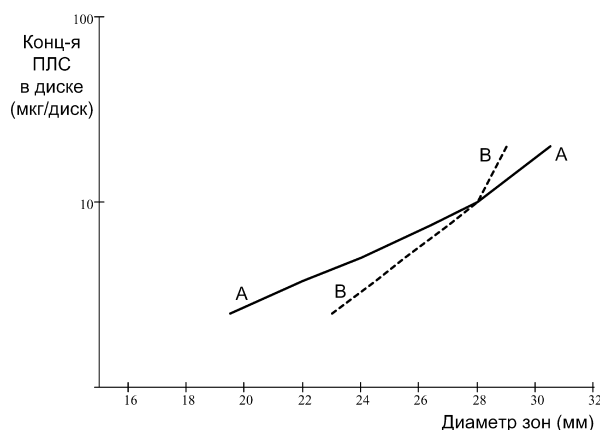


Рис. 5. Кривая зависимости «доза-эффект» спарфлоксацина
А – для *S. aureus* 209P; В – для *S. aureus* ATCC 25923

Заключение. Таким образом, прямая (линейная) зависимость между размером зоны подавления роста микроорганизма и концентрацией антимикробного соединения в питательной среде (а, следовательно, и в диске) может являться показателем приемлемости диск-диффузионного метода определения чувствительности микроба к выше перечисленным группам лекарственных средств. Напротив, отсутствие прямой зависимости делает сомнительным результат анализа.

В настоящей работе показано, что при определенных условиях эксперимента с использованием среды АГВ такая зависимость проявляется для всех исследованных антибиотиков, а именно для ванкомицина, линезолида, ломефлоксацина, левофлоксацина, спарфлоксацина и гатифлоксацина. Однако, линейная зависимость может быть достигнута только при

определенных концентрациях ПЛС в диске. Показано, что концентрация некоторых фторхинолонов в диске (5мкг) не является оптимальной, и необходимы дальнейшие исследования для установления наиболее рационального содержания этих антибиотиков в индикаторных дисках.

Найдено, что зависимость «доза-эффект» проявляется неодинаково для микроорганизмов разной таксономической принадлежности и, даже для штаммов одного вида.

Список литературы

1. Дмитриева В. С., Семенов С.М. Микробиологический контроль активности антибиотических препаратов. – М., 1965. – 362 с.
2. Зуева Л.П., Поляк М.С., Колосовская Е.Н. и др. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET: Методические рекомендации. – СПб.: «МИАЦ», 2005. – 72 с.
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. – М., 2004. – 76 с.
4. Поляк М.С., Азанчевская С.В., Цветкова И.А. Процесс зонообразования как фактор стандартизации определения чувствительности микроорганиз-

мов к антибиотикам диск-диффузионным методом. // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 9. – С. 28.

5. Поляк М.С., Азанчевская С.В., Цветкова И.А. Стандартизация контрольных исследований при определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам диск-диффузионным методом с использованием отечественных питательных сред. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – № 4. – С. 25–30.

6. Поляк М.С. Теория и практика определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам диск-диффузионным методом. // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 1. – С. 25–32.

7. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Eight Edition. M2 – A8, 2003.

Summary

The authors have studied dependence between sizes of zones of the inhibition growth of test-cultures and concentration of antimicrobials drugs in disks with levofloxacin, gatifloxacin, sparfloxacin, lomefloxacin, vancomycin and linezolid.

It is demonstrated that direct dependence «dose-effect» is achieved near definite concentrations of drug in disks and is manifested variously depending on specific (generic) belonging of microbe and peculiarities of strain of one species.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ДРОЖЖЕЙ RACHYSOLEN TANNOPHILUS, ПРОДУЦИРУЮЩИХ КСИЛИТ

О.И. Болотникова, Е.П. Трушникова, Н.П. Михайлова, А.М. Образцова, А.И. Гинак

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

Возрастающее из года в год число больных сахарным диабетом и ожирением приводит к необходимости использовать сахарозаменители в пищевой промышленности. Известно, что пятиатомный спирт ксилит, обладая эквивалентной глюкозе сладостью, тем не менее, характеризуется меньшей калорийностью. Высокая бактерицидность ксилита и отсутствие патогенного действия на кишечную микрофлору человека, объясняет широкое применение за рубежом этого сахарозаменителя по сравнению с традиционным сорбитом и фруктозой. Возможность получать ксилит в ходе микробной утилизации растительных отходов, содержащих D-ксилозу, делает актуальной разработку методической базы для изучения дрожжей [4].

Среди видов, продуцирующих ксилит, наиболее удобным объектом является *Rachysolen tannophilus*. Тем не менее, биологические особенности ограничивают возможность применения традиционной методологии для конструирования продуцентов ксилита на основе природных штаммов *P. tannophilus* [6]. Поэтому

данная работа является обобщением экспериментальных результатов, полученных в ходе анализа особенностей культивирования и гибридизации *P. tannophilus*.

Цель исследования – подбор специальных условий для изучения *P. tannophilus* и разработки приемов скрининга продуцентов ксилита.

Материалы и методы исследования. В работе использовали диплоидный 1Д-22-Y-1532 и гаплоидный 22-Y-1532 штаммы *P. tannophilus*, описанные в [6], 4-ре гаплоидных мутанта дрожжей с комплементарными потребностями по аденину и метионину, которые были выделены обработкой последнего штамма 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидином согласно [1], а также гибридные культуры, полученные в ходе скрещивания этих мутантов между собой [1].

В качестве основы использовали агаризованную среду № 1 (табл.), предложенную Kreger van Rij для культивирования *P. tannophilus* [8]. В случае, оговоренном особо,

агар-агар замещали эквивалентным количеством агарозы. В минимальные среды для поддержания роста мутантов добавляли необходимые пищевые факторы в концентрации 20 мг/л. Засев клеток на среду № 1 осуществляли газоном, либо суспензией из расчета не более 100-а клеток на чашку Петри, которые через 2-е суток инкубирования методом отпечатков переносили на серию плотных сред различного состава. Рост газона или колоний оценивали визуально на 3–4-е сутки по сравнению с ростом на исходной среде. Среды для гибридизации дрожжей тестировали с использованием гаплоидных мутантов *P. tannophilus*, которые скрещивали

«жирными» штрихами крест-накрест на полных средах, инкубировали в течение 3–4-х суток, а затем переносили методом отпечатков на селективные среды и регистрировали гибридные прототрофные клоны [1]. Пloidность клонов в соответствии с морфологическими критериями, разработанными ранее [2], а также споруляцию (образование и созревание неконъюгированных асков у диплоидов) оценивали с помощью микроскопа Jenamed variant (Германия) при увеличении окуляра и объектива соответственно в 18 и 40 раз. Дрожжи инкубировали при $t = 30 \pm 2^\circ\text{C}$, хранили – при $6 \pm 1^\circ\text{C}$.

Таблица

Плотные среды для исследования дрожжей *P. tannophilus*

СРЕДА			Источник
№	Состав, г/л	НАЗНАЧЕНИЕ	
1	D-глюкоза – 20; дрожжевой экстракт – 5; пептон – 20, агар-агар – 20.	полная среда	данная работа
2	D-глюкоза – 100; дрожжевой экстракт – 8; пептон – 3, агар-агар – 20.	полная обогащенная среда	
3	D-глюкоза – 20; KH_2PO_4 – 0,9; K_2HPO_4 – 0,1; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 3,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,5; CaCl_2 – 0,1; NaCl – 0,1; агар-агар – 20; содержание витаминов и микроэлементов (мкг/л) [6]: биотин – 20; пантотенат кальция – 2; фолиевая кислота – 2; инозит – 10; никотиновая кислота – 400; парааминобензойная кислота – 200; пиридоксин гидрохлорид – 400; рибофлавин – 200; тиамин гидрохлорид – 400; борная кислота – 500; CuSO_4 – 40; KJ – 100; FeCl_3 – 200; MnSO_4 – 400; NaMoO_4 – 200; ZnSO_4 – 400.	минимальная синтетическая среда	
4	D-глюкоза – 20; дрожжевой экстракт – 5; агароза – 20.	среда для скрещивания	
5	D-глюкоза – 20; $\text{K} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4$ – 0,9; K_2HPO_4 – 0,1; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,5; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 3,5; дрожжевой экстракт – 5; агар-агар – 20; содержание витаминов и микроэлементов как в среде № 3.	среда для формирования и созревания неконъюгированных асков	

Результаты исследования и их обсуждение.

Среды для поддержания вегетативного роста. Учитывая природную гетерогенность культур *P. tannophilus*, для экспериментальных исследований необходимо выделять штаммы, характеризующиеся стабильным гаплоидным, либо диплоидным состоянием, добиваясь этого культивированием дрожжей в условиях, селективно поддерживающих вегетативный рост. Для выращивания, а также индуцированного мутагенеза *P. tannophilus* широкое применение находит полная обогащенная среда YEPD, предложенная Kreger van Rij (среда № 1, табл.). Согласно нашим исследованиям, в таких условиях вегетативный рост гаплоида стабилизирован присутствием 2%-ого источника углерода и пептона [6]. Диплоидные клетки на 3–4-е сутки инкубирования на YEPD среде формировали неконъюгированные аски, которые впоследствии давали споровое потомство, обеспечивая диссоциацию культуры, приводящую к возникновению гетерогенности [6]. Для блокирования по-

лового процесса в течение 2-х недельного инкубирования на чашках Петри, а также длительного (до месяца) хранения, диплоиды *P. tannophilus* выращивали при высокой концентрации источника углерода и дрожжевого экстракта, в сочетании с пептоном в низкой концентрации [6] (среда № 2 табл.).

Минимальные синтетические и селективные среды необходимы для гибридизации мутантных штаммов и анализа спорового потомства гибридных культур. Состав таких сред должен обеспечивать рост дрожжевых клеток в присутствии соответствующих ростовых факторов, сходный с ростом на полных обогащенных средах. Обычно этого достигают заменой пептона и дрожжевого экстракта на комплекс витаминов и минеральных солей, включающий тиамин, биотин, KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и MgSO_4 [5]. Однако известно, что минимальную среду, пригодную для гомоталличных дрожжей, таких как *Zygowillipsis* sp., *Zygoabospora* sp., *Arthroascus* sp. и *Pishia* sp. необходимо дополнительно обогащать рядом

питательных компонентов [3]. Этот подход был использован нами при разработке минимальной среды для *P. tannophilus*, которая содержит пантотенат кальция, инозит, фолиевую, никотиновую и парааминобензойную кислоты, пиридоксин гидрохлорид, рибофлавин, тиамин гидрохлорид, борную кислоту, CuSO_4 , KJ , FeCl_3 , MnSO_4 , NaMoO_4 , ZnSO_4 (среда № 3, табл.).

Среды для индукции полового процесса и споруляции. Согласно особенностям жизненного цикла, вид *P. tannophilus* характеризуется отсутствием определенного типа спаривания клеток, и как следствие, – высокой частотой самодиплоидизации, в то время как частота копуляции в пересчете на клетку обычно не превышает $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ [2,8]. Скрещивание на бедных, прежде всего по источнику углерода, средах повышает копуляционную активность гомоталлических дрожжей [3]. Ранее нами установлено, что легко усваиваемые клеткой формы азота и серы (в виде амино- и тио- групп) являются одними из основных регуляторных факторов полового процесса у *P. tannophilus* [6]. Дефицит этих компонентов, создаваемый удалением пептона и заменой агар-агара на агарозу, индуцировал скрещивание гаплоидных мутантов дрожжей с частотами появления прототрофных гибридов $5 \cdot 10^{-6}$ – $2 \cdot 10^{-7}$ на клетку (среда № 4, табл.). В значительной мере сложность анализа *P. tannophilus* обусловлена плохой споруляцией как природных, так и выделенных в лаборатории штаммов [7]. Ранее мы установили, что введение $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и обогащение среды комплексом витаминов и микроэлементов (среда № 5, табл.) усиливало созревание неконъюгированных аскоспор дрожжей [6].

Заключение. Экспериментальные исследования показали, что для поддержания вегетативного роста, индукции полового процесса и спорообразования у *P. tannophilus* необходимы особые условия, связанные с подбором концентраций источника углерода, изменением содержания азота и серы в исходной среде и введени-

ем дополнительных витаминов и микроэлементов. Результатом этого стали специальные плотные среды, пригодные для широкого спектра экспериментов, направленных на конструирование штаммов – продуцентов ксилита.

Список литературы

1. Болотникова О.И. Синтез ксилита и этанола мутантами ксилозоассимилирующих дрожжей *Pachysolen tannophilus*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 1999. – 20 с.
2. Морфологическая гетерогенность и особенности жизненного цикла дрожжей *Pachysolen tannophilus* /Е.Н. Яблочкова, М.В. Шабалина, Т.Е. Огородникова, Н.П. Михайлова, О.И. Шаповалов //Микробиология. – 1994. – Т. 63, вып. 6. – С. 1058–1063.
3. Наумов Г.И., Кондратьева В.И., Наумова Е.С. Методы гибридизации гомоталлических дрожжей диплонт и гаплонт //Биотехнология. – 1986. – № 6. – С. 33–36.
4. Особенности ферментации D-ксилозы и D-глюкозы ксилозоассимилирующими дрожжами. /Е.Н. Яблочкова, О.И. Болотникова, Н.П. Михайлова, Н.Н. Немова, А.И. Гинак //Прикладная биохим. и микробиол. – 2003. – Т. 39., № 3. – С. 302–306.
5. Сборник методик по генетике дрожжей-сахаромисцетов /И.А. Захаров, С.А. Кожин, Е.И. Кожина, И.В. Федорова. – Л.: Наука, 1984. – 144 с.
6. Условия дифференциации и стабилизации фаз жизненного цикла дрожжей *Pachysolen tannophilus*. /О.И. Болотникова, Н.П. Михайлова, М.В. Шабалина, Е.Н. Бодунова, А.И. Гинак. //Микробиология – 2005. – Т 74, № 4. – С. 483–488.
7. James A.P., Zahab D.M. A genetic system for *Pachysolen tannophilus*, a pentose-fermenting yeast //J. Gen. Microb. – 1982. – Vol. 128. – P. 2297–2301.
8. Kreger-van Rij N.J. W. The yeast: a taxonomic study. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1984. – 1082 p.

Summary

The special compact mediums for selection of xyli-tol -production yeast strains Pachysolen tannophilus, which provide for vegetative growth and conservation yeast cultures, as well as for genetic analysis were pick up.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА В КАЧЕСТВЕ РЕОКОРРЕКТОРА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ТОКСИКОЗАХ

Т.К. Чудакова, А.В. Романовская

Саратовский государственный медицинский университет

Проблема патогенетической терапии токсического синдрома не может считаться решенной. В патогенезе инфекционного токсикоза ведущую роль играют волемиические нарушения, с развитием глубоких расстройств всех видов обмена веществ, в результате которых во внеклеточном пространстве и в сосудистом русле

происходит накопление промежуточных продуктов неполного обмена, обладающих токсическими свойствами. Острые экзо- и эндотоксикозы сопровождаются выраженными изменениями ряда показателей гомеостаза, в том числе гемореологических и гемодинамических, приводящих к снижению перфузии ткани и

развития гипоксии, ацидоза, накопление продуктов перекисного окисления липидов, развитие полиорганной недостаточности при неадекватной детоксикационной терапии [1, 2, 3]. Выраженные гемореологические изменения создают угрозу для жизни больного [2].

Поиск новых препаратов, обладающих комплексным действием, для коррекции токсического синдрома и гемореологических нарушений, а также оценка эффективности препаратов, используемых для инфузионной терапии при инфекционном токсикозе, является актуальным для врачей.

В последние годы появилось много работ о положительном влиянии реамберина при самых разнообразных нозологических формах и состояниях, что и явилось основанием для его использования при инфекционных токсикозах у больных тяжелой формой острых кишечных инфекций и у родильниц с послеродовым эндометритом [1, 3, 4].

Цель исследования – совершенствование методов инфузионной терапии инфекционных токсикозов путем изучения клинико-лабораторных показателей токсикоза и гемореологических параметров у больных тяжелой формой острых кишечных инфекций и послеродового эндометрита.

Методы исследования. Реологические параметры крови исследовались методом вискозиметрии на аппарате АКР-2 (метод Парфенова А.С. и др., 1994) с измерением вязкости плазмы при скорости сдвига 100 1/с, вязкости крови при скоростях сдвига 200, 100, 20 1/с и фиксированном гематокрите 40%, с подсчетом индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Метод агрегации тромбоцитов на лазерном анализаторе фирмы «Биола» с компьютерным обеспечением. В качестве индуктора агрегации используется АДФ, ристомицин фирмы «Ренам». Фибриноген определяли по методу Рутберг Р.А. (1961). Нами проводилось исследование Д-димера, как маркера тромботического процесса. Из лабораторных показателей токсикоза изучали: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), уровень молекул средней массы крови (МСМ) по Н.И. Габриэлян (1984г.), С-реактивный белок методом латекс-агглютинации, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

Исследования проводились в динамике – в 1 день пребывания и на 5 – 6 день после проведенного лечения.

Объект исследования: 52 родильницы с тяжелой формой послеродового эндометрита, находившиеся на лечении в палате интенсивной терапии 1-ой городской орден «Знака Почета» клинической больницы им. Ю.Я. Гордеева г. Саратова и 45 детей с тяжелой формой острых кишечных инфекций (ОКИ) с токсикозом

2 степени в возрасте от 3 месяцев до 7 лет, находившихся на лечении в ММУ «1 Детская инфекционная клиническая больница» г. Саратова.

С целью изучения эффективности реамберина в лечении больных тяжелой формой послеродового эндометрита проведен сравнительный анализ в двух группах: в основной группе (34 человека) больные получали в программе инфузионной терапии реамберин, группу сравнения (18 человек) составили пациенты, которым проводилась терапия в соответствии с общепринятыми стандартами без реамберина.

Для изучения эффективности реамберина в лечении детей с тяжелой формой ОКИ проведен сравнительный анализ в двух группах: в основной группе (20 человек), больные получали в программе инфузионной терапии «Реамберин 1,5% для инфузий», группу сравнения (25 человек) составили пациенты, которым проводилась терапия глюкозо-солевыми растворами без реамберина.

Все группы были репрезентативны по возрасту, полу, структуре и тяжести заболевания, получали традиционную патогенетическую и симптоматическую терапию.

В основной группе в качестве дезинтоксикационного и регидратационного раствора, наряду с традиционной терапией глюкозо-солевыми растворами применяли «Реамберин 1,5% для инфузий» у детей в дозе 10 мл/кг, у родильниц с послеродовым эндометритом – 400 мл в/в капельно. В группе сравнения использовали традиционные глюкозо-солевые растворы. Длительность инфузионной терапии составляла 2–5 дней.

Все больным, получавшим реамберин, а также пациентам группы сравнения, назначали лечение соответственно форме болезни, тяжести состояния, по существующим приказам МЗ и методическим рекомендациям, стандартам.

Результаты исследования. Для оценки влияния реамберина на клинические показатели, течение заболевания у больных проведен анализ сроков тяжелого, среднетяжелого состояния, гемодинамических нарушений, длительность вялости, гипертермии.

При включении реамберина в комплекс терапевтических мероприятий у больных тяжелой формой послеродового эндометрита на 1 сутки сокращалась длительность тяжелого состояния, быстрее восстанавливались гемодинамические нарушения, снижалась температура, исчезала вялость (табл. 1). Как видно из таблицы 1 по всем перечисленным параметрам различия между группами достоверны, только длительность среднетяжелого состояния не имела достоверных отличий в двух группах ($p > 0,05$).

При применении реамберина в инфузионной терапии детям с тяжелой формой острых кишечных инфекций с токсикозом 2 степени установлено, что в основной группе под влиянием

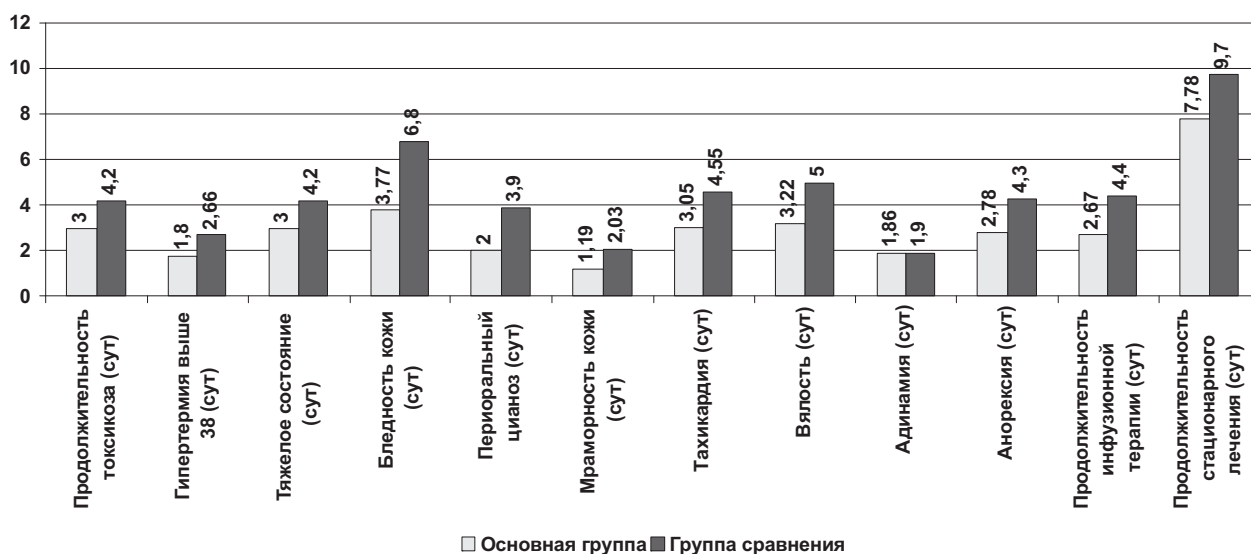


Рис. 1. Сравнительная динамика длительности основных клинических симптомов у больных ОКИ с токсикозом 2 степени в двух группах с различными методами терапии.

Таблица 1

Сравнительная динамика клинических показателей у больных послеродовым эндометритом в двух группах с различными методами лечения (М+м)

Показатели (в днях)	Основная группа n = 34	Группа сравнения n = 18
Длительность тяжелого состояния	2,22 ± 0,25*	3,85 ± 0,08*
- средне-тяжелого состояния	3,58 ± 0,08	3,65 ± 0,05
Вялость	2,58 ± 0,08*	3,08 ± 0,08*
Гипертермия	1,08 ± 0,15*	2,05 ± 0,05*
Гемодинамические нарушения	1,34 ± 0,04*	1,85 ± 0,05*

Примечание. $p < 0,05$, в сравниваемых показателях

ем реамберина на 1,2 суток сокращалась длительность токсикоза ($p < 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение продолжительности тяжелого состояния ($p < 0,05$), гипертермии ($p < 0,05$), вялости ($p < 0,05$), анорексии ($p < 0,05$), по сравнению с больными группы сравнения (рис. 1). В основной группе под влиянием реамберина быстрее купировались гемодинамические нарушения ($p < 0,05$). Применение реамберина способствовало уменьшению

длительности проведения инфузионной терапии на 1,73 дня ($p < 0,05$) и сокращению срока нахождения в стационаре детей с тяжелой формой ОКИ на 1,92 дня ($p < 0,05$).

Одновременно с клиническими симптомами на 5–6 день лечения, уменьшались лабораторные показатели токсикоза. Как видно из табл. 2, в этот период болезни, у больных основной группы с тяжелой формой послеродового эндометрита уровни МСМ крови, С-реактивного

Таблица 2

Сравнительная динамика лабораторных показателей эндогенной интоксикации у больных с послеродовым эндометритом в двух группах с различными методами терапии (М ± м).

Показатели	При поступлении		На фоне лечения	
	Основная группа (n = 34)	Группа сравнения (n = 18)	Основная группа (n = 34)	Группа сравнения (n = 18)
МСМ крови (опт. Ед.)	*0,52 ± 0,02	*0,53 ± 0,04*	0,26 ± 0,02	*0,34 ± 0,02*
С-реак. Белок	*12,02 ± 0,05	*12,42 ± 0,02*	*0,19 ± 0,01	*0,26 ± 0,02*
ЛИИ (усл. ед.)	*2,28 ± 0,08	*2,22 ± 1,02*	1,61 ± 1,01	2,01 ± 1,16*
ЦИК (опт. ед.)	*76,51 ± 3,12	*77,11 ± 3,42*	*71,23 ± 2,65	*78,89 ± 3,28*

Примечание. Обозначения: n – число наблюдений, достоверность различий: * – $p < 0,05$; справа – при сравнении между группами, слева – с контролем.

Таблица 3

Динамика показателей реологических параметров крови
у рожениц с тяжелой формой послеродового эндометрита на фоне инфузионной терапии

Показатели	Основная группа (n = 34)		Группа сравнения (n = 18)		Норма
	При поступлении	На 5–6 день лечения	При поступлении	На 5–6 день лечения	
Вязкость плазмы (мПа)	*9,46 ± 0,12	5,38 ± 0,14*	*9,61 ± 0,14	*6,36 ± 0,12*	1,21 ± 0,03
Вязкость крови при 20 1/с (мПас)	*4,71 ± 0,08	4,13 ± 0,08	*4,75 ± 0,12	4,22 ± 0,12	5,04 ± 0,14
Вязкость крови при 100 1/с (мПас)	*4,94 ± 0,04	3,84 ± 0,11	*4,92 ± 0,08	3,98 ± 0,25	4,01 ± 0,15
Вязкость крови при 200 1/с (мПас)	*1,92 ± 0,04	1,24 ± 0,04*	*1,96 ± 0,04	*1,34 ± 0,04*	3,78 ± 0,09
ИАЭ (усл. ед.)	*2,01 ± 0,04	1,3 ± 0,04*	*2,02 ± 0,04	*1,51 ± 0,06*	1,26 ± 0,04
ИДЭ (усл. ед.)	*0,95 ± 0,02	1,08 ± 0,02*	*0,97 ± 0,02	*1,01 ± 0,02*	1,08 ± 0,02
Фибриноген (мг/л)	*8,56 ± 0,35	3,24 ± 0,18*	*8,94 ± 0,45	*3,98 ± 0,25*	3,08 ± 0,15

Примечание. Достоверность отличий: $-p < 0,05$; справа – при сравнении между группами, слева – с контролем.

белка, ЦИК и ЛИИ были достоверно ниже показателей группы сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, достоверное снижение уровня МСМ крови, С-реактивного белка, ЦИК и ЛИИ после проведения курса инфузионной терапии свидетельствовало о существенном детоксикационном действии реамберина.

Для оценки эффективности реамберина проводился анализ результатов исследования реологических параметров крови, функционального состояния тромбоцитов при поступле-

нии, на 5–6 день лечения после окончания курса реамберина и перед выпиской из стационара.

При поступлении больных в стационар существенных различий по всем исследованным показателям вискозиметрии, агрегационной способности тромбоцитов между двумя группами не выявлено (табл. 3, 4, 5).

При проведении реометрии крови в острый период во всех группах у больных выявлен синдром высокой вязкости крови, характеризующийся повышением вязкости крови при малых

Таблица 4

Сравнительная динамика показателей реологических параметров крови у больных тяжелой формой острой кишечной инфекции с токсикозом 2 степени на фоне инфузионной терапии в двух группах с различными методами терапии ($M \pm m$).

Показатели	Основная группа (n = 20)		Группа сравнения (n = 25)		Контроль
	При поступлении	На 5–6 день лечения	При поступлении	На 5–6 день лечения	
Вязкость плазмы, мПа	*1,71 ± 0,03	1,21 ± 0,01*	*1,70 ± 0,03	*1,29 ± 0,01*	1,21 ± 0,02
Вязкость крови при 20 1/с, мПас	*8,24 ± 0,37	5,14 ± 0,05*	*8,29 ± 0,66	*5,72 ± 0,11*	5,04 ± 0,11
Вязкость крови при 100 1/с, мПас	*4,34 ± 0,01	4,01 ± 0,03	*4,31 ± 0,01	4,01 ± 0,01	4,01 ± 0,13
Вязкость крови при 200 1/с, мПас	*4,23 ± 0,11	3,72 ± 0,03*	*4,21 ± 0,03	3,88 ± 0,01*	3,78 ± 0,09
ИАЭ, усл. ед.	*1,90 ± 0,05	1,28 ± 0,01*	*1,92 ± 0,09	*1,43 ± 0,03*	1,27 ± 0,04
ИДЭ, усл. ед.	*1,026 ± 0,002	1,078 ± 0,006*	*1,024 ± 0,002	*1,034 ± 0,002*	1,060 ± 0,010
Фибриноген, мг/л	*4,29 ± 0,20	2,06 ± 0,47	*4,19 ± 0,17	2,19 ± 0,90	3,09 ± 0,17
Эффективность доставки кислорода, усл. ед.	*8,87 ± 0,16	9,91 ± 0,13*	*8,82 ± 0,16	*9,26 ± 0,08*	9,58 ± 0,04

Примечание. Обозначения: n – число наблюдений, достоверность различий: * $-p < 0,05$; справа – при сравнении между группами, слева – с контролем.

Таблица 5

Сравнительная динамика показателей морфо-функционального состояния тромбоцитов у больных тяжелой формой послеродового эндометрита в группах с различными методами терапии (M ± m)

Показатели	Основная группа (n = 34)		Группа сравнения (n = 18)	
	При поступлении	На 5–6 день лечения	При поступлении	На 5–6 день лечения
Количество тромбоцитов (10^9 /л)	*152,24 ± 8,45	218,6 ± 16,85*	*146,42 ± 6,24	*190,35 ± 6,65*
Средний объем тромбоцитов (мкм ³)	*8,39 ± 0,14	7,98 ± 0,05*	*8,45 ± 0,16	*8,14 ± 0,05*
Содер. «больших» тромбоцитов	*6,1 ± 0,45	0,89 ± 0,05	*5,25 ± 0,65	*0,98 ± 0,04
Степень агрегации (%)	*33,98 ± 0,45	24,76 ± 0,45*	*34,42 ± 0,48	*28,14 ± 0,64*
Начальная скорость агрегации (усл. ед.)	*1,14 ± 0,02	0,34 ± 0,08**	*1,16 ± 0,02	*0,86 ± 0,12*
Макс. скорость агрегации (усл. ед.)	*1,73 ± 0,02	0,98 ± 0,02*	*1,78 ± 0,05	*1,14 ± 0,04*
Время агрегации (мин.)	*5,14 ± 0,14	3,28 ± 0,05*	*5,22 ± 0,22	*3,71 ± 0,06*
Степень дезагрегации (%)	*16,58 ± 0,42	20,45 ± 0,65*	*17,14 ± 0,45	20,02 ± 0,35*
Д-димер	*1,4 ± 0,05	0,4 ± 0,06*	*1,6 ± 0,05	*0,6 ± 0,09*

Примечание. Обозначения: n – число наблюдений, достоверность различий: * – $p < 0,05$; справа – при сравнении между группами, слева – с контролем.

и больших скоростях сдвига, увеличением вязкости плазмы (табл. 3, 4). Изменялась реология самого эритроцита за счет повышенной агрегационной способности, соответственно увеличивался ИАЭ, а также эритроциты становились более жесткими, нарушалась их деформируемость, значительно снижался ИДЭ (табл. 3, 4). Синдром высокой вязкости крови сочетался с гиперфибриногенемией, в три раза превышающей нормальные значения (табл. 3). У больных значительно снижалась эффективность доставки кислорода к тканям ($p < 0,05$; табл. 4), что привело к нарушениям транскapиллярного обмена, тканевой гипоксии.

При повторном обследовании на 5–6 день у больных основной группы полностью восстанавливались все показатели вязкости крови и плазмы, нормализовалась способность эритроцитов к агрегации и деформируемости ($p > 0,05$; табл. 3, 4).

У пациентов группы сравнения наблюдалась нормализация вязкости крови при больших скоростях сдвига 200 и 100 1/с ($p > 0,05$), при сохраняющейся повышенной вязкости при малых скоростях сдвига, т. е. на уровне микроциркуляторного русла ($p < 0,05$; табл. 3, 4).

В группе сравнения вязкость плазмы не достигла контрольного уровня ($p < 0,05$; табл. 3). У больных группы сравнения также регистрировалась повышенная агрегационная способность форменных элементов крови, и в крови циркулировали плотные недеформируемые эритроциты – ИАЭ оставался высоким ($p < 0,05$), а ИДЭ сниженным ($p < 0,05$) (табл. 3, 4).

Таким образом, реамберин снижает вязкость плазмы и при синдроме высокой вязкости крови уменьшает вязкость крови за счет улучшения агрегационной и деформируемой способ-

ности эритроцитов и снижения в крови фибриногена.

Важнейшим результатом использования реамберина в комплексе терапевтических мероприятий при тяжелых формах ОКИ с токсикозом 2 степени явилось повышение эффективности доставки кислорода кровью ($p < 0,05$; табл. 4).

При исследовании морфо-функционального состояния тромбоцитов в острый период болезни в двух группах больных выявлено снижение общего количества тромбоцитов, изменение их формы и объема, при этом с повышенной способностью к агрегации и удлинением всех скоростных параметров агрегатограммы. Как видно из таблицы 5, при поступлении достоверных отличий между группами сравнения не было.

Под влиянием курса реамберина все показатели морфо-функционального состояния тромбоцитов нормализовались: исчезала тромбоцитопения, восстанавливалась морфология кровяных пластинок, нормализовался уровень Д-димера, не отличались от контрольных значений показатели агрегатограммы (табл. 5). У больных группы сравнения этот процесс затягивался до выписки из стационара.

Включение реамберина в программу инфузионной терапии у больных с инфекционным токсикозом в острый период болезни позволило облегчить течение болезни, уменьшить как клинические, так и лабораторные проявления токсикоза, быстрее восстановить гемореологические параметры, предотвратить претромботический риск.

Проведен анализ экономической эффективности применения реамберина в инфузионной терапии больных с тяжелой формой послеродового эндометрита. Достоверность изменения

среднего срока пребывания в основной группе по сравнению с контрольной оценивалась с помощью критерия достоверности различия средних и относительных величин Стьюдента. Коэффициент экономической эффективности рассчитывался как соотношение снижения затрат на стационарное лечение вследствие сокращения сроков пребывания на сумму удорожания медикаментозного лечения [5].

При анализе экономической эффективности применения реамберина в инфузионной терапии установлено, что у пациентов основной группы с тяжелой формой послеродового эндометрита средний срок пребывания в палате интенсивной терапии составлял $3,2 \pm 0,08$, а у пациентов контрольной группы, находящихся в аналогичных условиях – $4,1 \pm 0,19$. Расчет критерия Стьюдента ($t = 4,37$) подтвердил достоверное снижение средней длительности пребывания в палате реанимационного отделения больных основной группы, по сравнению с контрольной с вероятностью безошибочного прогноза 99% [5].

Стоимость медикаментов на курс лечения в основной группе составила 321 рубль, в контрольной группе – 110 рублей. Общий объем дополнительных затрат на лечение больных опытной группы составил 7714 рублей [$34 \times (321 - 110)$]. Общий объем экономии ресурсов оценивался исходя из стоимости койко-дня пребывания в реанимационном отделении (929 рублей по данным на 1.01.2005) и составил 28427,4 рубля [$0,9 \times 29 \times 34$]. Коэффициент экономической эффективности составил 3,68.

Таким образом, включение реамберина в программу инфузионной терапии имеет экономический эффект – на каждый рубль дополнительных затрат получено 3,68 рубля условного дохода.

Выводы

1. Использование реамберина при тяжелых формах послеродового эндометрита и острых кишечных инфекций приводит к нормализации клинических и лабораторных показателей токсикоза, что свидетельствует о детоксикационном действии реамберина.

2. Включение реамберина в программу инфузионной терапии позволило добиться быстрой

нормализации реологических параметров: снижения вязкости крови и плазмы у больных с инфекционным токсикозом. Реамберин можно использовать в качестве реокорректора в инфузионной терапии синдрома высокой вязкости крови при различных патологических состояниях [6].

3. Препарат «Реамберина 1,5% для инфузий» обладает: дезинтоксикационным действием и улучшает реологические свойства крови, что позволяет избежать назначения нескольких препаратов и уменьшить стоимость лечения.

Список литературы

1. Гребенников В.И., Лазарев В.В., Лекманов А.У. и др. Интенсивная терапия в педиатрии. /Под ред. В.А. Михельсона.– М.: ГЕОТАР – МЕД, 2003, – С. – 368–373.
2. Макаров В.А., Горбунова Н.А. Гемостаз и реология крови. М., «Триада-фарм», 2003.– С. 84–97.
3. Романцов М.Г. Реамберин – инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике. /Сборник статей под ред. М.Г. Романцова.– ИТФФ «Полисан» СПб.– 2000 – С. 27–32.
4. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Ныrkova О.И. Эффективность использования препаратов Реамберин и Циклоферон в терапии кишечных инфекций у детей. /Методические рекомендации.– СПб., 2003.– С. 5–24.
5. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы – М., 2000.– С. 40–52.
6. Салов И.А., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В. Применение препарата «Реамберин – 1,5% для инфузий» в качестве средства снижения вязкости крови (плазмы) // «Изобретения полезные модели». Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. М., 2005.– № 35.

Summary

It was discovered by us for the first time that reamberinum possesses the reducing properties of plasma and bloody viscosity, may be used in the program of fluid therapy of high blood viscosity syndrome in various pathological states. One of the positive mechanism of reamberinus clinical performance was its positive impact on microcirculation and hemorheology, prevention of prethrombotic risk which allows us to consider this product as a means of pathogenetic therapy in acute period of infectious toxicosis.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВА БОЛЕЗНИ

А.А. Шульдяков, Е.Г. Гладилина, Е.П. Ляпина, О. Н. Мололкина, И.А. Бережнова

Саратовский государственный медицинский университет

Развитие патологического процесса при хроническом бруцеллезе (ХБ) характеризуется полиорганным поражением с вовлечением костно-суставной, сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной, эндокринной систем, половых желез, а также нарушениями в важнейших звеньях гомеостаза организма человека – иммунной системе, гемостазе, реологии, микроциркуляции и т. д. [1, 3, 4, 6] В настоящее время перекисное окисление липидов (ПОЛ) рассматривается, как один из универсальных механизмов патогенеза при инфекционных заболеваниях [2, 5, 7], а показатели, отражающие сдвиги в параметрах свободнорадикального окисления, наряду со средними молекулами (СМ), циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), свидетельствует о развивающемся эндотоксикозе. Цитокиновая система во многом определяет направление и характер развития инфекционного процесса вне зависимости от его происхождения [5]. Вместе с тем, комплексных исследований, позволяющих оценить клинико-лабораторные параллели и взаимосвязи нарушений баланса перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, цитокинового профиля, а также маркеров эндотоксикоза при различных формах ХБ не проводилось.

Целью работы было повышение качества диагностики бруцеллезной инфекции и прогнозирования течения болезни на основе комплексного исследования цитокинового профиля, системы липопероксидации, маркеров эндотоксикоза.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное исследование 60 пациентов с активной формой ХБ в возрасте от 30 до 50 лет с поражением опорно-двигательного аппарата и комбинированной формой бруцеллеза (опорно-двигательный аппарат и периферическая нервная система). Мужчин обследовано – 24 человека, женщин – 36. Из исследования исключались больные с другими формами бруцеллеза, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, диффузными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом.

При постановке диагноза «бруцеллез» учитывали данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, результаты специальных методов исследования (реакция Хеддельсона, реакция Райта, РПГА с бруцеллезным диа-

гностикомом, проба Бюрне). Форма бруцеллезной инфекции диагностировалась в соответствии с общеизвестными критериями и классификацией Н.Д. Ющука [6], при этом учитывались также результаты лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови и др.) и инструментальных методов обследования (рентгенография, ЭКГ, доплер-ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, ЭМГ и др.).

Для оценки показателей цитокинового статуса, ПОЛ, маркеров эндотоксикоза использовали кровь (сыворотку, плазму), забор которой осуществляли в утренние часы. Определение диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК) проводили по методу В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983). Малоновый диальдегид (МД) тестировался по методу М.С. Гончаренко, А.М. Латиновой (1985). Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) осуществляли по методу R. Fried (1975). КATALАЗУ (КАТ) крови определяли по методу Е.Е. Дубининой и соавт. (1988). Изучалась также концентрация витаминов Е (вит Е) в плазме крови (Черняускене Р.Ч. и соавт., 1984). Уровень IL-1 β , IL-4, TNF- α в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Содержание ЦИК определяли при помощи преципитации полиэтиленгликолем. Концентрацию средних молекул (СМ) оценивали по Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984).

Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу с больными ХБ, в которой исследовались биохимические и иммунологические показатели составили 15 здоровых лиц.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютера Pentium IV. Использовались пакеты программ для статистической обработки «Statgraphics 3,0» и «Microsoft Excel for Windows 4,0».

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ клинической картины у 60 больных активным ХБ позволил констатировать, что на современном этапе это заболевание сохраняет свои основные клинические признаки, которые позволяют диагностировать данную патологию и проводить дифференциальный диагноз.

При изучении системы липопероксидации у больных активным ХБ установлено статистичес-

Таблица 1

Параметры системы липопероксидации
у больных хроническим бруцеллезом в зависимости от формы заболевания ($M \pm m$)

	Контрольная группа (n = 15)	Хронический активный бруцеллез (n = 60)	
		Опорно-двигательный аппарат (n = 30)	Опорно-двигательный аппарат + нервная система (n = 30)
Диеновые конъюгаты, усл. ед.	5,98 ± 0,21	8,06 ± 0,36*	8,23 ± 0,36*
Триеновые конъюгаты, усл. ед.	0,75 ± 0,03	1,51 ± 0,07*	1,56 ± 0,07*
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	2,82 ± 0,12	5,53 ± 0,38*	5,55 ± 0,43*
Активность супероксиддисмутазы, усл. ед.	310,5 ± 20,48	190,6 ± 10,92*	184,6 ± 11,5*
Активность каталазы, МЕЧ10 ⁴ /мл	5,89 ± 0,31	3,54 ± 0,17*	3,36 ± 0,18*
Витамин Е, усл. ед.	5,39 ± 0,23	2,59 ± 0,16*	2,45 ± 0,16*

* Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля.

** Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении группы с поражением опорно-двигательного аппарата и опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

ки достоверное увеличение уровня ДК, ТК и МД и снижение активности СОД, КАТ и вит Е в сравнении с группой здоровых лиц (табл. 1). Корреляционный анализ позволил выявить статистически достоверные положительные корреляции между МД и ДК, МД и ТК, ДК и ТК, а также между СОД и КАТ, СОД и вит Е, вит Е и КАТ. При оценке взаимосвязей показателей свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантного потенциала выявлены обратные достоверные корреляции между различными параметрами. Сопоставление параметров липопероксидации у больных ХБ в зависимости от вовлечения в процесс нервной системы дало возможность констатировать отсутствие значимых отличий между группами (табл. 1), вместе с тем, практически все показатели у пациентов с комбинированной формой отличались от группы здоровых не-

сколько больше, чем при изолированном поражении опорно-двигательного аппарата.

Одним из ключевых факторов течения инфекционных заболеваний различной этиологической принадлежности является синдром эндотоксикоза [8]. При оценке показателей СМ и ЦИК у больных активным ХБ с поражением опорно-двигательного аппарата и комбинированной формой установлено, что они были существенно повышенными в сравнении с группой здоровых лиц, без достоверных отличий в зависимости от вовлечения в процесс нервной системы (табл. 2). Корреляционный анализ выявил прямые достоверные связи между маркерами синдрома эндотоксикоза (ЦИК и СМ), которые свидетельствовали об иммунопатологических и воспалительных процессах в организме больного с локомоторной и комбинирован-

Таблица 2

Маркеры эндотоксикоза и показатели цитокинового статуса
у больных хроническим бруцеллезом в зависимости от формы заболевания ($M \pm m$)

	Контрольная группа (n = 15)	Хронический активный бруцеллез (n = 60)	
		Опорно-двигательный аппарат (n = 30)	Опорно-двигательный аппарат + нервная система (n = 30)
Средние молекулы, опт. Ед.	0,26 ± 0,01	0,49 ± 0,04*	0,51 ± 0,04*
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. Ед.	47,75 ± 2,68	108,75 ± 5,61*	112 ± 5,49*
IL-1 β , пг/мл	62,4 ± 11,2	215,6 ± 15,9*	224,1 ± 16,9*
TNF- α , пг/мл	51,3 ± 12,3	197,5 ± 18,5*	201,4 ± 17,4*
IL-4, пг/мл	73,1 ± 18,6	185,4 ± 15,3*	185,9 ± 12,1*

* Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля.

** Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении группы с поражением опорно-двигательного аппарата и опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

ной формой ХБ, протекающих с образованием иммунных комплексов и развитием эндогенной интоксикации. При оценке взаимосвязей между показателями ПОЛ (ДК, ТК и МД) и маркерами синдрома эндотоксикоза (ЦИК и СМ) у больных активным ХБ выявлены прямые существенные корреляции. В отношении параметров антиоксидантной защиты (СОД, КАТ и вит Е) корреляционные связи с маркерами эндотоксикоза были обратными и также значимыми.

Универсальным механизмом, характеризующим течение патологического процесса при бруцеллезе, является подъем в крови уровня провоспалительных цитокинов (табл. 2), при этом увеличение TNF- α достигало 3,9 раз в сравнении с группой здоровых, IL-1 β – около 3,5 раз с незначительными отклонениями в зависимости от наличия клинических признаков поражения нервной системы. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 был также достоверно увеличен (что носит, по всей видимости, компенсаторный характер), однако степень его повышения была несколько меньшей (в 2,5 раза), чем провоспалительных цитокинов (табл. 2). Корреляционный анализ параметров цитокинового профиля и показателей свободнорадикального окисления (ДК, ТК, МД) установил прямые существенные связи, в то время как с показателями антиоксидантной защиты (СОД, КАТ, вит Е) выявлены обратные корреляции. Также констатированы четкие прямые корреляции между маркерами эндотоксикоза (СМ, ЦИК) и активностью про- и противовоспалительных цитокинов.

Констатированные нами взаимосвязи и взаимовлияния основных параметров ключевых звеньев гомеостаза (ПОЛ, цитокиновая система, маркеры эндотоксикоза) у больных ХБ подтверждают общие закономерности формирования воспалительных реакций при инфекционных заболеваниях [5]. Отсутствие существенных различий по показателям липопероксидации, цитокинового статуса и маркерам эндогенной интоксикации у больных активным ХБ в зависимости от наличия клинических признаков поражения нервной системы свидетельствуют об общности патогенеза различных форм ХБ, а также более глубоких и интимных механизмах вовлечения в патологический процесс нервной системы, что требует дальнейших исследований.

Осуществленный регрессионный анализ с учетом показателей цитокинового профиля, ПОЛ, и синдрома эндогенной интоксикации у больных активным ХБ предоставил возможность создания модели прогнозирования развития рецидива заболевания, что имеет существенное значение для ведения пациента и коррекции терапии. Созданная модель была апробирована на контрольных выборках больных и вероятность правильных прогнозов составила 80%, что вполне допустимо в медицине.

Выводы:

1. Патогенез хронического бруцеллеза имеет сложный и многокомпонентный характер, значительную роль в нем играют нарушения в ключевых звеньях гомеостаза организма человека (система липопероксидации, цитокиновый профиль), что обуславливает формирование синдрома эндогенной интоксикации, степень выраженности которого коррелирует с воспалительными реакциями и дисбалансом между свободнорадикальным окислением липидов и антиоксидантной защитой.

2. Параметры цитокинового статуса, системы липопероксидации и синдрома эндотоксикоза при хроническом бруцеллезе позволяют прогнозировать развитие рецидива заболевания, что имеет большое значение для коррекции терапевтической тактики.

Список литературы

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе. //Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции – «Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте» – Махачкала. – 2000. – С. 131–137.
2. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах //Успехи соврем. биол. – 1993. – Т. 113. – № 3. – С. 286–296.
3. Покровский В.И., Сулейманов А.К., Лебедев В.В., Желудков М.М. Иммунореабилитационное действие тимогексина при лечении больных хроническим бруцеллезом. //Терапевт. арх. – 1992. – № 11. – С. 22–28.
4. Титов В.В. Роль патофизиологических аспектов в совершенствовании дифференцированной терапии бруцеллеза. //Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции «Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте». – Махачкала. – 2000. – С. 98–104.
5. Чеснокова Н.П., Михайлов А.В. Воспаление. – Саратов: Изд-во Саратовского гос. мед. ун-та, 1999. – 165 с.
6. Ющук Н.Д. Лекции по инфекционным заболеваниям. – Т. 1 – М., ВУНМЦ – 1999. – С. 322–338.
7. Halliwell B., Gutteridge J.M. C, Blake D. Metal ions and oxygen radical reactions in human inflammatory joint disease //Phil. Trans. R. Soc. Lond. – 1985. – B. 311. – P. 659–651.

Summary

In order to improve the diagnostic quality and to prognose the course of chronic brucellosis there has been carried out a clinico-laboratory examination of 60 patients with various forms of brucellosis including complex investigation of lipid peroxidation indices, cytokine status, endogenic intoxication syndrome.

It has been established that impairments of lipoperoxidation processes, which markedness level obviously correlates with the development of endogenic intoxication syndrome and inflammation, play a significant role in chronic brucellosis. Indices of lipoperoxidation system, cytokine status and endotoxemic syndrome make it possible to objectivize the diagnostic process in chronic brucellosis and to prognose the development of the recurrence of the disease.

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ БОЛЕЗНИ И СОСТОЯНИЯ

ИММУНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ЦИТОФЛАВИНА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Д.Н. Коконова, А.А. Ляшенко

НИИ психического здоровья Томского научного центра СО РАМН

Проблема лечения и профилактики аддиктивных состояний становится все более значимой в связи с ростом числа больных алкоголизмом. В последнее время все больше увеличивается количество людей, употребляющих спиртные напитки и суррогатную продукцию. У лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдаются различные психологические, неврологические, соматовегетативные нарушения, связанные с хроническим поражением органов и систем в связи с длительным употреблением алкоголя [7]. Кроме того, подобные нарушения усугубляются, прежде всего, иммунодефицитом (несостоятельностью клеточного и гуморального звена иммунной системы).

Алкоголь и продукты его распада влияют на все органы и системы, среди которых на первом месте – нервная, эндокринная и иммунная. Существенная роль в развитии алкоголизма принадлежит нейромедиаторным системам, стимулирующим или подавляющим иммунитет [1, 2, 3, 6, 10]. У больных алкоголизмом выявлен вторичный иммунодефицит с выраженным аутоиммунным компонентом (угнетение Т-клеточного иммунитета, фагоцитоза, повышение концентрации Ig A и Ig G). Своеобразие иммунологических проявлений при алкоголизме обусловлено этапами формирования аддиктивных расстройств. На начальной стадии интоксикации психоактивные вещества, действуя как адаптогены, не приводят к стойким нарушениям иммунитета, изменения отдельных иммунологических параметров носят транзиторный характер. Стадия развития стойкого ал-

когольного или наркотического влечения (психической зависимости) сопровождается формированием выраженного иммунодефицита с дисфункцией Т-клеточного иммунитета и аутоиммунным компонентом. Стадия физической зависимости от психоактивных веществ характеризуется глубокими нарушениями психики, функционирования всех органов и систем, стойкой депрессией иммунной защиты, развитием нейроиммунопатологии [4, 5, 11]. Нарушения иммунитета под давлением алкоголя приводят к повышению чувствительности больных к инфекциям; в группу алкогольассоциированных заболеваний включают истощение, хронические заболевания легких, заболевания печени, желудочно-кишечного тракта, поражения центральной нервной системы. Иммунные нарушения при алкоголизме являются важным звеном патологического влечения к алкоголю и срыва ремиссий. Кроме того, нами показано, что в формировании аддиктивных расстройств большую роль играют сенсорные нарушения, причины которых кроются в патологии микроэлементного обмена и изменении порогов нейрофизиологического реагирования разного генеза. Обсессивно-компульсивные расстройства, являющиеся важнейшим элементом патогенеза алкоголизма, могут быть связаны со снижением чувствительности и угнетением аверсивных реакций по отношению к алкоголю. Немаловажной является также взаимосвязь сенсорных систем с системой иммунитета [8]. Вышесказанное касается, в первую очередь, вкуса и обоняния.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей иммунного статуса и физиологических параметров у больных алкоголизмом в процессе терапии цитофлавином.

Материал и методы исследования. В обследование было включено 22 пациента с алкогольной зависимостью, находящихся на стационарном лечении в отделении аддиктивных состояний ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН. Все пациенты были мужского пола в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст составил 44,9 года). Использовались следующие критерии отбора пациентов: пребывание в алкогольном абстинентном состоянии; добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст старше 60 лет; наличие эпилепсии, выраженных неврологических и соматических заболеваний, которые затрудняли бы оценку клинического состояния; отказ больного от участия в исследовании. Обследованные пациенты в состоянии абстинентного синдрома характеризовались полностью сформированным первичным патологическим влечением к алкоголю, утратой количественного контроля, а максимальная толерантность к алкоголю на момент обследования составляла от 0,5 до 1,0 л водки в сутки. Длительная алкоголизация привела не только к нарушениям в семейных отношениях (жалобы членов семьи на изменения поведения, потеря жизненного интереса), но и в работе (снижение профессиональных навыков, прогулы, конфликты с коллегами и частая смена работы). Длительность заболевания обследуемых пациентов составила от 5 до 25 лет.

Основными методами обследования были клинико-anamnestический, и иммунологический, кроме того, применяли капельную методику определения вкусовой чувствительности с использованием растворов поваренной соли, лимонной кислоты, глюкозы, сульфата магния и кофеина (соответственно, для тестирования порогов чувствительности к соленому, кислому, сладкому, горькому). Иммунофизиологическое обследование проводили до начала терапии (первые сутки госпитализации) и через 10 дней лечения. Анализировались параметры клеточного и гуморального иммунитета: уровень $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD95^+$ и $HLA-DR^+$ -лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител, изучали уровень иммунных комплексов, сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов M, G, A и фагоцитарную активность нейтрофилов, а также состояние периферической крови (общий анализ крови) [9]. Методом иммуноферментного анализа изучали уровень кортизола в сыворотке больных. Статистическую обработку проводили при помощи Statistica 6.0 с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение. На момент госпитализации картина клинических проявлений абстинентного синдрома у всех обследуемых имела однотипный характер. Со стороны поведения преобладали такие расстройства как внутренняя напряженность, тревога, ощущение «внутренней дрожи», депрессивная симптоматика и компульсивно-обсессивное влечение. Диссомния выражалась в нарушении засыпания, отсутствии чувства сна, кошмарных сновидениях (иногда с алкогольной тематикой), раннем пробуждении, прерывистом сне. Группа соматовегетативных нарушений была представлена симптомами алкогольной кардиомиопатии, умеренной артериальной гипертензии, аритмии или преимущественно тахикардии. Кроме этого, абстинентный синдром характеризовался симпатико-тоническим возбуждением: гиперемией верхней части туловища (преимущественно лица), тремором пальцев и кистей рук, отсутствием аппетита, тошнотой, рвотой, головной болью и тяжестью в голове, а также такими вегетативными расстройствами, как вялость, бледность, падение сосудистого тонуса и цианоз. Снижение физической и умственной работоспособности, памяти, наличие когнитивных и депрессивных расстройств, признаки стресса (проявляющиеся, в частности, повышением уровня кортизола) наблюдались у всех больных.

Лечение абстинентного синдрома начинали в первый день госпитализации. В зависимости от применяемой терапии больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям. Основную группу составили 12 пациентов, а группу сравнения 10 человек. Пациентам основной группы назначался цитофлавин внутривенно, капельно в объеме 20 мл на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида 2 раза в сутки. Препарат назначался в течение 5 дней. Пациенты группы сравнения получали традиционное лечение, которое включало в себя дегидратационные, седативные препараты, а также ноотропы, витамины и сенсibiliзирующую терапию.

Эффективность терапии оценивалась по уменьшению выраженности симптоматики абстиненции. В целом устранялось не менее 80% симптомов. Терапия считалась высокоэффективной, если наблюдалась редукция 96–100% симптоматики. Клинические наблюдения показали, что в процессе лечения цитофлавином наибольшая редукция отмечена со стороны астенических и поведенческих проявлений абстинентного состояния (табл. 1).

У всех больных, получавших цитофлавин, редуцирование астенических и поведенческих расстройств наблюдалось на 5–8 сутки. Больные отмечали улучшения самочувствия, настроения, исчезновение тремора кистей, тяжести в го-

Таблица 1

**Редукция астенических, поведенческих и диссомнических нарушений
в структуре абстинентного синдрома при терапии цитофлавином**

Симптомы проявления синдрома отмены	До терапии (% случаев)	После терапии (% редукции симптоматики)
Астения	83,3	80,0
Тахикардия	58,3	85,7
Цефалгия	25,0	100,0
Тяжесть в голове	75,0	100,0
Гипергидроз	41,0	100,0
Гиперемия кожи	58,3	85,7
Тошнота	25,0	100,0
Рвота	16,6	100,0
Тремор кистей	100,0	83,3
Тремор общий	50,0	100,0
Внутренняя напряженность	91,6	72,7
Внутренняя дрожь	91,6	100,0
Компульсивное влечение	75,0	89,0
Обсессивное влечение	16,6	100,0
Нарушение засыпания	50,0	100,0
Раннее пробуждение	83,3	100,0
Устрашающие сновидения	16,6	100,0
Алкогольная тематика сновидений	25,0	77,6
Отсутствие чувства сна	75,0	100,0

лове и головных болей. Кроме того, наблюдалось полное исчезновение гипергидроза, чувства тошноты, рвоты. Со стороны поведения отмечалась редукция ощущения «внутренней дрожи» и обсессивного влечения. Необходимо отметить, что происходило полное восстановление структуры и качества сна. В целом клиническая эффективность цитофлавина была сравнима с таковой у традиционной терапии, но протекала на фоне благоприятных иммунофизиологических процессов, что рассмотрено ниже.

*Динамика показателей иммунитета
в процессе терапии цитофлавином*

У пациентов основной группы абстинентный синдром сопровождался более выраженным угнетением клеточного звена иммунитета (рис. 1).

Тем не менее, в процессе лечения цитофлавином в этой группе наблюдалась отчетливая позитивная динамика показателей иммунитета (табл. 2). У больных, находящихся на лечении цитофлавином, было выявлено достоверное повышение количества лимфоцитов CD3⁺-фенотипа и CD8⁺-лимфоцитов. Этот процесс ассоциируется с динамикой уровня кортизола: в процессе терапии цитофлавином его уровень снижался, а в группе с традиционной терапией возрастал. Кроме того, в виде тенденции наблюдалось повышение хелперов/индукторов (CD4⁺) и натуральных киллеров (CD16⁺).

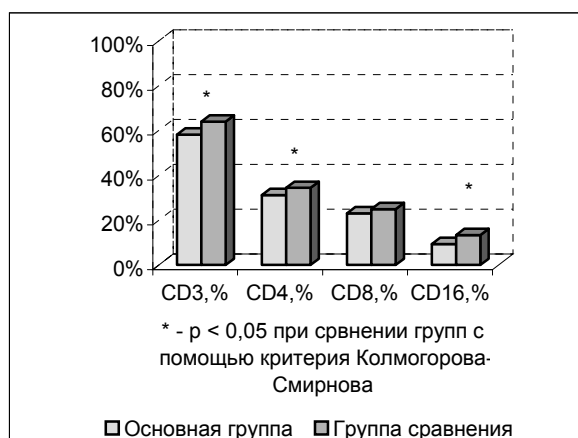


Рис. 1. Показатели иммунитета у больных алкоголизмом до лечения цитофлавином

В процессе традиционной терапии наблюдалось снижение уровня лимфоцитов CD3⁺-фенотипа, CD8⁺ и натуральных киллеров (CD16⁺-лимфоцитов) (рис. 2.). К благоприятным эффектам лечения цитофлавином можно отнести предотвращение выраженного повышения иммунных комплексов. Снижение уровня IgG и IgA наблюдалось в обеих группах больных, а уровень IgM возрастал, причем в группе с традиционной терапией более заметно.

На фоне терапии цитофлавином со стороны периферической крови наблюдалось снижение

Таблица 2

Динамика показателей иммунитета у больных алкоголизмом в процессе лечения цитофлавином

Показатели	До лечения	После лечения
CD3 ⁺ , %	58,16	65,40*
CD4 ⁺ , %	31,17	34,40
CD8 ⁺ , %	23,00	27,00*
CD16 ⁺ , %	9,33	11,30
Ig G, г/л	15,89	13,81
Фагоцитарный индекс, %	58,67	60,91
Кортизол, нмоль/л	528,00	471,20

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении групп с помощью критерия Вилкоксона.

Таблица 3

Показатели периферической крови и гуморального звена иммунитета после традиционной терапии и лечения цитофлавином (М)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СОЭ, мм/час	8,30	7,80	5,33	6,33
Эозинофилы, %	5,60	4,00	4,00	6,33
Ig M, г/л	1,33	1,54	1,06	1,55
Ig G, г/л	15,89	13,81	18,73	15,01
Ig A, г/л	2,45	2,24	2,81	1,79

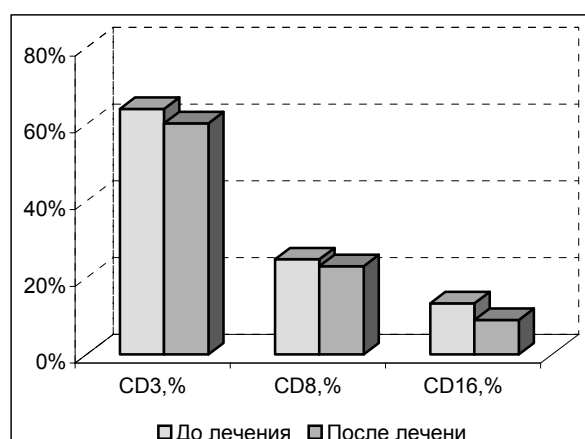


Рис. 2. Показатели клеточного звена иммунитета больных алкоголизмом при традиционной терапии

СОЭ и числа эозинофилов, тогда как в группе сравнения данные показатели имели тенденцию к увеличению (табл. 3). Анализ фагоцитарной активности нейтрофилов показал, что повышение фагоцитарного индекса происходит в обеих группах, но лечение цитофлавином предотвращает существенное снижение фагоцитарного числа, наблюдаемое в группе сравнения.

При дальнейшем анализе иммунокорригирующих свойств цитофлавина из общего числа больных основной группы были выделены пациенты с наилучшим клиническим результатом (высокоэффективным лечением). В этой группе параметры клеточного иммунитета достоверно повышаются по сравнению с иммунологической динамикой остальной группы пациентов, получающих цитофлавин (табл. 4).

Таблица 4

Иммунологические параметры в процессе лечения цитофлавином в зависимости от степени эффективности терапии (М)

Показатели	Высокоэффективная терапия		Эффективная терапия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD 3, %	56,75	67,33 *	61,00	62,50
CD 4, %	30,38	34,33 *	32,75	34,50
CD 8, %	22,50	27,33 *	24,00	26,50
CD 16, %	9,25	11,50	9,50	11,00

Примечание. * – $p < 0,05$, при сравнении высокоэффективной группы до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона.

Высокоэффективное лечение сопровождалось достоверным повышением уровня $CD3^+$ -лимфоцитов, хелперов/индукторов ($CD4^+$) и $CD8^+$ лимфоцитов (рис. 3).

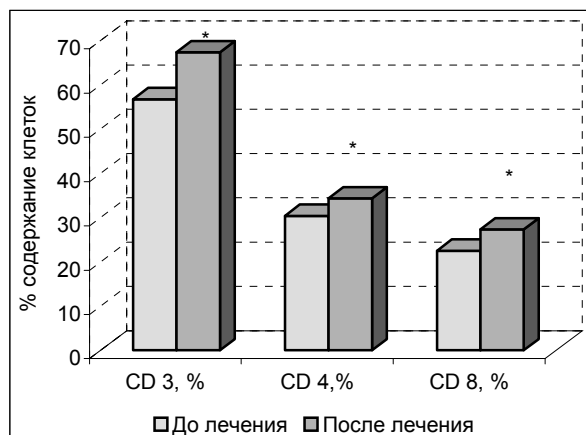


Рис. 3. Динамика иммунологических параметров в группе с высокой клинической эффективностью лечения цитофлавином

Примечание. * – $p < 0,05$, при сравнении групп с помощью критерия Вилкоксона.

Динамика физиологических параметров при лечении цитофлавином

При опросе у больных часто выявляли пристрастия к сильным зрительным, слуховым и вестибулярным раздражителям, что в целом свидетельствует о тенденции к повышению порогов чувствительности упомянутых сенсорных систем. Особый интерес вызывает своеобразие вкусовых и обонятельных пристрастий у больных алкоголизмом. Большинство пациентов предпочитают кисло-соленую (42%) и острую (50%) пищу. Кроме того, 83,3% больных алкоголизмом имели вкусовые нарушения в виде употребления сырых продуктов, меда и льда. Подобные нарушения наблюдались, как правило, в детском возрасте (до 10 лет) и имели эпизодический характер, но у некоторых пациентов и в настоящее время сохраняется тяга к употреблению сырых продуктов (мяса, мороженой рыбы). Половина опрошенных сообщает о приятности запаха бензина, резины и лакокрасочных веществ.

С помощью капельной методики мы оценили чувствительность к веществам с соленым, сладким, горьким и кислым вкусом. Изначально у больных в абстинентном состоянии наблюдается снижение чувствительности к соленому и горькому вкусу, чувствительность к сладкому и кислому не снижена. В процессе лечения цитофлавином вкусовая чувствительность больных претерпевает некоторые изменения. Чувствительность к сладкому не меняется, но несколько возрастает чувствительность к кислому (лимонная кислота) и горькому (сульфат магния и кофеин). В процессе лечения у больных появляется чувствительность к сравнительно низким концентрациям горьких веществ (0,8%

раствору сульфата магния и 0,05% раствору кофеина). Количество пациентов, способных ощутить горький вкус, возрастает к концу терапии более чем в 3 раза. Можно предположить, что восстановление чувствительности к горькому вкусу является свидетельством благоприятной нейрофизиологической динамики.

Таким образом, можно сказать, что терапия цитофлавином с высокой степенью достоверности оказывает положительный эффект на показатели клеточного звена иммунитета. Кроме того, необходимо отметить, что наиболее выраженный клинический эффект был у той категории лиц, которая имела отчетливую положительную иммунологическую динамику. Цитофлавин способен влиять на пороги вкусовой чувствительности, снижение которых может служить дополнительным, ранее не изученным, критерием эффективности терапии.

Список литературы

1. Алиев Н.А. Иммунопатология алкоголизма // Иммунология. – 1989. – № 1. – С. 7–11.
2. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я. Основные достижения в области наркологии, токсикологии, алкоголизма // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. С. 29–37.
3. Бохан Н.А., Мандель А.И., Ветлугина Т.П. Коморбидность и проблема клинической гетерогенности аддиктивных состояний: патофизиологические закономерности и возможности профилактики // Вопросы наркологии Казахстана. – 2001. – Т. 1. – № 2. – С. 75–80.
4. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Невидимова Т.И. Клиническая иммунология в психиатрии и наркологии. – Томск: МГП «Раско», 2001. – 91 с.
5. Гамалея Н.Б., Шостак О.А., Макарова Н.Е. и др. Влияние пирогенала на иммунный статус и патологическое влечение к алкоголю у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. – 2004. – № 3. – С. 47–56.
6. Евсеев В.А. Иммунологические парадоксы алкоголизма – перспективы иммунотерапии // Иммунология. – 1990. – № 2. – С. 4–8.
7. Иванец Н.Н. Современные проблемы наркологии // Вопросы наркологии. – 2002. – № 6. С. 2–7.
8. Невидимова Т.И. Пикализм, дефицит железа, аддикция (обзор) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2003. – № 4. – С. 57–62.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.И., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека при массовых иммунологических исследованиях // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–62.
10. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.А., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психонейроиммунология. – Томск: ООО «Изд-во «РАСКО», 2003. – 300 с.
11. Черенько В.Б. Состояние системы иммунитета у больных алкоголизмом с экзогенно-органическими поражениями головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1994. – 24 с.

Summary

Cytoflavin reduces the manifestations of withdrawal syndrome. The maximum clinical effect was associated with immunostimulation. Cytoflavin influences on gustatory sensitivity. It can cause increasing an aversive reaction on alcohol.

МЕТОДЫ АППАРАТНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Е.Г. Клочева, А.Г. Шиман, Г.И. Дьячук, Г.Д. Гунзенов, В.А. Егорова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний периферической нервной системы являются туннельные компрессионно-ишемические невропатии конечностей (ТКИН). Данная патология чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста, что приводит к временной, а в ряде случаев и к стойкой утрате трудоспособности [1, 5, 8]. В связи с этим необходимо совершенствование методов терапии данной патологии. В комплексном лечении больных ТКИН важная роль принадлежит методам физиотерапии [3, 4, 9, 10, 16].

В остром периоде заболевания необходимо обеспечить щадящий двигательный режим для конечности пациента на срок не менее 7 – 40 дней во избежание излишней травматизации тканей, находящихся в области пораженного туннеля. Для предупреждения развития контрактур и пролежней конечности с первых дней заболевания ей придают физиологичное положение.

Острый период заболевания

Лечение физическими факторами в остром периоде заболевания проводится с целью уменьшения и ликвидации болевого синдрома, получения дегидратационного эффекта, улучшения и нормализации проведения импульсов в пораженном нервно-мышечном приборе, улучшения микроциркуляции и трофики на уровне двигательного мотонейрона, восстановления двигательной функции мышц, профилактики возникновения рубцово-спаечных процессов [2, 15, 17].

Для оказания обезболивающего эффекта назначается чрескожная электронейростиму-

ляция (ЧЭНС). Этот метод позволяет избирательно активировать толстые миелинизированные чувствительные нервные волокна без сопутствующего раздражения двигательных. Процедуры проводятся аппаратами «Дельта-101», «ЭСМА-12» модель «Селена» (фирма «АЛКОМ-медика», Санкт-Петербург), а также зарубежными аппаратами «ENS 901», «ENS 911», «TENS 120Z», «TENS ELPHA 2000», «Phyaction 780».

Особенностью ЧЭНС является то, что этот метод позволяет добиться максимального лечебного эффекта при остром болевом синдроме с локальными болями. В хронической стадии патологического процесса, а также при распространенном болевом синдроме лечебная эффективность метода менее выражена, и результаты лечения могут быть невысокими. При отсутствии выраженного терапевтического эффекта после 3 – 4 процедур дальнейшее использование ЧЭНС нецелесообразно [14].

Патогенетически оправданно назначение УВЧ-терапии. Для лечения используются портативные и стационарные отечественные аппараты «УВЧ-30», «УВЧ-66», «Экран-1» или зарубежные аппараты «Cupapuls 670», «Cupapuls 970», «Thermatur-200». Один из электродов устанавливается непосредственно над зоной компрессии нерва, а второй – проксимально или дистально. Курс лечения – 10–12 процедур, проводимых ежедневно.

Для уменьшения выраженности болевого синдрома применяется инфракрасная лазеротерапия. Инфракрасное лазерное излучение

ближнего диапазона длин волн (0,8–1,2 мкм) проникает в ткани на глубину до 6–8 см и обладает выраженным обезболивающим, противовоспалительным и трофическим действием. Лечение проводится отечественными аппаратами низкоинтенсивного лазерного излучения, в частности, АЛ-010-02 «Профессионал» (фирма «АЛКОМ-медика», Санкт-Петербург), «Софтлазер-202», «Изель-2». Методика сегментарно-очаговая. Проводится последовательное облучение зоны компрессии нерва и соответствующей сегментарной области (C_5 – Th_2 или L_1 – L_5). Во время процедуры последовательно облучается от 4 до 6 полей при продолжительности воздействия 3–5 мин, на каждое. Общая продолжительность процедуры – 12–30 мин. Курс лечения состоит из 12–20 ежедневных процедур.

Комплексная сегментарно-очаговая методика лечения больных с повреждениями нервов верхних и нижних конечностей проводится инфракрасным и красным лазерным излучением (аппарат «ШАТЛ-комби», фирма «МЕДЛАЗ-Нева», Санкт-Петербург). При поражении нервов верхних конечностей инфракрасному лазерному облучению подвергают паравerteбральные зоны C_{4-7} (область, входящая в зону формирования плечевого сплетения C_4 – Th_{12}), а красному лазерному облучению – область, расположения пораженных нервных стволов. При повреждении нервов нижних конечностей инфракрасным лазером облучают паравerteбральную область Th_{11} – L_5 , а красным – пораженные нервные стволы. Курс лечения состоит из 20–30 процедур облучения. Однако такая курсовая доза является явно избыточной. Наш опыт показывает, что хорошие клинические результаты у 60–65% больных дают 12–15 ежедневных процедур облучения. Увеличение продолжительности курса облучений не приводит к росту лечебной эффективности.

Фотохромотерапия проводится с использованием аппарата «Спектор-ЛЦ-01». Лечебные воздействия осуществляются с целью улучшения микроциркуляции и трофики тканей на уровне двигательного мотонейрона, для стимуляции регенерации периферического нервного волокна, оказания противоотечного действия, восстановления двигательной функции мышц. Облучению подвергают шейно-грудные или поясничные паравerteбральные зоны, соответствующие области поражения, а также 2–5 периферических полей по ходу пораженного нерва [6].

В комплекс лечения больных компрессионно-ишемическими невропатиями конечностей включают магнитотерапию, которая может выполнять функцию базисного метода длительного воздействия. Наиболее эффективно применение ПемП и ИМП низкой частоты, гене-

рируемых аппаратами «Вектор-1», «Полюс-1», «Алимп-1». Магнитотерапию назначают в остром, подостром и хроническом периоде заболевания для уменьшения выраженности сосудистых расстройств, оказания обезболивающего, противоотечного и трофического действия [2, 12].

Методика магнитотерапии локально-сегментарная – на область компрессии нерва и соответствующую паравerteбральную зону. Аппараты «Полюс-1», «Вектор-1», «МАГ-30». На оба поля воздействуют одновременно или последовательно. Магнитное поле синусоидальное, режим непрерывный, а с середины курса – магнитное поле пульсирующее, режим прерывистый. Магнитная индукция – 28–35 мТл, продолжительность процедуры – 15–20 мин. На курс назначают 10–20 ежедневных или следующих через день процедур [2].

Для лечения больных компрессионно-ишемическими невропатиями конечностей используется разработанная нами методика лечения при помощи аппарата «Вектор-1». Основанием для разработки методики являлось то, что магнитное поле индукторов-соленоидов позволяет эффективно воздействовать на глубоко расположенные ткани (проникающее действие до 8 см). В результате клинико-электрофизиологических исследований устанавливался уровень повреждения нервов. Поврежденная конечность вводится в индуктор-соленоид с таким расчетом, чтобы магнитное поле воздействовало на зону компрессии нерва. Магнитное поле импульсное, с прямоугольной формой импульса, режим циклически чередующихся частот 100/10 Гц. Продолжительность процедуры – 15–30 мин. На курс лечения назначают 10–20 процедур, проводимых ежедневно [13].

Разработана комбинированная методика местного воздействия на область травмированных нервных стволов конечностей – ультрафонофорез гидрокортизона в чередовании через день с электрофорезом 1% раствора никотиновой кислоты. Компрессионно-ишемический механизм при туннельных синдромах приводит к развитию гипоксических нарушений в нервных стволах. Отмечаются нарушение микроциркуляции, напряжение кислорода в них, что усугубляется также развитием отека и нарушениями доставки кислорода и питательных веществ к нервам. Механизм действия никотиновой кислоты и компламина связан с устранением ангиогенной ишемии пораженных нервных стволов и усилением процессов фибринолиза. Терапевтический ультразвук и гидрокортизон, вводимый ультразвуком, обеспечивают выраженное улучшение местного кровообращения и микроциркуляции в зоне поражения, оказывают противовоспалительное и рассасывающее действие. Комбинированное воздействие проводится по местной методике на область компрес-

сии нерва. Для ультрафонофореза используется эмульсия гидрокортизона (суспензия гидрокортизона 5 г смешивается с ланолином и вазелином по 25 г) или 1% гидрокортизоновая мазь. Препарат наносится на кожу в области поврежденного туннеля, и после процедуры оставляется на теле больного. Для фонофореза используют портативные отечественные ультразвуковые аппараты «УЗТ-5», «УЗТ-101» или зарубежные – «Sonorips-590», «992»; «Pulson 330»; «Combi 410»: «Nemectrosan 100», «200». Методика контактная, лабильная. Область озвучивания – зона компрессии нерва. Курс лечения 10 процедур, проводимых через день. На следующий день проводится электрофорез никотиновой кислоты. Электрод площадью 100 см² фиксируют над областью компрессии нерва и присоединяют к катоду. Прокладку под ним смачивают 1% раствором никотиновой кислоты. Вторым электродом (анод) площадью 100 см² располагают сегментарно в соответствующей паравертебральной зоне. Курс лечения – 12–15 процедур, проводимых через день.

Подострый и хронический период заболевания

В подостром и хроническом периоде заболевания лечение больного физическими факторами проводят с целью нормализации местного кровообращения, трофической функции тканей и восстановления сократительной способности паретичных мышц.

Одним из патогенетических методов лечения является электростимуляция поврежденных нервов и паретичных мышц. Она назначается пациенту с учетом функционального состояния и степени повреждения периферического двигательного нейрона. Функциональное состояние пораженного нервно-мышечного прибора оценивается методами классической электродиагностики (КЭД), хронаксиметрии, кривой силы–длительности, электромиографии. Оценка функционального состояния пораженного нервно – мышечного прибора осуществляется с помощью аппаратов «MVO 410», «MVO 420».

Методика электростимуляции, вид и параметры возбуждающего тока зависят от степени повреждения периферического двигательного нейрона. Чаще используется однополюсная методика, при которой электрод малой площади (3–5 см²) располагается на электродвигательной точке пораженного нерва или мышцы. Перед проведением лечебных процедур определяют расположение двигательных точек и помещают их на кожу тушью или анилиновым карандашом для последующих процедур. Вторым электродом площадью 100–200 см² располагается паравертебрально в зоне соответствующих сегментов спинного мозга.

Для повышения эффективности лечения больных компрессионно-ишемическими невро-

патиями конечностей в последние годы разрабатываются **сочетанные методики физиотерапии**. При этом осуществляется одновременное воздействие на зону поражения двумя или более лечебными физическими факторами [11, 13].

Для нормализации трофики тканей, повышения сократительной способности мышц в подостром и хроническом периодах заболевания применяется электрофорез прозерина СМТ при помощи аппаратов серии «Амплипульс», «Endomed-982», «Combi 410». 2 электрода-анода площадью по 100 см², присоединенных раздвоенным токопроводом к положительному полюсу аппарата, располагают паравертебрально, соответственно в шейном и грудном отделах позвоночника (при туннельных невропатиях рук) или в нижнем грудном и поясничном отделах позвоночника (при туннельных невропатиях ног). На прокладки этих электродов наносят 0,1% раствор прозерина (по 0,5 мл). Вторым электродом (катод) площадью до 100–150 см² фиксируют на передних или задних поверхностях предплечья или голени (на передних поверхностях – при поражении мышц разгибательной группы, а на задних – при поражении мышц сгибательной группы). Режим СМТ выпрямленный, III (ПН) и IV (ПЧ) роды работы, частота модуляции назначается дифференцированно в диапазоне от 30 до 100 Гц в зависимости от степени повреждения нервно – мышечного аппарата, глубина модуляции 75–100%. Сила тока увеличивается до возникновения у пациента ощущения выраженной вибрации (8–20 мА). Продолжительность процедуры – 10–15 мин. Курс лечения – 12–15 процедур, проводимых ежедневно.

Для предотвращения образования рубцов, а также для рассасывания образовавшихся спаек рекомендуется проводить ультрафонофорез с раствором лидазы. Лидаза обладает антигиалуронидазным действием, вызывает деполимеризацию гиалуроновой кислоты. Фонофорез с использованием лидазы приводит к размягчению рубцово-измененных мягких тканей. Перед проведением процедуры одну или две ампулы лидазы по 64 ЕД разводят в 1–2 мл 1% раствора новокаина. Полученная смесь при помощи шприца наносится каплями на кожу в области рубцово-спаечных изменений и растирается шпателем. Для обеспечения контакта при передаче ультразвуковой энергии в ткани на кожу наносится небольшой слой вазелинового масла. На курс лечения назначается 10–15 процедур, проводимых ежедневно. Лечение проводится портативными ультразвуковыми аппаратами «УЗТ-5», «УЗТ-101»; «Sonorips 590, 992»; «Pulson 330», «Phyaction 790».

Комплексное лечение больных компрессионно-ишемическими невропатиями, проводимое с применением физических факторов, с уче-

том стадии патологического процесса и клинических показателей, способствует восстановлению нарушенных в результате заболевания функций конечностей.

Список литературы

1. Герман Д.Г., Скоромец А.А., Ирецкая М.В. Туннельные невропатии. – Кишинев: Штиинца, 1989. – 236 с.
2. Гунzenov Г.Д. Клинико-статистический анализ использования сложно-модулированного магнитного поля при лечении больных с туннельными компрессионно-ишемическими невропатиями конечностей // Человек и его здоровье – 2005: Сб. посв. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / Под ред. Акад. РАМН А.В. Шаброва, проф. В.Г. Маймулова. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2005. – 67 с.
3. Гурленя А.М., Багель Г.Е. Физиотерапия и курортология нервных болезней. – Минск: Беларусь, 1989. – 393 с.
4. Дзячук Г.И. Практикум по фармакологии, ч. I, ч. II. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2003.
5. Жулев Н.М., Осетров Б.А., Жулев С.Н., Лалаян Т.В. Невропатии. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 415 с.
6. Кирьянова В.В., Гузалов П.И., Комарова Л.А. Комплексное лечение компрессионно-ишемических невропатий с применением монохромного некогерентного светового излучения // Актуальные вопросы физиотерапии и курортологии: Матер. н.-практ. конф. – СПб., 2003. – 30–32 с.
7. Ключева Е.Г., Рутгайзер А.Л., Карлова Н.А. Использование препаратов тизанидин гидрохлорида и ипозоалин гидрохлорида в сочетании с физиотерапевтическим лечением при спондилогенном болевом синдроме поясничной локализации: Матер. III съезда нейрохирургов России. – СПб.: ВМедА, 2002. – 277–278 с.
8. Лобзин В.С., Рахимджанов А.Р., Жулев Н.М. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. – М.: Медицина, 1988. – 232 с.
9. Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии. – СПб.: ВМедА, 2003. – 224 с.
10. Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. – М.: Медицина, 1983. – 272 с.
11. Шиман А.Г., Гунzenov Г.Д., Егорова Е.В. Оценка эффективности применения сочетанных методов физиотерапии в лечении больных компрессионно-ишемическими невропатиями конечностей // Человек и его здоровье – 2005: Сб. посв. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / Под ред. акад. РАМН А.В. Шаброва, проф. В.Г. Маймулова. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2005. – 323 – 324 с.
12. Шиман А.Г., Ключева Е.Г., Гунzenov Г.Д., Ашурова С.Н., Егорова Е.В. Применение сочетанных методов физиотерапии в лечении больных компрессионно-ишемическими невропатиями конечностей // Клинические и организационные формы совершенствования комплексной реабилитации: Сб. науч. трудов. – СПб.: СПбГМА, 2005. – 110–111 с.
13. Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В. Физиотерапия заболеваний периферической нервной системы: Руководство для врачей. – СПб., 2001. – 337 с.
14. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия: Учебник. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – 512 с.
15. Shiman A.G., Tverdohlebov A.S., Pirogova S.V., Li I.V., Marchenkova M.I. Low intensive pulse electrotherapy. The main methods and strategies: Educational manual for students. – SPb: Saint-Petersburg state medical academy named after I.I. Mechnikov, 2005. – 134 p.
16. Cordes J.C. Physiotherapie Lehrbuch für Medizin-studenten. – Berlin: Volk und gesundheit, 1990. – 220 s.
17. Senn E. Elektrotherapie. – Stuttgart, New York: Georg Thime Verlag. 1990. – 292 s.

Summary

At complex treatment of patients with compressive ischemic neuropathy physiotherapeutic methods have the leader importance, which are necessary to prescribe taking into account the clinical picture of the disease, the phase, the stage and the severity of the pathologic process. In the scientific review the data concerning the use of recent, including developed by authors of the summary, modern methods and techniques of the influence with physical factors.

ПНЕВМОКОНИОЗ ИЛИ ПЫЛЕВОЙ БРОНХИТ?

А.В. Малащенко

ЦМСЧ № 122 Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

Достигнутые за последние годы успехи по внедрению на горнодобывающих предприятиях противопылевых мероприятий привели к значительному снижению запыленности рудничной атмосферы и, как следствие, к существенному снижению заболеваемости тяжелыми и быстро прогрессирующими формами пневмокониоза. До единичных случаев снизилось число с узелковыми формами силикоза. Практически перестали регистрироваться случаи с фиброзно-кавернозной формой силикотуберкулеза. Выявляемые в последнее время случаи силикоза представлены, в основном, сравнительно легкой и медленно текущей диффузно-склеротической его формой. В клинической картине заболевания стали преобладать симптомы хронического бронхита, эмфиземы и легочной недостаточности, при отсутствии характерных рентгенологических данных за узелковый кониотический процесс. В связи с этим, хронический бронхит у шахтеров было предложено рассматривать в качестве самостоятельной формы профессиональной пылевой патологии легких, независимой от пневмокониоза [1, 3–5]. Представление о необходимости четкого разграничения пневмокониоза и пылевого бронхита, как разных форм пылевой патологии легких, основывается на оценке пневмокониоза как первичного интерстициального фиброза легочной ткани в ответ на пылевое воздействие, тогда как в понятие пылевого бронхита вкладывается представление о преимущественном поражении бронхиального дерева, причем воздействие фиброгенной пыли предлагается рассматривать «лишь как дополнительный фактор в формировании пылевого бронхита» [4]. В основу данных

представлений были положены, главным образом, результаты клинико-функциональных, рентгенологических и эпидемиологических исследований. При этом, возникли реальные трудности в прижизненной дифференциальной диагностике между пылевым бронхитом и диффузно-склеротической формой силикоза, поскольку они характеризуются многими сходными клинико-функциональными и рентгенологическими проявлениями, а на ранней стадии их развития практически неразличимы.

Что касается патоморфологических представлений о взаимоотношении пылевого бронхита и силикоза в процессе формирования профессиональной патологии легких, то их явно недостаточно. Мы исходили из того, что любая нозологическая форма заболевания, в том числе и профессиональная, в первую очередь, должна иметь клинико-морфологическое обоснование, поскольку в основе любой болезни лежит ее анатомический субстрат.

Материалы и методики исследования. Патоморфологически исследованы органы дыхания от 326 шахтеров, работавших на разработке и освоении Уч-Кудукского осадочного месторождения урановой руды, за период горных работ с 1958 по 1993 г., в возрасте 19–66 лет, со стажем работы 1,5–26 лет, умерших от профессиональных, общесоматических заболеваний и различных насильственных причин.

У 128 шахтеров установлены развитые формы силикоза (узелковая – 22 случая, диффузно-склеротическая – 94 случая, смешанная – 12 случаев); у 29 горняков установлены разные формы силикотуберкулеза (очагово-инфиль-

тративная – 21 случай, фиброзно-кавернозная – 8 случаев) и у 169 шахтеров кониотические изменения в легких предшествовали развитию силикозу (начальные – 29 случаев, умеренные – 64 случая и выраженные – 76 случаев). Применялся широкий спектр гистологических и гистохимических окрасок легочной ткани.

Результаты исследований и их обсуждение. В группе из 29 практически здоровых шахтеров, со стажем работы 5 мес. – 5 лет, с накоплением в легких до 24–48 г кварцсодержащей пыли, с содержанием в золе из ткани легких 1,4–3,7% свободного диоксида кремния, в ответ на ингаляционное воздействие рудничной пыли патоморфологически отмечалось одновременное вовлечение в кониотический процесс бронхиального дерева и легочной паренхимы. В бронхах, преимущественно мелкого калибра, выявлялись признаки катарально-десквамативного бронхита и бронхиолита. Наиболее ранней реакцией легочной паренхимы на внедрение кварцсодержащей пыли было развитие десквамативного альвеолита с макрофагальной реакцией.

В группе из 63 шахтеров, со стажем работы 3–9 лет, с накоплением в легких 44–59 г кварцсодержащей рудничной пыли, с содержанием в золе из ткани легких 2,4–6,3% свободного диоксида кремния, при отсутствии у большинства из них (75,9%) клинико-рентгенологических признаков поражения легких, патоморфологически выявлялось дальнейшее нарастание кониотических изменений как в бронхиальном дереве, так и в легочной паренхиме, до стадии умеренно выраженных. Во многих мелких бронхах процесс достигал стадии катарально-склерозирующего бронхита или умеренного панбронхита; в крупных бронхах до стадии катарально-десквамативного бронхита. В запыленных участках легочной паренхимы, на почве инфильтративно-продуктивного кониотического процесса, развивался умеренный межуточный кониотический пневмосклероз.

В группе из 77 шахтеров, со стажем работы 6–16 лет, с накоплением в легких 53–68 г кварцсодержащей рудничной пыли, с содержанием в золе из ткани легких 4,4–9,3% свободного диоксида кремния, при наличии у 46,9% лиц симптомов хронического бронхита, эмфиземы и признаков легочной недостаточности, патоморфологически в легких были выявлены выраженные кониотические изменения. В бронхиальном дереве определялись разнообразные структурные изменения, начиная от катарально-десквамативного бронхита, до язвенно-склерозирующего панбронхита, с формированием бронхоэктазов.

В легочной паренхиме, на почве распространенного запыления альвеол и инфильтративно-продуктивного процесса, развивался вы-

раженный межуточный, перибронхиальный и периваскулярный кониотический склероз, с многочисленными молодыми клеточно-волоконистыми очаговыми образованиями, непосредственно предшествующими развитым силикотическим узелкам.

В группе из 128 шахтеров, со стажем работы 7–26 лет, с накоплением в легких 79–400 г кварцсодержащей рудничной пыли, с содержанием в золе из ткани легких 14,3–30,8% свободного диоксида кремния, с наличием при жизни практически у всех, различной степени выраженности, клинических признаков хронического бронхита, эмфиземы и легочной недостаточности, при выявлении у 52 шахтеров (34,1%) на прижизненных рентгенограммах узелковых теней склероза, патоморфологически в крупных и мелких бронхах, на фоне умеренно и тяжело выраженного хронического бронхита, определялось нарастание атрофических и склеротических изменений. В легочной паренхиме, на фоне диффузного кониотического склероза, выявлялось значительное количество различной величины, формы и степени зрелости нетипичных и умеренное количество типичных милиарных и субмилиарных силикотических узелков, с обязательным их развитием в регионарных лимфатических узлах.

В группе из 29 шахтеров, со стажем работы 9–24 года, с накоплением в легких 350–500 г и более кварцсодержащей рудничной пыли, с содержанием в золе из ткани легких 36–50% свободного диоксида кремния, выявлялось сочетание силикотического и туберкулезного процесса, со всеми характерными для них морфологическими проявлениями. Просматривалось тесное переплетение и взаимное отягощение указанных процессов как в бронхиальном дереве, так и в легочной паренхиме, с развитием значительного количества силикотических и силикотуберкулезных гранул в паренхиме легких и регионарных лимфоузлах, а также в фиброзных стенках полостей распада при фиброзно-кавернозной форме силикотуберкулеза и в очагах поражения при очагово-инфильтративной его форме.

Итак, структурные кониотические изменения в легких начинали развиваться практически одновременно в бронхах и легочной паренхиме с момента ингаляционного поступления рудничной пыли. При этом не выявлялось изолированного поражения бронхиального дерева, либо легочной паренхимы.

При различных уровнях пылевой экспозиции выявлялась лишь различная степень выраженности, но одинаковые по своей морфологической сущности признаки пневмокониоза. При этом менялось лишь соотношение кониотических проявлений в бронхиальном дереве и легочной паренхиме. В условиях высокой среднеруднич-

ной запыленности ($13\text{--}26\text{ мг/м}^3$) горно-подготовительного периода работ (1958–1967 гг.), значительная часть пылевых частиц относительно свободно проникала непосредственно в просвет альвеол, с развитием в них бурной макрофагальной реакции. Ведущим звеном в развитии пневмокониоза, на данном этапе работ, были альвеоло-паренхиматозные реакции легочной паренхимы, с развитием типичных и нетипичных силикотических узелков, хорошо выявляемых на прижизненных рентгенограммах. При этом, постоянно выявлялись различной степени выраженности и распространенности структурные изменения в бронхиальном дереве. Клинические проявления пылевого бронхита у части шахтеров были весьма скудными, поскольку маскировались более тяжелыми проявлениями пневмофиброза, легочно-сердечной недостаточности и присоединившейся туберкулезной инфекцией.

В менее запыленных условиях начального (1968–1977 гг.) и особенно последнего (1978–1993 гг.) эксплуатационного периода работ, со значительно сниженной рудничной запыленностью (соответственно $4\text{--}8\text{ мг/м}^3$ и $2\text{--}4\text{ мг/м}^3$), в развитии кониотического процесса стали преобладать и опережать структурные изменения в бронхиальном дереве, поскольку оно стало испытывать большую пылевую нагрузку, чем легочная ткань. Тем не менее, в паренхиме легких патоморфологически постоянно выявлялись, различной степени выраженности, признаки кониотического пневмосклероза, вплоть до формирования развитой диффузно-склеротической формы силикоза, с меньшим количеством и преобладанием нетипичных силикотических узелков. Последние, в основном, располагались по ходу кровеносных сосудов, были мелкими, долго задерживались на клеточно-волокнутой стадии развития, хорошо выявлялись микроскопически. На прижизненных рентгенограммах и томограммах они воспринимались в комплексе сосудисто-бронхиальных повреждений, либо не выявлялись вовсе. Проведенные рентгено-морфологические сопоставления показали, что за довольно скромными рентгенологическими данными скрывались весьма грубые структурные кониотические изменения легочной ткани, включая мелкие типичные и нетипичные силикотические узелки, в связи с чем значительная часть случаев с диффузно-склеротической формой силикоза не была выявлена на прижизненных рентгенограммах и, с учетом клинической картины, расценивалась как хронический профессиональный (пылевой) бронхит.

Однако, постоянное патоморфологическое выявление на секционном материале узелковых образований в регионарных лимфатических узлах, во многих случаях с прижизненным установленным профессиональным (пылевым)

бронхитом, было убедительным дифференциально-диагностическим подтверждением наличия в данных случаях диффузно-склеротической формы силикоза, независимо от наличия или отсутствия узелковых образований на рентгенограммах. Значительное снижение рудничной запыленности привело к более медленному прогрессированию силикоза, в основном по пути нарастания патологии бронхов и негрубого кониотического пневмосклероза, без заметного увеличения или с полным отсутствием силикотических узелков в паренхиме легких, но с постоянным развитием их в регионарных лимфоузлах. В связи с этим, прижизненная рентгенологическая диагностика диффузно-склеротической формы силикоза на современном этапе горных работ становится еще более затруднительной. Установление силикоза только по степени выраженности рентгенологических признаков пневмофиброза, развивающегося медленнее и позже, чем поражение бронхиального дерева и являющегося, по сути дела, исходом пневмокониоза, предполагает уже позднюю диагностику заболевания. С выраженностью морфологических изменений в легких при силикозе сравнительно лучше коррелировала степень функциональных их нарушений, позволяющая выявлять более ранние нарушения в системе дыхания работающих шахтеров, порой задолго до появления клинико-рентгенологических признаков болезни. Так, у 1/3 работающих и практически здоровых горняков удавалось выявить признаки предбронхита, когда имелось лишь поражение дистального отдела бронхов [2]. Это может свидетельствовать о том, что развитие пневмокониоза начинается с поражения бронхиального дерева.

Выводы:

1. При ингаляционном поступлении кварцосодержащей рудничной пыли в кониотический процесс практически одновременно вовлекаются бронхиальное дерево и легочная паренхима. При различных уровнях пылевой экспозиции в них выявлялась лишь различная степень выраженности, но одинаковые по морфологической сущности признаки кониотического процесса. При этом, менялось только соотношение выраженности кониотических проявлений в бронхах и легочной ткани.

2. Профессиональный (пылевой) бронхит, диффузный и узелковый кониотический пневмосклероз, эмфизема легких, в условиях ингаляционного поступления единого производственного фактора (кварцосодержащая пыль) патогенетически тесно связаны между собой и патоморфологически представляют неразрывные звенья в развитии единого процесса бронхолегочной системы – пневмокониоза.

3. Разделение пылевого бронхита и диффузно-склеротической формы силикоза на са-

мостоятельные и независимые друг от друга формы профессиональной (пылевой) патологии легких, в условиях с низкой рудничной запыленностью, с позиции патоморфолога, является весьма условным. Не было выявлено случаев силикоза без патоморфологических проявления пылевого бронхита.

4. Рентгенологический метод не выявлял всего комплекса структурных кониотических изменений в легких. За довольно скромными рентгенологическими данными скрывались весьма грубые кониотические изменения.

Список литературы

1. Безродных А.А., Корнев Б.М. К вопросу о пылевой болезни. // Сов. здравоохран. – 1975. – № 1. – С. 122–126.
2. Дыгин В.П., Василец В.М., Малащенко А.В. и др. Эпидемиология хронического профессионального

бронхита у горнорабочих уранового рудника. // Отчет НИИ ПММ о НИР 411/06. – СПб. – 1992. – Т. 1. – С. 355–357.

3. Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. // Профессиональные пылевые бронхиты. – М., 1972. – 131 с.

4. Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А. К проблеме хронического пылевого бронхита. // Гиг. труда и проф. заболевания. – 1972. – № 4. – С. 15.

5. Зислин Д.М. О хронической пылевой болезни легких. // Гиг. труда и профзаболевания. – 1988. – № 10. – С. 10–12.

Summary

In the respiratory bodies of 326 died miners with various levels of dust exposition, we have not revealed any isolated pathologic defeat of bronchial tree or lung tissue. The allocation of the dust bronchitis and silicosis into separate forms of professional lung pathology is rather relative from the point of view of pathologist.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ АМПУТАЦИИ ЭЛОНГИРОВАННОЙ ШЕЙКИ МАТКИ

**В.А. Лукин, В.М. Михайлов, А.В. Лукин, Н.В. Дармограй,
Л.П. Жибура, Т.А. Дудниченко**

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Спорным остаётся вопрос об удалении элонгированной шейки матки и объёме оставляемой культи при операциях по поводу опущения и выпадения половых органов.

Цель данного исследования: улучшение показателей оперативного лечения аномалий положения половых органов у женщин в сочетании с элонгацией шейки матки.

Материалы и методы исследования. У 15 больных в возрасте от 35 до 70 лет проводилось клиническое обследование, оперативное лечение, морфологическая оценка удалённых органов, анализ отдалённых результатов оперативного лечения.

Результаты исследования и их обсуждение. В анамнезе у них имели место роды, сопровождающиеся травмой промежности с последующим восстановлением её целостности. Соматический анамнез у отдельных женщин был отягощён гипертонической болезнью II-III степени, ожирением.

Опущение матки вплоть до её неполного выпадения и опущение стенок влагалища возникали у них, как правило, через 5–10 лет после родов. Чаще всего женщины обращались к гинекологу с жалобами на ощущение инородного тела в области промежности, тянущие боли внизу живота, относительное недержание мочи при напряжении, исчезновение полового удовлетворения.

При специальном исследовании обнаружено: опущение матки за счёт элонгации её шейки I-III степени, вплоть до неполного выпадения

её, несостоятельность мышц тазового дна, относительное недержание мочи при напряжении. У 5 из них в прошлом были выполнены операции по поводу опущения стенок влагалища и матки в объёме передней кольпорафии, кольпоперинеорафии в различных модификациях. Несмотря на элонгацию, ампутация шейки матки не проводилась. Срок от момента операции до возникновения рецидива заболевания не превышал одного года.

Подготовка к операции занимала одни сутки. Помимо продолжения терапии соматических заболеваний проводилась обработка влагалища водным раствором хлоргексидина. Обезболивание выбиралось индивидуально в виде интубационного наркоза или перидуральной анестезии.

Всем 15 женщинам проводилась модифицированная манчестерская операция, включающая переднюю кольпорафию с пластикой сфинктера мочевого пузыря и уретры, высокую конусовидную ампутацию шейки матки с ушиванием укороченных кардинальных связок впереди ампутированной шейки матки, кольпоперинеорафию с леваторопластикой. После операции мочевой пузырь катетеризировался постоянным катетером на 4–5 суток. Послеоперационный период протекал без осложнений. Восстановление функции мочеиспускания происходило на 2–6 день. Швы с кожи промежности снимались на 5 день после очистительной клизмы на 4 день.

Все больные получали антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра

действия и сульфаниламидами в течение 5 дней. Постельный режим расширялся на 2 сутки. Отдалённые результаты лечения прослежены в течении 1–10 лет. Во всех случаях отмечен благоприятный исход.

Проведено гистологическое исследование ампутированных шеек матки. В качестве контроля исследован материал, полученный при экстирпациях матки у 9 женщин, не имеющих элонгации шейки матки.

В обеих группах морфологическому исследованию подвергались все поверхности шейки матки. Оперативный материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина и 80% спирта, заливался в парафин по общепринятой методике. Толщина исследуемых срезов составляла 5–10 мкм.

Исследовались окраски: гаматоксилин, эозин, пикрофуксин по Ван-Гизону, окраска на фибрин по Вейгерту. В каждом наблюдении исследовались 2–3–5 кусочков.

Морфологические исследования показали, что у 9 из 15 больных исследуемой группы имелись отчётливые признаки дезорганизации соединительной ткани. Участки неравномерного утолщения коллагеновых волокон чередовались с зонами их значительного истончения. Наряду с неравномерным окрашиванием коллагеновых волокон имелись участки соединительной ткани, которые окрашивались метакроматично. Известно, что метакромазия обусловлена накоплением гликозаминогликанов, которые появляются в результате состояния основного вещества с расщеплением белково-сахарного комплекса. Межклеточные гликозаминогликаны обладают выраженными гидрофильными свойствами и их накопление приводит к повышению тканевой и сосудистой проницаемости.

Это, в свою очередь, приводит к набуханию не только основного межклеточного вещества, но и коллагеновых волокон. Обнаружено расширение пространств между пучками коллагеновых волокон, которые были заполнены гомогенным, бледно окрашенным ацидофильным веществом. Величина расширения пространств была различной: от узких щелевидных до обширных полостей неправильной формы. Клеточные элементы соединительной ткани были представлены в основном фибробластами и фиброцитами. Вокруг сосудов наблюдались единичные скопления лимфоцитов. Описанные дистрофические изменения соединительной ткани были характерны для мукоидного набухания.

У 6 женщин исследуемой группы была обнаружена глубокая дезорганизация соединительной ткани. Обращали на себя внимание резко утолщенные, сливающиеся между собой пучки коллагеновых волокон. В отдельных полях зрения волокнистая структура коллагена была утрачена и последний был представлен го-

могенными полями, интенсивно окрашивающимися ацидофильно. Отдельные утолщенные коллагеновые волокна и их пучки положительно окрашивались при выявлении фибрина.

Среди дистрофически изменённых коллагеновых волокон встречались также очаги аморфно эозинофильного детрита, представляющие собой фрагментированные коллагеновые волокна, пропитанные плазменным белком в том числе фибриногеном.

Большинство мелких артерий и артериол имели суженный просвет и утолщенную гомогенизированную стенку. В отдельных полях зрения сосудистая стенка теряла характерное строение и была замещена интенсивно окрашенными оксифильными массами, т. е. имели место плазматическое пропитывание. У больных отмечалась выраженная клеточная стромальная реакция, которая была представлена очаговыми скоплениями лимфоцитов, иногда с примесью единичных плазматических клеток. Нередко в таких лимфо-плазматических очагах определялись отдельные гистиоциты с хорошо выраженной зернистой цитоплазмой и эксцентрично расположенным ядром.

Чаще всего лимфо-плазматично-гистиоцитарные очаговые скопления располагались периваскулярно. Иногда среди клеток инфильтратов встречались единичные тучные клетки. Описанные изменения соответствовали картине фибриноидного набухания и некроза соединительной ткани.

У 4 женщин исследуемой группы, у которых имела место элонгация шейки матки III степени, при исследовании связочного аппарата были выявлены следующие изменения: пучки коллагеновых волокон сливались между собой, утрачивали фибриллярное строение и превращались в однородную хрящеподобную ткань, фибробласты, фиброциты соединительной ткани подвергались атрофии и исчезали. Данные изменения соответствовали гиалиновой дистрофии соединительной ткани. Наряду с очагами гиалиноза соединительной ткани связочного аппарата, у женщин, страдающих элонгацией шейки матки III степени, наблюдался гиалиноз мелких артерий и артериол.

В одних артериях гиалиновые массы оттесняли кнаружи и разрушали эластическую мембрану, а в других – сдавливали среднюю мышечную оболочку сосуда, которая подвергалась атрофии и истончению. В наиболее поздних стадиях заболевания артериолы и мелкие артерии имели вид плотных, стекловидных трубочек с резко суженным или облитерированным просветом.

Известно, что мукоидное набухание, фибриноидное набухание и гиалиноз могут быть звеньями одной цепи процессов, представляющих мезенхимальную дистрофию. Ведущими

факторами в развитии такой дистрофии являются деструкция волокнистых структур и повышение сосудистой проницаемости в связи с дисциркуляторными метаболическими и иммуннопатологическими процессами. В большинстве случаев гиалиноз соединительной ткани – процесс необратимый, приводящий к потере эластичности и, следовательно, к потере функции связочного аппарата. Следует подчеркнуть, что в связочном аппарате шейки матки больных контрольной группы дистрофических изменений соединительной ткани и стенок сосудов обнаружено не было.

Выводы:

1. На основании морфологических исследований можно сделать вывод, что элонгация

шейки матки является следствием несостоятельности окружающих её соединительнотканых структур. Одним из механизмов элонгации служит компенсаторное разрастание соединительной ткани, развивающееся параллельно с потерей эластичности, а значит и функции связочного аппарата матки.

2. Необратимость дистрофических изменений в соединительнотканых структурах и стенках сосудов связочного аппарата шейки матки при её элонгации, а также тотальная перестройка интраорганного процесса элонгации диктует необходимость удаления шейки матки при элонгации любой степени. Радикальное решение в выборе лечения позволяет предотвратить рецидивы заболевания.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ИЗ ОПЫТА ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ)

Конева О.Н.

Республиканская больница им. В.А. Баранова, г. Петрозаводск

Современная клиническая медицина по праву выводит ультразвуковое исследование различных органов на лидирующие позиции и отводит ему, порой, доминирующую роль в комплексном обследовании пациентов с явной манифестной патологией. Высокая информативность этого метода позволяет в последнее время все чаще использовать ультразвуковую визуализацию и для диагностики многих заболеваний на доклинических (латентных) стадиях [4]

Цель данной публикации – акцентировать внимание на решение проблем, связанных с дифференциальной диагностикой патологии щитовидной железы и возможностью применения метода ультразвуковой диагностики для своевременного квалифицированного обследования на ранней стадии заболевания.

Наибольшее количество исследований в моей практике приходится на УЗ исследование щитовидной железы на аппаратах «Shimadzu-350A» и «Logiq-100 MP», а также при необходимости «Toshiba-140A» с использованием спектрального доплера и цветового доплеровского картирования.

За период 2003–2005 г. было проведено ультразвуковых исследований щитовидной железы у 2109 человек. Из них женщин – 1897 чел., мужчин – 212 чел., в том числе подростки (15–17 лет) – 61 чел. При этом выявлено заболеваний: 1) Диффузный зоб – 358 чел. 2) Диффузно-узловой зоб – 519 чел. 3) Аутоиммунный тиреоидит – 450 чел. 4) Подострый тиреоидит – 45 чел.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы оценивались:

1. Железа в целом: расположение, форма, контуры, состояние капсулы, размеры (линейные и объемные параметры), эхоструктура.

2. Внутриорганные изменения: характер изменений (диффузные, очаговые смешанные), расположение, количество образований, их контуры, размеры и эхоструктура.

3. Взаимоотношение щитовидной железы с окружающими структурами.

4. Кровоснабжение железы и состояние регионарных зон лимфооттока.

5. Наличие изменений паращитовидных и слюнных желез.

Техника измерения размеров щитовидной железы предусматривает следующий минимум важных элементов. Положение датчика при осмотре должно сопровождаться минимальным давлением на кожу (избегать расплющивания долей, что искажает результат в сторону возможного завышения, особенно у детей). Выбирая поперечный срез, следует ориентироваться на истинную (анатомическую) поперечную плоскость сечения, тогда как продольный размер определяется по оси, отклоняющейся от вертикальной – датчик ориентирован параллельно наружному краю кивательной (грудино-ключично-сосцевидной) мышцы.

На основании линейных параметров по формуле рассчитываем величину тиреоидного объема, равную сумме произведений трех размеров справа и слева, умноженной на поправочный коэффициент 0,479 (объемом перешейки пренебрегают). Другие способы, формулы или поправки на иные индексы являют-

ся устаревшими и не соответствуют стандарту ВОЗ [4].

В реально действующей практике я и мои коллеги вычисляем удельный объем щитовидной железы, учитывая вес пациента.

В настоящее время для лиц старше 18 лет используются международные стандарты общего объема: для женщин – 4,4–18 мл (для беременных в любом сроке гестации – не более 20), для мужчин – 7,7–25 мл. [1, 4]. Удельный объем щитовидной железы равен в норме 0,18–0,28 мл/кг.

Оценка звукопроводящих свойств тиреоидной паренхимы во многом зависит от настройки аппаратуры и опыта врача. Вместе с тем при УЗД возможно сравнение плотности тиреоидной ткани не только с предщитовидными мышечными тканями, но и с тканью околоушной слюнной железы обследуемого.

При описании эхоструктуры однородной следует признавать такую мелкоячеистую структуру железистой ткани, точечная гипоэхогенная зернистость которой не превышает в диаметре 1 мм. Ранее нормой считался не только мелкозернистый, но также средне- и крупноячеистый рисунок (множественные мелкие разнокалиберные гипоэхогенные включения диаметром от 2 до 4 мм). Такая эхографическая картина широко распространена при формировании диффузного эндемического зоба и даже в пока неувеличенных щитовидных железах у населения йоддефицитных территорий. Морфологическим субстратом подобных изменений является коллоиднокистозная дегенерация ткани с расширением просвета и перерастяжением стенок фолликулов за счет избыточного накопления их секрета – коллоида. Порой в центре таких фолликулов с резко гипоэхогенным просветом или периферически появляется единичный точечный гиперэхогенный яркий сигнал, не дающий позади себя тени – так бывает в случаях особенно густой консистенции коллоида. Это физико-оптический феномен.

Регионарными зонами лимфооттока щитовидной железы являются яремные, пре- и паратрахеальные, предгортанные лимфатические узлы. При поражении яремных и околотрахеальных лимфатических узлов осматривают нижележащие надключичные зоны лимфооттока.

Основными задачами, решаемыми при эхографии щитовидной железы, являются:

- дифференциальная диагностика между диффузными и очаговыми заболеваниями щитовидной железы;
- дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными заболеваниями щитовидной железы;
- дифференциальная диагностика тиреоидных и внетиреоидных объемных образований;

– контроль за региональными зонами лимфооттока для выявления воспалительных лимфаденитов и метастатического поражения лимфоузлов;

– контроль эффективности проводимой консервативной терапии;

– выявление рецидивных опухолей после хирургического лечения;

– УЗ контроль за проведением тонкоигольной пункции или аспирационной биопсии щитовидной железы.

Диффузная гиперплазия щитовидной железы поражает до 5% населения всех стран и может быть обусловлена следующими причинами: дефицитом йода (эндемичной этиологии); нарушением гормоногенеза (семейной этиологии); недостаточностью утилизации йода на фоне приема лекарственных препаратов.

Большая выраженность гиперпластических процессов при диффузном зобе, как правило, сопровождается появлением на фоне средне- и крупнозернистой эхоструктуры увеличенной щитовидной железы участков кистозной дегенерации в виде анэхогенных и гипоэхогенных зон. При диффузном зобе цветное доплеровское картирование выявляет небольшое увеличение количества паренхиматозных сосудов щитовидной железы, что обусловлено увеличением объема органа. Скоростные параметры кровотока в норме (пиковые систолические скорости кровотока в щитовидных артериях 20–40 см/с) или могут повышаться до 70–90 см/с. При диффузно-токсическом зобе отмечается усиление васкуляризации щитовидной железы, при этом показатели пиковых систолических скоростей в артериях могут достигать 120 см/с.

В виде гипоэхогенных включений в щитовидной железе могут визуализироваться и не связанные с йодной недостаточностью воспалительные фокусы на самых начальных стадиях формирования аутоиммунного процесса: их субстратом служат очаги лимфоплазмоцитарной инфильтрации и отека тиреоидной ткани. Сравнительно редко подобные изменения возникают в результате вирусиндуцированного разрыва фолликулов при подостром тиреоидите де Кервена-Крайля. Классические признаки аутоиммунного тиреоидита определяются при УЗИ на стадии развернутой клинической картины заболевания. Такие поздние УЗ-признаки формируют следующую диагностическую триаду:

- тиреомегалия или уменьшение размеров щитовидной железы;
- диффузное снижение эхогенности тиреоидной ткани с различной интенсивностью;
- в зависимости от давности и активности процесса в ней обнаруживаются участки неправильной формы с нечеткими неровными контурами, изменяющими свое направление и контрастность при перемене положения датчика в

исследуемой области. При этом они имеют различное снижение эхоплотности: одни – более резкое (максимальная выраженность аутоагрессии), другие – изоэхогенные (пока не вовлеченные в воспаление), остальные – гиперэхогенные округлые фокусы или линейные тяжи соединительной ткани (замещающее фибрирование). Такие изменения соответствуют неоднородной ткани щитовидной железы, т. е. гетерогенному характеру ее эхографической структуры. Снижение эхогенности паренхимы не может рассматриваться в качестве оценочного критерия определенного функционального статуса щитовидной железы (гипер – или гипотиреоза) [2].

Применение ультрасонографии является эффективным диагностическим методом отличительного разграничения больных аутоиммунным тиреоидитом от пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом, что особенно важно для выбора оперативного метода лечения [2].

Подострые тиреоидиты де Кервена наблюдались в практике несколько реже. Для этого заболевания характерна яркая клиника, асимметричность поражения. На УЗИ зона пальпируемой болезненности располагается под капсулой в виде локального участка паренхимы сниженной эхогенности неправильной формы без четких контуров на фоне неизменной ткани железы. Нередко выявляется картина регионального лимфаденита. Роль эхографии у больных с тиреоидитом де Кервена заключается в оценке эволюции процесса. Плохой прогноз заболевания характеризуется продолжающимся увеличением размеров гипоехогенных зон в паренхиме щитовидной железы на фоне медикаментозного лечения. В острый период тиреоидита при цветном доплеровском картировании гипоехогенный участок паренхимы аваскулярен. Васкуляризация окружающей ткани железы в норме или умеренно снижена (за счет отека).

Очаговые поражения щитовидной железы в отличие от диффузных изменений встречались гораздо чаще, в 90% являлись доброкачественными. Это узловая гиперплазия (коллоидный зоб), аденомы, кисты щитовидной железы, многоузловой зоб.

По данным С. Wang), 50% людей на земном шаре имеют в щитовидной железе узловые образования, причем в основном непальпируемые, с диаметром < 1 см, из них 3,5% – микрокарциномы щитовидной железы [3]. Пальпаторно узлы выявляются у 4–7% населения. УЗИ щитовидной железы позволяет более, чем в 5 раз повысить эффективность профосмотров населения, увеличивая частоту выявления узловых образований в щитовидной железе за счет непальпируемых с 3–8 до 30% [3]. Точная ультразвуковая визуализация узлов щитовидной железы возможна в случаях солидных участ-

тков – очаговых образований, имеющих размеры более 4–5 мм. Наличие более мелких фокусов отражается в протоколе без применения термина «узел» с оценкой их как «фокальные изменения» [4]. Заключение об объемном образовании возможно при его визуализации как минимум в обеих перпендикулярных проекциях (поперечной и продольной). При описании размеров очагового образования необходимо указывать три его размера. Только тогда клиницист сможет определить объем узла и опираться на его динамику в процессе терапевтического лечения.

Ультразвуковая картина узлового коллоидного зоба широко варьирует. Наиболее типично выявление изоэхогенного заболевания с гипоехогенным периферическим ободком (halo) различной толщины. При увеличении размеров узловой гиперплазии ее эхогенность повышается, структура становится неоднородной, появляются участки, содержащие жидкость, фиброзные включения. Для длительно существующих участков узловой гиперплазии характерно отложение солей кальция (единичными включениями, в виде раковины или яичной скорлупы) по периферии образования. Хотя появление кальцинированного ободка отмечено лишь в 2–4% случаев, он является признаком доброкачественного процесса. В 70–80% узловая гиперплазия является многоочаговой. Основной целью эхографии является идентификация новообразований злокачественной природы на фоне многоузлового зоба и проведение прицельной аспирационной биопсии всех подозрительных участков.

Наличие истинных, эпителиальных кист в щитовидной железе является редкостью. Часто выявляемые на УЗИ кистозные полости могут быть расширенными фолликулами, зонами кистозной дегенерации или геморрагическим секретом в аденоме, в участке узловой гиперплазии, как следствие инволютивных изменений паренхимы, а также кистами паращитовидных желез. Сolidные образования щитовидной железы, содержащие кистозные включения, как правило, представлены доброкачественными заболеваниями. В то же время, до 20–30% папиллярных раков щитовидной железы имеют кистозный компонент. При очаговой патологии щитовидной железы в случае выявления солидного компонента внутри жидкостьсодержащего образования для исключения злокачественности процесса обязательно проведение цветового доплеровского картирования. Отсутствие васкуляризации является важным дифференциально-диагностическим признаком доброкачественности процесса и исключает аденокарциному.

Эхоструктура аденомы щитовидной железы может визуализироваться в виде изо-, гипер-

, гипоезохонных образований, чаще с тонким гипоезохонным ободком, соответствующему гистологической капсуле, отеку окружающей нормальной паренхимы (при быстрорастущих узлах) или, чаще, сосудам капсулы. 80–90% аденом щитовидной железы имеют перинодулярную, краевую, капсулярную васкуляризацию и только у 10–20% из них определяется интранодулярный кровоток.

Рак щитовидной железы по данным литературы составляет 0,5–6% всех раков.

Ультразвуковые признаки злокачественности включают сведения:

- о контурах узла – размытые прерывистые очертания узла присущи неинкапсулированным злокачественным опухолям щитовидной железы или опухолям, прорастающим собственную капсулу;

- о наличии толстого и неравномерного периферического ободка;

- о структуре интранодулярной ткани (солидные узлы более подозрительны, чем сложные, с гетерогенной структурой);

- о ее эхогенности – рак щитовидной железы чаще представлен гипоезохонной тканью;

- о наличии в узле асимметрично и хаотично расположенных микрокальцинатов;

- о наличии интранодулярного кровотока при отсутствии клинических и радиоизотопных признаков гиперфункции.

- о состоянии регионарных лимфатических узлов: отсутствие дифференциации на корковую и воротную зоны и определение в их проекции патологического кровотока.

Проведение дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными формами фолликулярных опухолей щитовидной железы вызывает большие трудности. В то же время при доплерографии отмечено, что при цветном доплеровском картировании более, чем в 90% случаев злокачественных опухолей отмечается картина интранодулярного кровотока. Более 80% доброкачественных фолликулярных новообразований щитовидной железы имеют периферический тип кровотока.

При папиллярных раках более чем в 90% случаев отмечается усиление краевой или внутриузловой васкуляризации. Спектральные характеристики не имеют специфической картины. При кистозной форме папиллярных раков

щитовидной железы могут обнаруживаться соединительнотканые перегородки с выраженной васкуляризацией. В отличие от этого при доброкачественных процессах внутри кистозных полостей соединительнотканые перегородки аваскулярны. При цветном доплеровском картировании признаком медуллярного рака является регистрация внутриузловых кровотока.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М., 1995.

2. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А.Ф. Цыб, В.С. Паршин, Г.В. Нестайко и др. – М.: Медицина, 1997.

3. Диагностика и лечение узлового зоба: Методические рекомендации / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, П.В. Юшков, Г.В. Александрова. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003.

4. Шилин Д.Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // SonoAce-International. – 2001. – № 8.

Summary

A modern clinical medicine deduces on leading positions ultrasonic investigation of various bodies and allocates to it, at times, a dominant role in complex inspection of patients with obvious pathology. The high awareness of this method even more often allows to use ultrasonic visualization and for diagnostics of many diseases at latent stages.

The purpose of given publication is to accent attention to the decision of a problem connected with differential diagnostics of a pathology of a thyroid gland and an opportunity of application of a method of ultrasonic diagnostics for duly qualifying inspection at an early stage of disease.

The most quantity of investigations in my practice falls to ultrasonic investigations of a thyroid gland on devices «Shimadzu-350A» and «Logiq-100 MP» and if it is necessary «Toshiba-140A» with use of a spectral doppler and color doppler.

During the period 2003–2005 years it was executed ultrasonic investigations at 2109 patients. From them 1897 women, 212 men, including 61 teenagers. Thus it is revealed diseases: 1) Diffuse goiter had 358 patients, 2) Diffuse-main goiter had 519 patients, 3) Autoimmune thyreoiditis had 450 patients, 4) Subacute thyreoiditis had 45 patients, 5) Other diseases had 52 patients.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНОМУ ПСОРИАЗОМ

О.В. Терлецкий

Ленинградский областной кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург

Псориаз – хроническое кожное заболевание, сопровождающееся поражением кожи, ногтей и суставов.

Псориаз известен с давних времен. Является одним из наиболее распространенных дерматозов. Его частота колеблется в очень широких пределах – от 1 до 3% и выше.

Причина псориаза остается не выясненной.

Многие исследователи обращают внимание на семейный характер псориаза и признают его генетическую природу. Наследственный псориаз наблюдали от 4,4% до 36% случаев.

У некоторых народностей в Нигерии и у эскимосов, у северных и южно-американских индейцев псориаз встречается редко, что, по-видимому, обусловлено генетическими факторами.

Много вопросов возникает по выбору терапии этого серьезного и очень капризного недуга. Особенно тяжело поддается лечению наследственный псориаз.

Важное место в лечении псориаза занимает наружная терапия. Выбор лекарственных средств определяется периодом течения болезни. Необходимо строго соблюдать последовательность их применения.

Для наружной терапии применяют мази: 2% салициловую, 3% серно-дегтярную, 5–70% нафталиновую, 2–5–10–30% дегтярную.

Применение для наружного лечения псориаза препаратов салициловой кислоты основано на ее кератопластическом, кератолитическом и противомикробном действии. В концентрации до 2–3% она оказывает противомикробное и кератопластическое действие, в более высокой концентрации (свыше 5%) – кератолитическое. При планировании использования салициловой мази в наружной терапии больного псориазом следует учитывать ряд противопоказаний к ее назначению. Ее не следует применять при индивидуальной непереносимости, нарушении функции почек, на большие участки тела в повышенной концентрации (более 2%), особенно у детей, при пониженной свертываемости крови, геморрагическом диатезе, анемии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при беременности. С большой осторожностью необходимо применять салициловую кислоту при лечении больных псориазом с повышенной чувствительностью к препаратам пенициллина, страдающих бронхиальной астмой.

Препараты нафталиновой нефти обладают противовоспалительными, рассасывающими,

дезинфицирующими, противозудными, отшелушивающими и стимулирующими репарацию свойствами. В малых концентрациях нафталины оказывают кератопластическое, в более высоких (5–10%) – отшелушивающее действие. При псориазе эффективны 10–30% нафталиновые мази и пасты (ихтиолово-нафталиновая и др.). Кожу смазывают 1–2 раза в день, при хорошей переносимости на 5–6-й день – под вощеную бумагу. При псориазе волосистой части головы используется рафинированная нафталиновая нефть в смеси с этиловым спиртом. Смазывание производят 2 раза в день в продолжение 2–3 недель. Препарат втирают в волосистую часть головы 1 раз или через день, на 7–14 день делают перерыв, моют голову. При склонности к выпадению волос препарат применять не следует, так как рост волос вследствие угнетения функции волосяных сосочков тормозится. Курс лечения состоит из 3–4 туров. Побочные явления встречаются редко даже при длительном применении. Могут наблюдаться фолликулиты, избыточная сухость кожи, а при повышенной чувствительности – обострение основного заболевания. Противопоказания: повышенная чувствительность, выраженная импетигнизация. С осторожностью назначается на обширные участки тела при заболеваниях почек с недостаточной функцией, геморрагическом синдроме, выраженной анемии.

Применение для наружного лечения псориаза препаратов дегтя основано на его кератопластическом, противовоспалительном, разрешающем и противозудном действии. В терапевтических концентрациях деготь способствует освобождению лизосомальных ферментов, регулирует клеточную пролиферацию, нормализует крово- и лимфообращение. Деготь состоит почти из 10 000 компонентов. Для лечения псориаза используются в основном экстракты и рафинированные препараты каменноугольного дегтя. При использовании в наружной терапии псориаза дегтя возможно развитие серьезных осложнений: поражение почек – нефротоксичность (протеинурия, цилиндрурия, гематурия), первым признаком которого является темно-зеленоватое окрашивание мочи, симптомы общей интоксикации (головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры), паралич. Не следует применять препараты дегтя длительно и в повышенной концентрации (более 5–8%), особенно это касается детей и лиц с тонкой кожей, так

как в результате вероятны аллергические реакции. Во избежание ожога лечащиеся дегтярными препаратами не должны длительно находиться на солнце. При продолжительном лечении дегтярными препаратами и воздействии света может развиваться дегтярный меланоз, нередко сочетающийся с акнеформными, верруциформными изменениями. При появлении признаков раздражения кожи, гнойничковых элементов, дегтярных фолликулитов, лечение следует временно прекратить, мазь удалить растительным маслом, при мокнущии назначить примочки, кортикостероидные мази.

При всех формах псориаза в стационарной и регрессирующей стадии возможно применение псориазина – мази содержащей 0,005 г. дихлордиэтилсульфида (иприта) в 100 г. вазелина медицинского. Не следует путать этот иприт с трихлортриэтиламином (азотистым ипритом) – отравляющим веществом кожно-нарывного действия. Тем не менее, псориазин вызывает серьезные побочные явления, и существуют противопоказания к его применению.

Псориазин обладает сенсibilизирующей способностью. Аллергические реакции могут быть буллезного типа. При неосторожном применении вероятно обострение псориаза с переходом в эритродермию. В процессе лечения необходимо частое мытье с тщательным удалением с кожи препарата. С очень большой осторожностью препарат назначают при эритродермии. Только при спокойном ее течении и на небольшие, наиболее резистентные очаги поражения, без витриания мази и без повязок. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; заболевания печени и почек, кроветворных органов; дерматиты; прогрессирующая стадия псориаза; склонность к пиодермии и аллергическим реакциям. Не следует наносить мазь на веки во избежание раздражения глаз.

Из числа топических кортикостероидов наиболее часто назначают: «Фторокорт», «Целестодерм», «Белосалик» («Дипросалик»), «Элоком», «Элоком С» [1], а также комбинированные препараты, состоящие из высокопотенциального стероида и кальципотриола – кремы: «Дайвобет»/«Довобет» (бетаметазон + кальципотриол) [8]. Используют также препараты, содержащие только кальципотриол, т. е. активную форму витамина Д3 (крем «Дайвонекс»). Эти средства имеют следующие особенности применения: требуют строгого дозирования (обрабатывается не более 35% площади тела); ограничены во времени применения (не более 6 недель непрерывного использования); не назначаются пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек и нарушениями обмена кальция; при комбинации со стероидами процент побочных эффектов снижается с 16,4 до 8,1 случаев [4, 5, 6, 9, 10].

При наличии псориатических бляшек, не поддающихся разрешению обычными средствами, в стационарную стадию или стадию регресса для наружной терапии применяют мази, содержащие в своём составе гидроксикантроны (цигнолин, хризаробин, антралин, дитранол) [10]. Однако они являются, наиболее частыми провоцирующими факторами для обострения болезни и развития аллергических осложнений. Применение в наружной терапии глюкокортикостероидов, в особенности фторированных и мазей, в состав которых входит дитранол, приводит также к более злокачественному течению заболевания и гистоморфологическим изменениям кожи [7].

Так, например, электронно-микроскопические исследования показали, что при применении топических кортикостероидов в течение 6–12 месяцев базальная мембрана становится многослойной, фрагментарной и дезорганизованной (до 14–15 слоев), тогда как в контрольных биоптатах базальная мембрана была не фрагментирована и состояла из 1–3 слоев. Предполагается, что дезинтеграция этой структуры может привести к нестабильности псориатических высыпаний при длительном применении кортикостероидных мазей [7]. Очевидно, с этими изменениями связаны нарушения метаболизма в эпидермисе и дерме, а также более злокачественное течение при рецидиве заболевания. Стероидные мази, применяемые локально продолжительное время или на значительной площади кожного покрова, оказывают системное действие. Так, например, повышенная проницаемость кожи у детей делает недопустимым применение топических кортикостероидов даже в течение короткого времени или на ограниченных участках [3].

При выборе способа лечения вульгарного псориаза следует учитывать возможность развития серьезных осложнений в зависимости от выбора общей терапии, системного и наружного применения традиционных препаратов (салициловой и дегтярной мазей), псориазина, кортикостероидов, цитостатиков, ПУВА-терапии, препаратов витамина Д3 и гидроксикантролинов. Всё это многообразие создаёт значительные сложности в выборе оптимальной наружной терапии псориаза даже для грамотного и очень опытного специалиста-дерматолога. Псориаз, который нередко отличается торпидным течением и резистентностью к проводимому лечению, заставляет искать новые подходы в решении этой сложной проблемы.

Под нашим наблюдением находилось 189 больных с распространенным псориазом (115 мужчин и 74 женщины) в возрасте от 8 до 82 лет. Длительность заболевания варьировала от нескольких месяцев до 55 лет. Индекс PASI у всех пациентов до лечения составлял 40–75%.

Все больные были распределены на шесть групп. Первая – контрольная группа составила 28 человек. В этой группе проводилась традиционная терапия по «венгерской схеме» [2] с глюконатом кальция, 2% салициловой и дегтярной мазями. Во второй – пациентов лечили «Элокомом С» (31), в третьей – «Дайвонексом» (29), в четвертой – «Дайвобетом» (32), в пятой – «Липсором» (42), в шестой использовалась «венгерская схема» с глюконатом кальция и «Липсором» (27).

Во всех группах, кроме первой и второй, были отмечены аллергические реакции по типу контактного дерматита или крапивницы. В третьей группе у 2-х больных, четвертой – 1, пятой и шестой у 2-х пациентов.

В четвертой группе у 2-х пациентов эффекта от наружной терапии не наблюдалось.

В ходе проведенных исследований были получены следующие результаты:

- наиболее чувствительными к проводимой наружной терапии были больные псориазом с индексом PASI 65–75%;

- эффективность использования препаратов для наружного лечения псориаза без назначения общей терапии распределялась по мере убывания следующим образом: «Элоком С», «Липсор», «Дайвобет», «Дайвонекс». В контрольной группе, где назначалась общая терапия получен 4-ый, а в шестой группе – 2-ой результат (рис.);

- наиболее длительная ремиссия заболевания была получена у больных в шестой группе. Обострения псориаза в этой группе наблюдались 1–2 раза в год. Наиболее часто рецидивы заболевания были зафиксированы во 2-ой группе, где пациенты применяли крем «Элоком С»;

- определены факторы, отрицательно влияющие на эффективность крема «Липсор»: индивидуальная непереносимость компонентов, входящих в состав крема; предшествующее длительное лечение наружными кортикостероидами; отсутствие общей терапии в остром периоде псориаза; нерегулярное применение крема; личностные особенности пациента; вредные привычки (алкоголизм, наркомания и др.);

- отмечен хороший эффект при применении крема «Липсор» на очаги, расположенные на лице и волосистой части головы. Данная локализация поражения при псориазе встречается довольно часто и вызывает серьезный дискомфорт у пациентов. Учитывая серьезные осложнения, связанные с применением кортикостероидных наружных средств, мы рекомендуем крем «Липсор» как препарат выбора при назначении терапии больному псориазом с локализацией очагов поражения на лице и волосистой части головы.

Таким образом, лучшими препаратами для наружной терапии псориаза оказались «Элоком

С», «Липсор» и «Дайвобет» (эффективность указана по мере убывания). Однако, сочетание «венгерской схемы» с глюконатом кальция и «Липсором», дало практически такой же результат, как использование в наружной терапии сильного кортикостероидного препарата с салициловой кислотой («Элоком С»). Учитывая лучшие результаты по достижению ремиссии в 6-ой группе, считаем, что препаратом выбора, из представленных наружных средств, является «Липсор», применяемый в комплексе с «венгерской схемой».

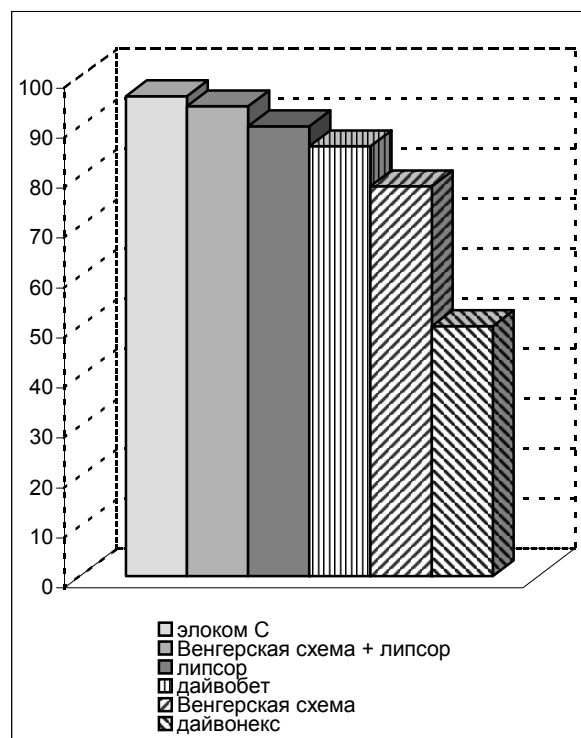


Рис. 1. Количество пациентов (в%) с индексом PASI 60 – 75%, чувствительных к проводимой терапии

Список литературы

1. Кочергин Н.Г. Клиническая эффективность и безопасность мази мометазона фууроата 0,1% и кислоты салициловой 5% (элокома С) при псориазе и атопическом дерматите // Клиническая дерматология и венерология. – 2004. – № 4. – С. 85–88.
2. Липская М.И. Лечение псориаза комплексом витаминов, действующих на гемопоэз // Вестн. дерматол. – 1962. – № 2. – С. 34–36.
3. Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М. Патология кожи. – М.: Медицина, 1993. – 1. – 334 с.
4. Суханова Н.М., Самсонов В.А., Смольяникова В.А. Дайвонекс (кальципотриол) в комплексной терапии больных псориазом с учетом иммуногистохимических показателей кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 4. – С. 26–29.
5. Brown A. J. Vitamin D analogues // Am.-J.-Kidney-Dis. – 1998. – Vol. 32 (2). – P. 25–39.
6. Darley C.R., Cunliffe W.J., Green C.M., Hutchinson P.E., Klaber M.R., Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children

with psoriasis vulgaris // Br. J. Dermatol. – 1996. – Vol. 135 (3). P. 390–393.

7. Heng M.C. Y., Heng H.L., Allen S.G. Basement membrane changes in psoriatic patients on long-term topical corticosteroid therapy // Clin. Exp. Dermatol. – 1990. – Vol. 15 (2). – P. 83–90.

8. Lebowitz M. Topical application of calcipotriene and corticosteroids: combination regimens // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37 (2). – P. 55–58.

9. Ramsay C.A. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37 (2). – P. 53–54.

10. Wall A.R., Poyner T.F., Munday A.P. A comparison of treatment with dithranol and calcipotriol on the clinical severity and quality of life in patients with psoriasis // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 139 (6). – P. 1005–1011.

Summary

Comparative description of external preparations efficiency was studied on the basis of psoriasis treatment of 189 patients having widespread form of this disease. Six groups of patients were compared. The first group 28 patients – «Hungarian scheme» with calcii gluconatis, the second group – Elocorm S (31), the third group – «Diuonex» (29), the fourth group – «Daivobet» (32), the fifth – «Lipsor» (42), the sixth group – «Hungarian scheme» with calcii gluconatis and «Lipsor» (27).

Appreciating the best results of remission achievement in the sixth group we consider the composite using of «Lipsor» and «Hungarian scheme» to be preferable among presented external preparations.

ПРИМЕНЕНИЕ «НОБЕНА» В ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТОВ МОЗЖЕЧКА

В.В. Голдобин, Е.Г. Клочева

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Инсульты мозжечка являются нечастой локализацией нарушений мозгового кровообращения и составляют около 5% от числа инсультов. Работы отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о хорошем восстановлении двигательных функций у больных с изолированными инсультами мозжечка в раннем и позднем восстановительном периоде. Однако, до настоящего времени недостаточно внимания уделяется когнитивным нарушениям, имеющимся у этих больных. Особенностью когнитивного дефицита у больных с инсультами мозжечка является неинформативность Mini-Mental scale examination, необходимость использования специализированных психометрических тестов [3, 6, 7, 8, 9].

В данной работе у больных с изолированными инсультами мозжечка в позднем восстановительном периоде для коррекции когнитивных расстройств использовали препарат «Нобен», обладающий антиоксидантными, антигипоксантами и ноотропными свойствами.

Материалы и методы исследования. Обследована группа из 10 больных с изолированными инсультами мозжечка в позднем восстановительном периоде, мужчин – 6, женщин – 4. Средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 3,3$ лет. Диагноз инсульта был подтвержден данными КТ – у 8 или МРТ – у 2 больных. Ишемический инсульт мозжечка наблюдали у 8 обследованных, геморрагический – у 2.

Каждому из пациентов назначали «Нобен» в дозе 90 мг/сутки (30 мг 3 раза в день) в течение 45 дней. Во время исследования больные не принимали другие препараты, облада-

ющие ноотропным или нейротрофическим действием.

Перед назначением «Нобена», а также после окончания приема препарата всем пациентам было проведено обследование набором психологических тестов. Тестовые задания были подобраны на основании данных литературы о когнитивных расстройствах при сосудистой патологии мозжечка [3, 8, 9], также применялись общераспространенные психометрические методики. Использовали следующие психологические тесты.

1. Тест «зрительной ретенции» Бентона позволял оценивать память и пространственное представление [2]. Для большей надежности результатов тест проводили дважды с интервалом в 5–10 минут.

2. Корректирующая проба (метод Бурдона) с определением точности и продуктивности работы применялась для изучения внимания обследуемых.

3. Методика «Красно-черной таблицы» использовалась для оценки переключения внимания [4].

4. Лист чисел Э. Крепелина с определением числа действий, количества допущенных ошибок позволял оценивать утомление [5].

5. Тесты скорости поочередного называния слов из различных категорий, фонемической скорости, а также словарный субтест теста интеллекта Д. Векслера применяли для оценки словарного запаса и семантической памяти.

6. Субтест сложения фигур теста Д. Векслера использовали для оценки конструктивных способностей, пространственного представления, скорости восприятия, праксиса.

С целью исключения тревоги и депрессии, влияющих на показатели психологического тестирования, все обследуемые заполняли госпитальную шкалу тревоги и депрессии [1].

Полученные показатели сравнивали с результатами группы сравнения из 10 здоровых обследованных. Распределение по возрасту и полу в контрольной группе соответствовало распределению среди больных с инсультом мозжечка.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программ SPSS for Windows (SPSS Inc., США)

Результаты исследования и их обсуждение. Побочных эффектов при приеме препарата «Нобен» выявлено не было, за исключением нарушения засыпания у 3 больных, которые устранялись при назначении препарата в утреннее (60 мг) и дневное (30 мг) время. Отказов пациентов от приема препарата в связи с побочными эффектами не было.

В таблице 1 указаны значения психометрических тестов в группе больных с инсультом мозжечка и у обследуемых контрольной группы до назначения «Нобена».

Таблица 1

Психометрические показатели в контрольной группе и у обследуемых пациентов в начале исследования и после назначения «Нобена» ($M \pm m$)

Значение психометрических тестов	Группа инсульта		Группа сравнения
	до назначения «Нобена»	после назначения «Нобена»	
Зрительной ретенции А. Бентона	13,67 ± 0,82*	14,89 ± 0,84	16,10 ± 0,23
Точность корректурной пробы	0,9788 ± 0,0076	0,9804 ± 0,0070	0,9931 ± 0,0033
Продуктивность корректурной пробы	1565,1 ± 13,0	1568,6 ± 11,1	1589,0 ± 5,4
Красно-черная таблица	5,25 ± 0,66*	6,67 ± 0,62	8,36 ± 0,60
Число действий по Э. Крепелину	121,25 ± 9,93	123,50 ± 13,02	135,4 ± 6,0
Число ошибок по Э. Крепелину	2,38 ± 0,78	2,12 ± 0,95	2,05 ± 0,41
Фонемической быстроты	11,44 ± 1,02*	12,44 ± 0,80	14,62 ± 0,60
Быстроты различных категорий	5,67 ± 0,65*	7,11 ± 0,70*	10,5 ± 0,52
Словарный Д. Векслера	53,89 ± 2,63*	59,22 ± 2,05*	67,90 ± 3,22
Сложения фигур Д. Векслера	20,88 ± 2,48*	24,25 ± 1,93*	30,14 ± 0,76

* Значимое различие с контрольной группой ($p < 0,05$)

Наблюдали достоверное различие показателей памяти, пространственного представления, переключаемости внимания, вербальных функций и конструктивных способностей. Указанные изменения согласуются с данными литературы о нарушении когнитивных функций при инсультах мозжечка [3, 6, 7, 8, 9].

После лечения «Нобеном» в группе больных с инсультами мозжечка было проведено повторное психометрическое тестирование, результаты которого также представлены в таблице 1.

В группе больных с инсультами мозжечка по сравнению с группой контроля были выявлены достоверно меньшие значения тестов вербальных функций, показателей пространственного представления и конструктивных способностей. По сравнению с результатами сравнительного анализа до назначения «Нобена» не наблюдали достоверного различия показателей, характеризующих память, переключаемость внимания.

При сравнении значений у пациентов с инсультами мозжечка в динамике до и после приема «Нобена» было получено значимое улучшение выполнения теста А. Бентона, вербальных тестов

(быстроты называния слов из различных категорий, словарного субтеста Д. Векслера), субтеста сложения фигур Д. Векслера. Полученные данные свидетельствуют об улучшении показателей памяти, пространственного представления, вербальных тестов и конструктивных способностей у больных с инсультами мозжечка.

Таким образом, в группе пациентов с инсультом мозжечка после курса «Нобена» было выявлено улучшение памяти и пространственного представления до уровня контрольной группы.

Обращает внимание, что улучшение психометрических тестов в группе инсультов мозжечка в динамике наблюдалось по большему числу показателей, чем при сравнительном анализе с данными в контрольной группе. Так, мы наблюдали достоверное улучшение показателей вербальных тестов, однако относительно контрольной группы сохранялось статистически значимое различие показателей. Возможно, для достижения уровня контрольной группы требовался более длительный прием лекарственного препарата или назначение «Нобена» в комбинации с другим лекарственным препаратом.

При анализе показателей переключаемости внимания, а также в тесте фонемической быстроты наблюдалась обратная ситуация: незначительное улучшение значений в динамике до и после назначения «Нобена» оказалось достаточным для устранения достоверности различия с контрольной группой. Мы объясняем полученный результат небольшим объемом исследования, когда показатели каждого из обследуемых значительно изменяют результаты статистического анализа. Вероятно, для установления влияния препарата «Нобен» на восстановление указанных функций у больных с инсультами мозжечка необходимо исследование с участием большего числа пациентов.

Данные проведенного исследования позволяют сделать вывод, что назначение препарата «Нобен» в течение 45 дней в дозе 90 мг/сутки может считаться перспективным для коррекции когнитивных нарушений в позднем восстановительном периоде у больных с инсультами мозжечка, так как наблюдаются улучшение памяти, пространственного представления, переключаемости внимания, показателей вербальных тестов и конструктивных способностей.

Возникающие вопросы о направленном влиянии «Нобена» на когнитивные функции, длительности приема препарата при различных вариантах сосудистой патологии, комбинированном назначении «Нобена» с другими препаратами требуют дополнительного изучения.

Список литературы

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей. – Москва: Антидор, 2002. – 736 с.
2. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики (практическое руководство). – СПб.: Стройлеспечатъ, 1997. – 303 с.
3. Калашникова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 4. – С. 55–60.
4. Кудряшов А.Ф. Лучшие психологические тесты для профотбора и профориентации. – Петрозаводск: Петроком, 1992. – 319 с.
5. Нечаев А.П. Психическое утомление (экспериментально-психологические исследования педагогического и профессионального труда). – М.–Л.: Государственное изд-во, 1929. – 178 с.
6. Gymez Beldarrain M., Garcia-Moncy J.C., Quintana J.M. et al. Diaschisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke // Eur. Neurol. – 1997. – Vol. 37. – N. 2. – P. 82–89.
7. Malm J., Kristensen B., Karlsson T. et al. Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts // Neurology. – 1998. – Vol. 51. – N. 2. – P. 433–440.
8. Neau J.P., Arroyo-Anllo E., Bonnaud V. et al. Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts // Acta Neurol. Scand. – 2000. – Vol. 102. – N. 6. – P. 363–370.
9. Schmähmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome // Brain. – 1998. – Vol. 121. – N. 4. – P. 561–579.

Summary

The effect of «Noben» to the cognitive dysfunction of the cerebellar stroke patients was estimated by the drug administration during the late rehabilitative period. The psychological tests were performed before and after «Noben» administration, the results were compared with the control group.

ПРОГРАММА ВОЛОНТЕРСКОЙ ПОДРОСТКОВОЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В АСПЕКТЕ ЛИЧНОСТНОГО РОСТА И ПРОФИЛАКТИКИ НАРКОМАНИИ

В.В. Шабалина

Ленинградский государственный университет им. А.С. Пушкина, Санкт-Петербург

Целью данной статьи является представление экспериментального исследования, направленного на выявление эффективности волонтерской подростковой психологической службы (ВППС) в аспекте личностного роста ее участников и профилактики наркомании.

Задачи: обоснование превентивности стратегии включения подростков в просоциальную активность, описание методов исследования эффективности программы, выделение критериев эффективности программы ВППС, представление результатов исследования и их обсуждение.

Основной стратегией первичной профилактики наркомании является формирование у подростков личностных ресурсов, обеспечивающих развитие жизненного стиля с доминированием ценностей здорового образа жизни, и действенной установки на отказ от приема психоактивных веществ. Эффективная реализация такой стратегии возможна на основе подхода к подросткам не только как объектам профилактики, но и как к ее субъектам. Одной из форм передачи подросткам полномочий субъектов профилактики является волонтерское подростковое движение, функцией которого является оказание помощи другим людям, в частности, своим сверстникам. Организации подростков в такие движения помогают естественные реакции подросткового возраста: реакция эмансипации, реакция группирования со сверстниками, хобби-реакция [3]. Влияние просоциальной активности на развитие личности акцентируется многими исследователями в области педагоги-

ки и психологии (Абульханова – Славская К.А., Давыдов В.В., Иванов И.П., Макаренко А.С., Реан А.А., Фельдштейн Д.И. и др.).

Употребление наркотиков детьми и подростками относится к девиантным формам поведения. Проявление нарушений поведения у подростков связаны с социально-психологическими особенностями подросткового возраста – подростковым комплексом, объясняющим конфликтность существования подростка [3]. Общим психолого-педагогическим условием благополучного разрешения подросткового кризиса считается наличие общности, совместности в жизни ребенка и взрослого, сотрудничества между ними [7]. Но не менее важной является общность сверстников, сотрудничество в которой обеспечивает адекватное развитие подростка как субъекта общения, потребность в котором доминирует в подростковом возрасте. В современных условиях развития российского общества актуален поиск новых видов и форм социально одобряемой активности, как условия для развития личности современных подростков. Согласно концепции Божович Л.И., устойчивые качества личности формируются при усвоении определенных форм поведения, и, в свою очередь, в порядке обратного влияния, начинают определять поведение и характер его взаимоотношений с другими людьми [1].

Подростковые конфликты вносят свой вклад в инициацию потребления наркотических веществ, в бегство от действительности в иллюзорный мир. Сам факт их своевременного

разрешения способствует благополучной жизнедеятельности подростков, и в этом им могут помочь сверстники. Волонтерская подростковая психологическая служба (ВППС) является модифицированным вариантом американской программы для подростков «Peer Counseling», что в переводе означает «Психологическое консультирование сверстников». В основе психологического консультирования сверстников лежит модель разрешения проблем. Эта модель, применяемая к участникам конфликта, позволяет организовать процедуру посредничества и привести их к согласию. Психологическое посредничество является помощью людям в конфликтных ситуациях, направленной на восстановление нарушенных отношений и их продолжение на новой, более конструктивной основе [2]. С учетом значимости просоциальной активности в развитии личности, потребностей подростков в общении и самопознании, роли неразрешенных конфликтов в уходе в зависимое поведение, появилась идея модифицировать программу «Peer Counseling» для российских школьников и проверить ее эффективность.

В процедуре посредничества, реализуемой в практике США, акцентируются чувства и поведение участников конфликта [9]. Российским подросткам для разрешения конфликтов требовалась обратная связь не только о том, что чувствует партнер по разрешению конфликта, но и что он думает по поводу своего поступка в конфликтной ситуации. Любой поступок включает в себя три компонента: само действие и связанные с ним мысли и чувства. Анализ поступка в единстве этих компонентов позволяет не только понять поведение человека, но и помочь ему самому найти выход из конфликтной ситуации, сделать свой выбор. Обучение посредников разрешению конфликтных ситуаций и их деятельность должны быть творческими, интересными, радостными, приносящими удовольствие и себе и другим, способствующими формированию позитивных самоотношений и отношений к другим людям. Модель волонтерской подростковой службы и технология подготовки посредников описаны в работе автора [8]. С учетом

профилактического статуса программы, в качестве ее критериев эффективности выделены: отношение к другим людям, самоотношение и отношение к образу потребителя наркотиков. Выбор критериев обусловлен условиями ответственного выбора: самоуважение, учет не только своих интересов, но и интересов других людей, критическое отношение к негативным социальным явлениям.

Влияние программы на ее участников в соответствии с выдвинутыми критериями определялось в психолого-педагогическом эксперименте. Представленные результаты объединяют данные обследования участников программы (145 подростков г. Санкт-Петербурга в возрасте 15–16 лет). Проводились два среза – «до» и «после», с интервалом в два месяца.

Методы исследования. Отношение подростков к себе определялось по методике исследования самоотношения (МИС), шкалы: самопринятие, самооценность, саморуководство, внутренняя конфликтность [5]. Для измерения отношения подростков к другим людям использовался опросник самоактуализации личности (САМОАЛ), шкала «Взгляд на природу человека» [4]; и опросник Л. Райтмана «Философия природы человека», шкалы: зависимость – независимость, доверие – недоверие, сила воли – слабость воли, альтруизм – эгоизм [10]. Индекс привлекательности образа наркомана определялся с опорой на методику изучения образа человека, разработанную Ситниковым В.Л. [6]. Индекс привлекательности образа наркомана (К) определялся через отношение разности привлекательных и непривлекательных определений наркомана к их сумме. Привлекательность и непривлекательность определений оценивалась самими участниками. Достоверность различий оценивалась критерием Стьюдента для зависимых выборок (тст.). Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты обследования участников программы до и после обучения представлены в таблицах 1–4.

Таблица 1

Влияние программы на изменение отношения подростков к себе (на основе МИС)

Параметры измерения	Средние значения до и после эксперимента		
	\bar{X}_1	\bar{X}_2	Критерий значимости различий (Тст.)
МИС			
Самопринятие	5,51	5,83	1,64
Самоценность	5,93	6,53	2,23*
Саморуководство	6,02	6,59	2,68*
Внутренняя конфликтность	5,56	5,15	2,28*

Значимость различий: * $p < 0.05$;

Результаты методики МИС позволяют сделать выводы (на уровне значимости 0.05) о положительном влиянии программы на отношение к себе по таким параметрам как самооценność, саморуководство, ожидаемое снижение внутренней конфликтности. Личностный рост в этом направлении, как нам представляется, связан с ролью посредника как помогающего другим, с ростом его авторитета в среде сверстников и взрослых. Кроме того, посредники осознают, что они

являются моделью поведения для своих сверстников и детей младшего возраста. Ощущение себя ценным субъектом для других людей добавляет самооценности. Ощущение себя руководящим звеном процесса посредничества требует саморуководства для поддержания своего престижа. Снижению внутренней конфликтности способствовала проработка личных конфликтов в процессе обучения, а также межличностных конфликтов внутри группы.

Таблица 2

Влияние программы на отношение подростков к другим людям

Параметры измерения	Средние значения до и после эксперимента		
	\bar{X}_1	\bar{X}_2	Критерий значимости различий (Тст).
Взгляд на природу человека	7,1	8,15	2,05*
Философия природы человека	8,1	9,8	2,13*
Независимость	-2,1	-1,3	2,08*
Доверие	2,1	2,9	2,1*
Сила воли	6,9	7,1	1,92
Альтруизм	1,2	2,1	2,24*

Примечание. Значимость различий: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;

Таблица 3

Влияние программы на изменение индекса привлекательности образа наркомана

Параметры измерения	Средние значения до и после эксперимента		
	\bar{X}_1	\bar{X}_2	Критерий значимости различий (тст.)
Индекс привлекательности образа наркомана	-0,71	-0,96	2,71 $p < 0,01$

Формирование более позитивного взгляда на других людей зафиксировано двумя методиками на уровне значимости 0,05. Этот результат можно объяснить продуктивным развитием самой обучающейся группы на основе разработанной технологии.

Влияние программы на изменение индекса привлекательности образа наркомана отображается в таблице 3.

Негативный индекс привлекательности образа наркомана в процессе обучения значимо усилился. В определениях, которые давали участники программы наркозависимому потребителю наркотиков, появилось больше непри-

влекательных характеристик. Но если изменился образ, то для подростков изменилась и объективная реальность, та ее часть, которая создается взаимодействием между людьми, отношениями между ними.

Для определения наличия (или отсутствия) корреляционной связи между показателями индекса привлекательности образа наркомана (К) и параметрами измерения отношения школьников к другим людям были сопоставлены ранжированные данные по ним для участников четырех групп, измеренные до обучения.

Корреляция между показателями индекса привлекательности образа наркомана и пара-

Таблица 4

Корреляции между показателями индекса привлекательности образа наркомана (К) и параметрами измерения отношения школьников к другим людям (до обучения) (N = 40)

Параметры измерения	Средние значения		Эмпирическое значение коэффициента ранговой корреляции Пирсона
	\bar{X}	\bar{K}	r
Шкала «Философия природы человека» (опросник Райтмана)	6,9	-0,685	-0,381
Индекс привлекательности образа наркомана			$p < 0,05$

метрами измерения отношения к себе и другим людям статистически значимо отличается от нуля. Чем позитивнее взгляд на природу человека, тем более негативно относятся подростки к явлениям, разрушающим эту природу.

Выводы. Проведенный эксперимент статистически подтвердил профилактический потенциал программы в аспекте формирования негативного отношения подростков к образу потребителя наркотиков и позитивного отношения к себе и другим людям. Выявленная корреляционная связь между показателями индекса привлекательности образа наркомана и параметрами измерения отношения школьников к другим людям позволяет сделать вывод, что чем более позитивно подросток видит природу человека, тем более негативным для него является образ носителя потребителя наркотиков. Волонтеры – посредники, как субъекты позитивного поведения и отношений, выступают моделью для своих сверстников и оказывают, таким образом, позитивное влияние на подростковую среду в целом. Одной из стратегий профилактики наркомании может стать стратегия коррекции отношений подростков с людьми из его ближайшего социума на основе психологического анализа индивидуального жизненного опыта, который наиболее ярко проявляется в конфликтных ситуациях.

Список литературы

1. Божович Л.И. Проблемы формирования личности. – М., Воронеж: МОДЭК, 1995. – 352 с.
2. Гришина Н.В. Психология конфликта. – СПб.: Питер, 2004. – 464 с.
3. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. – Л.: Медицина, 1983. – 255 с.
4. Калина Н.Ф. О самоактуализации личности. / Маслоу А. Психология бытия. – М: Рефлбук., 1996. – С. 293 – 300.
5. Пантелеев С.Р. Методика исследования самоотношения личности. – М.: Смысл, 1993. – 30 с.
6. Ситников В.Л. Образ ребенка в сознании детей и взрослых. – СПб.: Химиздат, 2001. – 288 с.
7. Слободчиков В.И., Исаев Е.И. Основы антропологической психологии. Психология развития человека: Развитие субъективной реальности в онтогенезе. – М.: Школьная пресса, 2000. – 416 с.
8. Шабалина В.В. Психология зависимого поведения: На примере поведения, связанного с употреблением наркотиков и других психоактивных веществ. – СПб.: Изд – во СПб. ун – та, 2004. – 336 с.
9. Schmidt F., Friedman A. Creative conflict solving for kids. – Fl., Miami, 1995. – 40 p.
10. Wrightman L. Measurement of philosophies of human nature. Psychological Reports, 1964, № 14. – P. 743- 751.

Summary

Curricular of volunteer adolescent psychological service is based on helping adolescent activity and emphasizes the procedure of mediation in conflict solving. Attitudes to other people, self attitude and attitude to the drug user image are considered like the criteria for curricular efficacy in the aspect of personal growth and drug abuse prevention. The curricular efficacy had been statistically proved. The helping activity of adolescent mediators develops positive attitudes to self and other people and negative attitude to the drug user image. Volunteers – mediator like subjects of these attitudes serve as a role model to peers and to younger students.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА СРЕДИ СТУДЕНТОВ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

А.В. Богданова

Санкт-Петербургский государственный университет

Специфика юношеского периода состоит в переходе к зрелым формам мышления, переживаний и поведения. Таким образом, юность является вторым (после подросткового) и окончательным переходным периодом к самостоятельной взрослой жизни. В отечественной психологии исследователи часто выделяют раннюю юность, то есть старший школьный возраст (от 15 до 18 лет), и позднюю юность (от 18 до 23 лет) [7]. Зарубежные авторы, как правило, не выделяют юношеский возраст, называя период от наступления половой зрелости до ранней взрослости подростковым. Результаты конкретных исследований позволяют выявить психологическую специфику юношеского возраста [1–3, 8–10]. Мы

считали целесообразным провести исследования в группах юношей старшего школьного возраста и юношей студенческого возраста с целью установления возможных различий и общих закономерностей формирования психического здоровья в переходном периоде от завершения полового созревания до ранней взрослости. Есть основания описывать позднюю юность и как начальную фазу зрелости личности, поскольку физический рост организма завершается в среднем к 20 годам.

Цель исследования – выявить особенности индивидуально-типологических факторов личности и личностных акцентуаций, свойственные младшему и старшему юношескому возрасту, на основе чего определить оптималь-

ные стили и техники психокоррекции и провести их практическую проверку.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе Нахимовского военно-морского училища и Военно-медицинской академии. Обследовались учащиеся и студенты этих учебных заведений – младшие юноши 16–18 лет (109 чел.) и старшие юноши 19–23 лет (80 чел.). Использовались следующие диагностические методы: наблюдение, беседа, биографический метод, экспертные оценки поведения, методы оценки отдельных познавательных психических функций, опросник Кеттелла 16-ФЛЮ, опросник Айзенка, опросник Кейрси, опросник МЛЮ-«Адаптивность», патохарактерологический диагностический опросник (ПДО).

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты сравнения типологических групп юношей по показателям 16-факторного опросника Кеттелла сводятся к следующему. В названиях факторов фигурируют только их положительные полюсы (соответствующие большему числу набранных сырых баллов). Известно, что тест-опросник Кеттелла позволяет оценить ведущие, структурообразующие черты личности. Сопоставление типологического подхода и подхода, основанного на исследовании черт, свидетельствует в пользу их сходства. Это вполне закономерно, поскольку и опросник Кейрси, и опросник Кеттелла описывают одну и ту же психологическую реальность – совокупность адаптивных и конструктивных свойств личности.

Юноши сенсорно-планирующего типа (SJ) отличались от остальных большей экспрессивностью (фактор F); большей ответственностью (фактор G); меньшей мечтательностью, то есть большей практичностью (фактор M); меньшим радикализмом, то есть большим консерватизмом (фактор Q1). У них также отмечался высокий конформизм (низкие значения фактора Q2) и относительно высокая напряженность (фактор Q4). Итоговые данные совпадают или не противоречат усредненному психологическому портрету данного типа [4, 6].

Юноши сенсорно-импульсивного типа (SP) демонстрировали меньшую выдержанность, то есть относительную эмоциональную неустойчивость (фактор C); меньшую смелость, большую робость (фактор H); повышенную подозрительность (фактор L). Им были свойственны достоверно более высокая дипломатичность, то есть гибкость и искусственность в общении (фактор N); сниженный самоконтроль, недисциплинированность (фактор Q3, высоко достоверные различия); низкая напряженность, по сути, расслабленность (фактор Q4). Совпадение с усредненным психологическим портретом – удов-

летворительное; данные по фактору H привносят в этот портрет нечто новое.

Юноши – представители интуитивно-логического типа (NT) отличались сниженной экспрессивностью, то есть большей сдержанностью и рассудительностью (фактор F). Они демонстрировали меньшую подозрительность, большую доверчивость (фактор L); повышенный неконформизм (фактор Q2) и, в то же время, весьма высокий самоконтроль (фактор Q3, различие высоко достоверно). В данном случае совпадение с усредненным типологическим портретом можно считать полным.

Наконец, юноши – представители интуитивно-чувственного типа (NF) отличались тенденцией к большей социальной смелости (фактор H); достоверно меньшей дипломатичностью, некоторой социальной неуклюжестью (фактор N). Кроме того, им были свойственны низкая тревожность (фактор O) и высокий радикализм со скептицизмом (фактор Q1). Последнее сочетание больше соответствует NT, чем NF-типу. Отличительные признаки интуитивно-чувственного типа (NF) в целом не совпадают с обобщенным психологическим портретом.

Полученные данные описывают позитивные, адаптивные свойства личности, что в процессе психокоррекции именуется «ресурсной базой». Обычно это те качества, которые субъект может произвольно форсировать, усилить, чтобы мобилизовать энергию для поиска новых форм поведения.

Далее типологические группы младших юношей сравнивались по показателям психологической уязвимости личности, которые правомерно считать факторами риска психической дезадаптации. Использовались патохарактерологический диагностический опросник (ПДО) и анкета «Прогноз» для интегральной оценки психического здоровья.

Юноши сенсорно-планирующего типа (SJ) отличались от остальных наименьшей выраженностью циклоидного, лабильного, астено-невротического и психастенического акцентуированных радикалов. У них были также менее всех прочих выражены шизоидные и истероидные черты. По некоторым данным, представители типа SJ не склонны к невротизации, а на стрессовые ситуации реагируют не психически, а психосоматически [10].

Юноши сенсорно-импульсивного типа (SP) обнаруживали наибольшую гипертимность, невысокие циклоидность и лабильность. Уровень общей психической неустойчивости был у них самым высоким.

Юноши – представители интуитивно-логического типа (NT) отличались наивысшей лабильностью (различие достоверно) и астено-невротичностью. К этому следует добавить их первенство по показателям сенситивности, психас-

теничности (различие высоко достоверно), а также шизоидности и эпилептоидности. Столь разнообразный «мозаичный» набор латентных признаков уязвимости делает коррекционную работу с этим контингентом юношей сложной.

Наконец, юноши – представители интуитивно-чувственного типа (NF) отличались самой низкой сенситивностью, эпилептоидностью и неустойчивостью, зато самой высокой истероидностью. Показатель общей психической неустойчивости был у них самым низким в сравнении с другими типологическими группами.

Исследование психического здоровья младших юношей мы считали необходимым дополнить коррекционным экспериментом. В каждой из четырех типологических групп были выявлены по 4 – 5 человек, отличавшихся затрудненной адаптацией в коллективе и низкой успеваемостью (группа риска, всего 18 чел.). Для каждого из психологических типов были составлены индивидуализированные программы аутогенной тренировки, включавшие 6 занятий продолжительностью 1 час. Использовался оригинальный психопрофилактический вариант аутогенной тренировки [5], содержащий словесные формулы самовнушения, адресованные разным типам темперамента, выявляемым с помощью опросника Кейрси. Занятия проводились в мини-группах с представителями каждого психологического типа отдельно. Перед началом и в конце этой работы юноши были обследованы с использованием следующих психодиагностических методик: шкалы сниженного настроения – субдепрессии (ШСНС), шкалы астенического состояния (ШАС) и опросника нервно-психической напряженности (НПН). Это позволило провести экспресс-оценку эффективности курса психокоррекции. Результаты ее сводятся к следующему. Показатель нервно-психического напряжения до коррекции составлял $62,2 \pm 3,2$ балла, после коррекции – $45,3 \pm 2,7$ балла. Соответствующие цифры для показателя астенического состояния составляли $76,1 \pm 6,3$ балла и $52,3 \pm 4,7$ балла, для показателя настроения – $68,4 \pm 5,9$ балла и $57,3 \pm 3,9$ балла. Все приведенные различия достоверны, $p < 0,05$.

Таким образом, проведенная психокоррекция оказала заметное позитивное действие. В частности, нервно-психическое напряжение уменьшилось от интенсивного уровня до детензивного, выраженность астенического состояния снизилась от умеренной до слабой, настроение изменилось от сниженного до удовлетворительного. Предпринятые меры коррекции оказали наибольшее влияние на настроение. Это требует их дальнейшего совершенствования.

Заключение.

В младшем юношеском возрасте (16–18 лет) на фоне закрепления позитивных типологических особенностей, выявляются также по-

граничные с нормой акцентуированные черты характера и темперамента. Этот возраст предоставляет широкие возможности для индивидуально целенаправленной психокоррекции.

В старшем юношеском возрасте (19–23 года) складываются устойчивые формы психического здоровья, включающие относительно независимые функциональные и дисфункциональные компоненты. Большинство юношей в этом возрасте приобретают способность критически оценивать свои достоинства и недостатки. В каждой типологической группе находятся 20–35% молодых людей, готовых прибегнуть к необходимой профессиональной психологической помощи, а также работать над собой самостоятельно.

Список литературы

1. Владимирова И.М. Особенности психологической адаптации лиц с различными свойствами темперамента к процессу обучения в военно-медицинском вузе // Автоферат дисс. канд. психол. наук. – СПб.: СПбГУ, 2001. – 20 с.
2. Владимирова И.М., Овчинников Б.В. Состояние здоровья и психофизиологический статус студентов медицинского вуза с различными типами темперамента // Диагностика и коррекция дизадаптационных состояний организма. – СПб., 1994. – С. 43 – 46.
3. Кон И.С. Психология ранней юности, – М.: Просвещение, 1989. – 255 с.
4. Крегер О., Тьюсон Д. Типы людей. Шестнадцать типов личности, определяющих, как мы живём, работаем и любим / Пер. с англ. – М.: Персей, Вече, АСТ, 1995. – 544 с.
5. Никифоров Г.М. Психология здоровья. Учебн. пособие. – СПб.: Речь, 2002. – 256 с.
6. Овчинников Б.В., Владимирова И.М., Павлов К.В. Типы темперамента в практической психологии. – СПб.: Речь, 2003. – 288 с.
7. Петровский А.В., Ярошевский М.Г. Психология. Словарь / Под общ. ред. А.В. Петровского, М.Г. Ярошевского. – 2-е изд. – М.: Политиздат, 1990. – 494 с.
8. Психология здоровья. Учебник для вузов / Под ред. Г.С. Никифорова. – СПб.: Питер, 2003. – 607 с.
9. Смирнова С.В. Профилактика дезадаптации первокурсников вуза посредством развития психической флексиби́льности // Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. – Томск: Изд. Томского госуниверситета, 2005. – 22 с.
10. Харитонова И.В. Дезадаптационные проявления у людей с различным типом темперамента при эмоциональном стрессе // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб.: СПб МАПО, 1997. – 24 с.

Summary

There were studied features of mental health of young men – pupils and students (189 people). Questionnaires of Keirsey, Kettel, «Adaptability», etc. were used. The groups of attributes connected with each 4 types of temperament on Keirsey system are established. These attributes were subdivided into adaptive features of the person and disadaptive accented radicals. Their parities within the limits of 4 types of temperament allowed to lead effective psycho-correction.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОРМЫ САМОРЕАЛИЗАЦИИ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Ю. Третьяков, С.П. Захарченко

Белгородский государственный университет, Белгород.

Цель исследования состоит в изучении влияния конкретной формы самореализации человека (с учетом главенствующей у него аксиологической установки) на распространенность и особенности течения первичной артериальной гипертензии (АГ).

Материалы и методы исследования. Изучение особенностей АГ строилось в двух группах больных. 1-ю – составили 24 пациента, – «социально-активные» личности, главным условием самореализации у которых является рыночная доминанта [1, 5]. В эту группу входили представители мелкого и среднего бизнеса (13 чел), работники частных юридических и экономических компаний (6 чел), менеджеры (5 чел). Во 2-ю группу подобраны 22 испытуемых с наиболее отстоящими от первых аксиологическими приоритетами и самореализацией человека там, где по определению исключаются элементы рыночной состязательности, а финансовый успех является хотя и желательным, но далеко не главным. Это так называемый «альтруистический» тип личности: монашествующие и послушники монастырей Курской Епархии (13 чел), люди, занятые в патронаже инвалидов и престарелых (9 чел).

Критериями включения в исследование служили первичная форма АГ, не менее чем 5-летняя продолжительность повседневной работы испытуемого в выбранной специальности, отсутствие постоянной формы мерцания/трепетания предсердий или АВ-блокады 2–3 степени. Диагностическая программа состояла из ультразвукового исследования сердца с определением общепринятых морфометрических показателей: толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд), толщины межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), конечного

Вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R. Devereux et al. (значения менее 216 г. считались нормальными) и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ – по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{\text{ММЛЖ}}{\text{ППТ}} (\text{г/м}^2),$$

где ППТ – площадь поверхности тела, рассчитанная по методу Dubois, используя калькулятор поверхности тела (Bristol-Myers Squibb). Из параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ регистрировали максималь-

ную скорость потока Е раннего диастолического наполнения ЛЖ (Ve), максимальную скорость потока А предсердного диастолического наполнения ЛЖ (Va), отношение скоростей пиков Е и А (Ve/Va) и DTe – время замедления потока Е.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ STATISTICA 5,0 и Биостатистика для Windows (по книге S. Glantz).

Результаты исследования и их обсуждение. Среди 164 обследованных лиц с «альтруистической» ориентацией АГ диагностирована у 22 человек (13,4%), что значительно ниже ($p = 0,006$), чем в противоположной популяции, где заболевание выявлено у 50 из 170 обследованных (29,4%, из них и была составлена 1-я группа так, чтобы уравновесить 2-ю выборку по критериям возраста, пола и продолжительности заболевания).

В таблице 1 показано, что средние цифры САД и ДАД были значительно ($p < 0,01$) выше в группе «социально-активных» лиц, наоборот, у «альтруистических» личностей чаще фиксировалась 1-я степень АГ ($p < 0,05$). Как следствие этого ультразвуковые критерии гипертрофии ЛЖ наибольшую величину принимали в 1-й группе, когда значения КДР и ТМЖПд, различались между выборками на 5,1% и 12,4% ($p < 0,05$). В соответствии с ними максимальный рост ММЛЖ происходил также у лиц с «социально-активной» ориентацией ($p = 0,01$). Структурная модификация ЛЖ у всех больных старше 55 лет свидетельствовала о существенной ригидности миокарда, что констатировано при выявлении 1-го типа его диастолической дисфункции. В то же время, характеристики трансмитрального диастолического потока у больных двух групп были одинаковы ($p > 0,05$).

Упорядочив обнаруженные особенности, можно выделить главное: во-первых, у людей «альтруистического» склада личности АГ встречается реже, отличается умеренным ростом САД и ДАД, сопровождаясь меньшими морфометрическими сдвигами со стороны ЛЖ. Но, во-вторых, степень диастолической дисфункции, релаксационная способность миокарда, оказывается такой же, как и в противоположной группе. Однако, последнее несоответствие – лишь кажущееся противоречие, особенно если апеллировать к конкретной программе лечения болезни. В таблице 2 продемонстрировано рас-

Таблица 1

АГ и структурно-функциональные характеристики ЛЖ у больных с «социально-активной» и «альтруистической» ориентацией

Показатели		1-я группа, n = 24	2-я группа, n = 22	P
САД, мм. рт. ст.		170,0 ± 8,8	158,2 ± 16,3	0,01
ДАД, мм. рт. ст.		95,4 ± 5,1	88,2 ± 5,9	0,001
ТМЖП _д , см		1,13 ± 0,15	0,99 ± 0,11	> 0,001
ТМЖП _с , см		1,36 ± 0,09	1,35 ± 0,1	0,34
ТЗСЛЖ _д , см		1,05 ± 0,14	0,97 ± 0,12	0,056
ТЗСЛЖ _с , см		1,26 ± 0,09	1,25 ± 0,06	0,18
КДР, см		5,3 ± 0,1	5,03 ± 0,2	0,001
КСР, см		3,50 ± 0,09	3,48 ± 0,1	0,32
ММЛЖ, г		267,1 ± 40,8	211 ± 50,8	0,01
ИММ, г/м ²		139,7 ± 22,2	109,6 ± 20,7	> 0,001
1	Ve, см/с	71,0 ± 4,8	70,8 ± 5,04	0,91
	Va, см/с	60,5 ± 5,4	60,1 ± 5,8	0,83
	Ve/Va	1,19 ± 0,18	1,18 ± 0,19	0,93
	DTe, мс	208,0 ± 24,6	196,4 ± 20,2	0,18
2	Ve, см/с	55,9 ± 2,8	55,3 ± 3,1	0,66
	Va, см/с	82,6 ± 1,6	83,1 ± 0,99	0,39
	Ve/Va	0,68 ± 0,04	0,66 ± 0,04	0,57
	DTe, мс	233,3 ± 8,6	233,8 ± 9,2	0,92

Примечание. 1 – показатели трансмитрального диастолического потока у лиц моложе 55 лет, 2 – у лиц старше 55 лет; 1-я группа: 1- n = 15, 2 – n = 9; 2-я группа: 1 – n = 14, 2 – n = 8. P – достоверность по критерию t Стьюдента.

пределение пациентов в зависимости от характера медикаментозной терапии АГ.

Больные 1-й группы значительно чаще и дольше практиковали лекарственную терапию, использовали комбинации гипотензивных препаратов. Многие из них (14 человек) имели возможность принимать более дорогостоящие и эффективные средства, в основном негипотензивного ряда. В противоположном случае, среди лиц с «альтруистической» ориентацией, только двое больных получали фармакологические средства регулярно, но большинство,

по положению современных медицинских стандартов, лечились неверно. Пациенты использовали гипотензивные препараты преимущественно при появлении (усилении) симптомов заболевания (эпизодически), применяли менее обоснованные средства, в суточной дозе, не адекватной состоянию, отдавали предпочтение монотерапии (17 человек). Если же речь шла о комбинированных средствах, то это всегда были устаревшие лекарственные формы (типа адельфана).

Таким образом, близкие значения Ve, Va, DTe в обеих выборках можно объяснить тем, что функциональные характеристики диастолы ЛЖ, будучи более обратимыми, первыми меняются при регулярном применении антигипертензивной терапии или включении в лечебную программу современных средств, сдерживающих ремоделирование миокарда у больных 1-й группы. Наоборот, менее активное лечение АГ в противоположной выборке служит, по-видимому, основной причиной совпадения указанных показателей.

Однозначно свидетельствовать о причинах, определяющих тот или иной тип эволюции гипертонической болезни при исходно противоположных типах самореализации личности, трудно. По-видимому, они связаны в первую очередь с особенностями повседневной жизни, спецификой трудовой деятельности, отдыха и т. д. [2, 3]. При анализе характера труда у указанных пациентов акцент ставился на основные его свойства: продолжительность, интенсивность, условия для выполнения, форма работы (физическая или умственная). И хотя мы не имели возможности в строгой физической категории выразить значение работы в конкретной выборке или у отдельного человека, обращало на себя внимание, что интенсивность и продолжительность труда у испытуемых 2-й группы были выше. Например, хозяйственная деятельность, строительные и ремонтные работы в монастырях, патронаж инвалидов или уход за тяжелобольными требовали значительных усилий. В последнем случае работа сочеталась с нарушением режима ночного отдыха и высоким психоэмоциональным напряжением. Физический труд среди пациентов 1-й группы был меньше, однако двигательная активность, в

Таблица 2

Практика лекарственной коррекции АГ у пациентов групп сравнения

Характер лечения	1-я группа, n = 24	2-я группа, n = 22	P
«Регулярное» (прием препаратов ≥ 5 раз в неделю), n, %	13 (54,2)	2 (9,1)	0,038
«Нерегулярное» (прием препаратов 2–4 раза в неделю), n, %	7 (29,2)	8 (36,4)	0,942
«Эпизодическое» (прием препаратов ≤ 1 раз в неделю), n, %	4 (16,7)	14 (63,6)	0,059
Лечение одним препаратом, n, %	10 (41,7)	9 (40,9)	0,81
Прием комбинированных средств или двух препаратов, n, %	14 (58,3)	13 (59,1)	0,83

Примечание. Достоверность p по критерию χ.

силу профессиональных особенностей, у менеджеров оставалась высокой.

Главными чертами трудовой деятельности у лиц «социально-активного» выбора можно считать, во-первых, широкий диапазон межличностных контактов, нужный для достижения экономического успеха начатого дела, необходимость выстраивать партнерские взаимоотношения (находить общий язык) с различными людьми. И, во-вторых, требование длительной мобилизации интеллектуальных усилий, информационная перегруженность и условия, когда за короткое время нужно принимать правильное решение (выделять основное из множества второстепенных деталей), всего того, что призвано снижать степень финансового риска, как обязательного атрибута рынка. Изложенные факторы, вероятно, определяют неблагоприятное течение АГ в 1-й группе. Но это еще не всё. Многолетнее изучение АГ в группе монахинь-затворниц позволили М. Timio et al., 1988 (цит. по В.М. Хаютину) заключить, что причины меньшей распространенности заболевания у них – отсутствие негативных межличностных явлений: конфликтов, конкуренции, агрессии [4]. Сюда же можно добавить существование у альтруистических личностей разумного самоограничения материальных потребностей, исключение эпизодов депрессии (уныния). Последняя компенсируется надеждой, как категорией всегдашнего признания реальности лучшего и стремления к нему. И, наконец, самореализация «социально-активной» личности во многом зависит от внешних условий и лимитирована ими, тогда как у «альтруистов» – прерогатива, главным образом, самого человека.

Заключение. Первичная АГ при «социально-активной» (рыночной) ориентации личности, в отличие от противоположной группы больных с альтруистическим аксиологическим выбором, встречается чаще и характеризуется высокой интенсивностью со значительной структурно-функциональной трансформацией ЛЖ, несмотря на более адекватную фармакологическую коррекцию болезни.

Список литературы

1. Гундаров И.А. Почему умирают в России, и как нам выжить? – М.: Медиа Сфера, 1995. – 100 с.
2. Гундаров И.А. Пробуждение: пути преодоления демографической катастрофы в России – М.: Беловодье, 2001. – 350 с.
3. Стародубов В.И. Состояние здоровья населения Российской Федерации: тенденции и прогнозы. Труды VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – С. 59–77.
4. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни // Кардиология. – 1996. – № 7. – С. 27–35.
5. Fromm E. Человек для самого себя: исследование психологических проблем этики – М.: Дайджест, 1993. – 253 с.

Summary

Two groups of patients were being studied. 1st – people, whose professional choice and conditions of living demand top realization of market dominant («social-active» persons), 2nd – «altruistic» persons. Disease occurs more often ($p = 0,006$) in pulation of people with «social-active» (market) orientation, in contradistinction to «altruistic» group, and characterizes with high intensity and substantial structural-functional transformation of the left ventricle.

УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ НА ОСНОВАНИИ МОНИТОРИНГА ПРОЦЕССА ОБУЧЕНИЯ

Е.С.Трегубова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Совершенствование медицинского образования тесно связано с модернизацией Российского здравоохранения, направленной на повышение доступности и качества медицинской помощи, ибо *качество оказываемой медицинской помощи не может быть выше качества полученного образования*. Перед высшим медицинским образованием стоит важнейшая задача – обеспечить высокое качество подготовки специалистов на основе сохранения фундаментальности и соответствия актуальным и перспективным потребностям личности, общества и государства [1].

Трудно и практически невозможно дать всестороннее и полное определение такого сложного понятия как «качество» применительно к деятельности вуза вообще и к деятельности отдельной кафедры или отдельного преподавателя в частности. Есть большой риск остаться непонятым, но приходится остановиться на таком рабочем определении *качества как соответствие норме*, которое уже используется специалистами, занимающимися проблемами управления качеством образования (КО) в вузах [3, 5]. Это определение не следует рассматривать как нечто, противоречащее разнообразию, творчеству, как примитивизм, наконец, поскольку ценности, цели и нормы могут (и должны) включать и разнообразие, и творческий подход, и высокий уровень педагогической рефлексии, а также многое другое. Понятие «нормы» не является абсолютным и зафиксированным навсегда. В «норму» включаются новые элементы, которые формулируются

на основе новых ценностей и целей личности, общества и государства. Изменение условий жизни в современном обществе, в здравоохранении, среди которых следует особо выделить динамичность процессов, использование высоких и информационных технологий требует от его членов способности находить необходимую информацию, принимать нестандартные решения в нестандартных ситуациях. Студенты и учащиеся должны из пассивных слушателей и исполнителей чужой воли превратиться в активных участников образовательного процесса. Все это предъявляет новые требования к системе высшего медицинского образования в целом и процессу обучения в частности. Поэтому понятие качество как соответствие норме не опасно, если хороша норма. И если прописать, обсудить и принять эту норму, то можно и сравнивать с ней и выстраивать систему управления качеством.

Целью исследования явилось обоснование и разработка комплекса информационных и организационных технологий, обеспечивающих реализацию процесса непрерывного улучшения качества.

От оценки качества обученности необходимо перейти к оценке качества образования, для этого вся вузовская организация была рассмотрена как система, в которой протекает множество сложных процессов. Управление КО реализуется на основе управления процессами. При этом невозможно охватить сразу всю систему вуза, и основное внимание было сосредоточено на изучении основного (базового) процесса вуза.

Объектом исследования стал процесс обучения, для мониторинга которого была разработана методология и показатели, позволяющие оценить и сравнить качество процесса обучения на различных кафедрах.

Результаты исследования и их обсуждение. Мониторинг ставит задачей фиксацию состояния системы, ее системное описание, оценку эффективности системы целиком или отдельных подсистем, определение неисправностей и сбоев. При этом он дает возможность выявить потенциальные опасности и сбои до их наступления, предупредить о возможных опасностях. Принципиальным является и тот факт, что одной из основных целей мониторинг ставит прогноз состояния системы целиком и ее отдельных подсистем. Мониторинг может существовать только во взаимосвязи с управлением, системой принятия решений. Эффективность не нацеленного на управление мониторинга низка и приводит к ряду недостатков, основные из которых – избыточность и недостаточность информации, ее невостребованность. Только в рамках управленческих процедур возможно планирование мониторинга.

В отношении процесса обучения «нормирования», позволяющего получать конкретные результаты, сравнивать и сопоставлять результаты различных подразделений между собой и во времени, никогда не проводилось. Это связано с тем, что, с одной стороны, обучение (как, впрочем, и врачебное дело) всегда считалось неким «таинством», предполагавшим взаимодействие, зачастую выстраивавшееся эмпирическим путем, между опытным специалистом и желающим приобрести (или усовершенствовать) знания человеком. С другой стороны, в каждой отрасли процесс обучения имеет свои складывающиеся годами особенности, которые, безусловно, накладывают на него свой отпечаток. Для управления качеством обучения необходимо четко понимать специфику обучения, имеющуюся в определенной отрасли. Вышнее медицинское образование в России имеет славную историю и традиции, которые формировались десятилетиями и определили престиж высшей медицинской школы [1,2,4]. И при разработке требований к процессу обучения, попытках нормирования нами учтены специфические особенности процесса обучения в медицинском вузе:

- академизм, приверженность традициям;
- преобладание в обучении студентов репродуктивного компонента;
- огромный и все возрастающий объем учебного материала;
- выраженная алгоритмизация профессиональных процессов, находящая отражение и в обучении;

– выраженный гуманитарный компонент, необходимость понимания психологии и знания психики больного человека;

– огромная роль воспитательного процесса в формировании личностных и душевных качеств будущих специалистов;

– совмещение профессиональной врачебной и педагогической деятельности у большинства преподавателей;

– нераздельность образовательного процесса и развития науки, что позволяет преподавателям быть одновременно и крупными учеными;

– использование в процессе обучения тематических больных и клинических баз;

– высокая «рискованность» процедуры оценки полученных навыков, т.к. объектом их приложения является больной человек;

– частое отсутствие объективных критериев оценки выполнения навыков и умений.

Для непосредственного проведения мониторинга (в виде самооценки или экспертной оценки) нами предложен методический прием разделения процесса обучения на основные периоды (4) и этапы (13) [6].

1 период Оценочно-аналитический

1.1. Этап анализа обучаемого контингента

1.2. Этап оценки учебных программ

1.3. Этап оценки компетентности профессорско-преподавательского состава

1.4. Этап оценки образовательной среды

2 период Конструктивно-прогностический

2.1. Этап конструирования учебно-методического комплекса

2.2. Этап конструирования образовательной среды

2.3. Этап конструирования организационных условий

3 период Деятельностно-организационный (обучающий)

3.1. Этап предъявления теоретической информации (лекции)

3.2. Этап самостоятельной отработки знаний и умений

3.3. Этап отработки знаний и умений на практическом занятии (семинар, лабораторная работа, собственно практическое занятие)

3.4. Этап контроля по курсу (дисциплине)

4 период Диагностико-коррекционный

4.1. Этап анализа результатов

4.2. Этап корректировки процесса обучения

Особенностью разработанной методики мониторинга является переход от качественного описания состояния различных этапов процесса обучения к количественному, что позволяет использовать статистические методы и инструменты качества для оценивания полученных результатов. Преимущество этого подхода в том, что результаты могут быть документирова-

ны и прослежены по времени по мере достижения целей улучшения деятельности.

Результативность и эффективность процесса может быть оценена при внутренних и внешних проверках по разработанным шкалам (для каждого периода рассчитан коэффициент значимости от 0 до 100 таким образом, что сумма всех коэффициентов равна 100; каждый из этапов внутри периодов получил определенное количество баллов).

Для проведения мониторинга разработана анкета, состоящая из 150 вопросов, которые позволяют оценить качество проведения каждого этапа процесса обучения и в которых нашли отражение основные проблемы, оказывающие непосредственное влияние на качество процесса обучения. При подведении итогов учитывается значимость каждого показателя (вопроса), установленная экспертами методом Дельфи. Максимальное количество баллов, которое может быть набрано учебными подразделениями, равно 1000 (100%). Это и есть эталон качества, идеальный показатель качества процесса обучения. Набранное кафедрой количество баллов является показателем качества процесса обучения на кафедре.

Для работы внутри вуза ориентация на идеальную модель – это программа-максимум, требующая колоссальных затрат сил, времени и ресурсов, которых зачастую не хватает. Для оперативного управления процессом, текущего решения проблем управления качеством образования должны быть выбраны приоритеты в зависимости от реального состояния дел в каждом вузе. С этой целью вводится понятие временной «внутренней нормы». «Внутренняя норма» – это средний по вузу уровень показателей качества, полученных при мониторинге различных учебных подразделений вуза. Норма внутри вуза рассматривается как уровень качества процесса обучения в определенный временной промежуток. Понятие «внутренней нормы» не является синонимом понятия «удовлетворительное качество». В каждом вузе не может быть своего собственного представления о качестве, и, следовательно, внутренняя норма не должна значительно отличаться от идеального показателя, а в условиях конкурентного выживания каждый вуз будет стремиться к тому, чтобы внутренняя норма соответствовала идеальному показателю.

Для оценивания результатов мониторинга используется нормирование результатов самооценки с применением методики Z-преобразования: после определения среднего значения результатов самооценки (внутренняя норма $M_{ср.}$) для подразделений, включенных в анализ (рис.1), рассчитывается степень средне-квадратичного отклонения показателя каждого подразделения от среднего значения (рис.2).

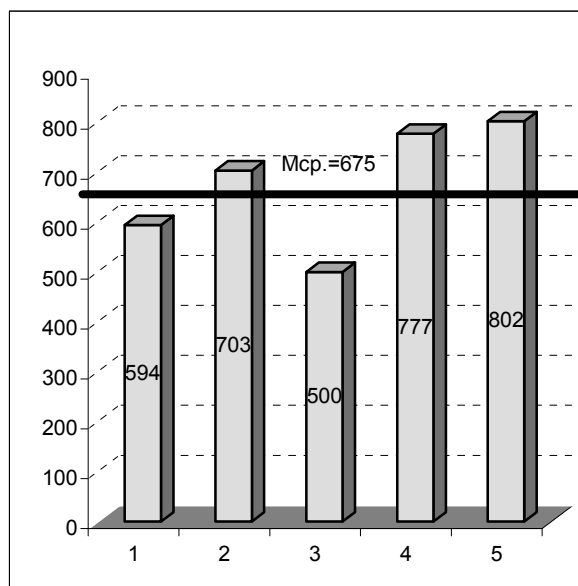


Рис.1 Показатели качества процесса обучения (в баллах) по учебным подразделениям 1-5.

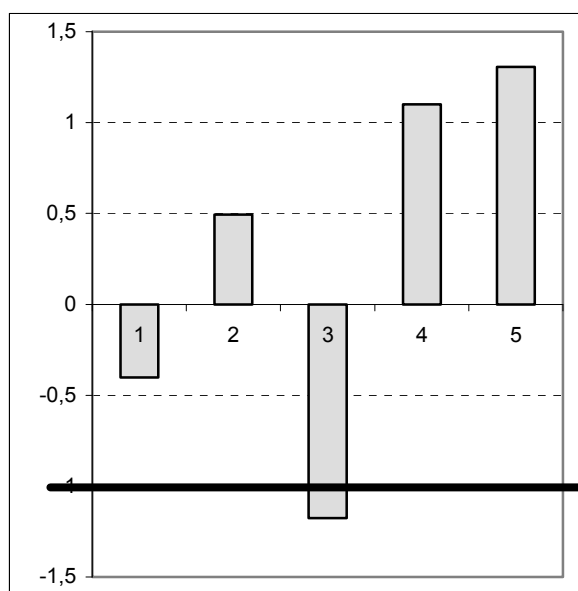


Рис.2. Показатели качества процесса обучения в учебных подразделениях 1-5 с учетом сигмальных отклонений

Отклонение может быть со знаком (+), т.е. лучше, чем в среднем и со знаком (-), т.е. хуже, чем в среднем. Полученные данные, позволяют определить, является ли вуз стабильной или нестабильной системой. Результаты нормирования позволяют определить «точки» приложения управленческих решений и их очередность. При проведении мониторинга наиболее логичным является сравнение кафедр с близкими по профилю (социально-гуманитарные, общемедицинские, специальные), а также сравнение кафедр внутри факультетов. Средневузовский показатель может использоваться для оценки ситуации по вузу в целом.

Выявить основные проблемы и получить ответ на вопрос, за счет какого периода процесса обучения происходит ухудшение качества, позволяет более глубокий анализ, проводимый по периодам и этапам процесса обучения.

Для оценки вклада отдельных этапов процесса обучения на кафедре в ненадлежащее качество процесса обучения с учетом их доли в общей структуре возможно использование одного из методов статистического контроля качества – анализа Парето (рис. 3).

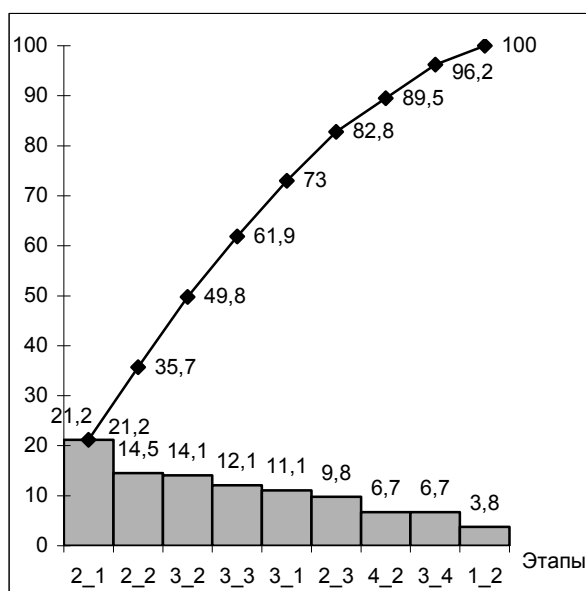


Рис.3. Распределение ненадлежащего качества процесса обучения по этапам процесса в одном из учебных подразделений вуза (первая цифра – номер периода, вторая – этапа)

Результаты мониторинга и необходимые для улучшения качества процесса обучения мероприятия в общем виде могут быть представлены руководству вуза и факультетов, а для каждого учебного подразделения по результатам мониторинга формулируются конкретные проблемы и возможные пути их решения. Составление диаграммы Исикавы руководителем подразделения совместно с экспертами позволяет провести детальный анализ причин возникновения дефекта в анализируемом процессе и составить план мероприятий по улучшению ка-

чества образования – по периодам и этапам и по направлениям работы.

Выводы:

1. Непрерывное улучшение качества образования в вузе возможно на основании управленческих решений, основанных на результатах мониторинга базового процесса вуза – процесса обучения.

2. Разработанная методика мониторинга процесса обучения ориентирована на информационное обеспечение управления вузом, позволяет судить о состоянии процесса обучения в любой момент времени в любом учебном подразделении и может обеспечить прогноз его развития.

Список литературы

1. Володин Н.Н. Ключевые задачи вузов // Медицинский вестник. - 2002. - № 35. - С. 2.
2. Денисов И.Н. Медицинское образование: пути совершенствования подготовки врачей // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. - 2005. - № 1. - С. 158-164.
3. Нуждин В. Н., Кадамцева Г. Г., Пантелеев Е. Р., Тихонов А. И. Стратегия и тактика управления качеством образования: Методическое пособие. - Иваново 2003. - 221 с.
4. Пальцев М.А., Денисов И.Н., Чекнев Б.М. Высшая медицинская школа России и Болонский процесс. М.: «Издательский дом «Русский врач», 2005. - 332 с.
5. Скок Г.Б. Формулирование ценностей, целей и норм как основа построения системы качества образования // Качество образования: концепции, проблемы: Мат. III Междунар. науч.-метод. конф. / Под общ. ред. А.С. Вострикова. - Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2000. - С. 23-28.
6. Шабров, А.В., Ромашов П.Г., Трегубова Е.С. и др. Порядок организации и проведения I этапа мониторинга процесса обучения в учебном подразделении медицинского вуза: Методические рекомендации. - СПб: СПбГМА им. И.И.Мечникова, 2005. - 24 с.

Summary

We proposed monitoring methodology of education process which takes into account particularities of medical high education. Methodology allows conduct detailed analysis defect reasons of analyzing process and form plan of actions on improvement education quality.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

СТОЛЕТИЕ ТЕОРИИ ОТНОСИТЕЛЬНОСТИ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТВОРЧЕСКОГО ПРОЦЕССА АЛЬБЕРТА ЭЙНШТЕЙНА

А.И. Клиорин

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

В 2005 г., отмечался столетний юбилей теории относительности. Сведения о ней важны для каждого мыслящего человека любой профессии, как о концепции, изменившей мировоззрение, об одном из важнейших достижений человеческой мысли. Для физиолога и медика этот юбилей может быть поводом вспомнить не только некоторые моменты творчества А. Эйнштейна [23] физика – теоретика, автора теории относительности, но и его замечания о работе собственного мозга.

РЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПЕРИОД В РАЗВИТИИ НАУКИ

Как известно, наука развивается неравномерно. За периодами экстенсивного развития следуют революционные взлеты. Конец XIX и начало XX столетия отмечены подлинной революцией, основополагающими достижениями науки. В этот период, в частности, создана неклассическая физика и произошли выдающиеся события в физиологии. В 1903 г И.П. Павлов [17] произнес знаменитую «Мадридскую» речь, весьма важную в истории развития учения о высшей нервной деятельности (ВНД), а в 1904-м году он получил Нобелевскую премию за исследования в области физиологии пищеварения.

Данная статья посвящена отмечаемому в мире в 2005-м году столетнему юбилею выдающегося события в мире науки – формулированию Альбертом Эйнштейном основ специаль-



A. Einstein

ной теории относительности, публикации им знаменитой статьи «Об электродинамике движущихся тел». Содержание статьи привело к радикальному пересмотру классических представлений о пространстве и времени, внесло значительный вклад в некоторые философские концепции.

Еще в 1881 г. была доказана независимость скорости света от движения Земли. Однако только спустя 24 года, в 1905 году, Эйнштейн отверг господствовавшую теорию эфира и разъяснил, почему свет распространяется с одной и той же скоростью относительно тел, как движущихся навстречу световому лучу, так и тех, которые лучу приходится догонять. В основу своей теории Эйнштейн положил два постулата: – принцип постоянства скорости света и специальный принцип относительности, являющийся обобщением механического принципа относительности Галилея [4] на любые физические явления (в любых инерциальных системах все физические процессы – механические, электрические, тепловые, оптические и др. – протекают одинаково). Построение теории относительности на основе этих двух постулатов является признанным образцом логического мышления.

Дж. Б. Мэрион [15], заметил: «Поистине удивительно, что теорию, охватившую все многообразие окружающих явлений, заставившую пересмотреть традиционные взгляды на фундаментальные понятия пространства и времени и оказавшую глубочайшее влияние на интерпретацию атомных, ядерных и астрофизических явлений, оказалось возможным построить лишь на таких двух простых постулатах, которые были даны Эйнштейном».

Представление о неизменной скорости света привело к утверждению об изменении массы тела в зависимости от скорости его движения, о возможности освобождения очень большого количества энергии при уменьшении массы тела, о превращении частиц с ненулевой массой покоя в частицы с нулевой массой покоя, о кривизне пространства, о расширяющейся Вселенной.

Новые законы движения имели следствием ломку многих установившихся классических понятий (абсолютное пространство, абсолютное время), заставили пересмотреть ряд основных положений классической физики Ньютона, установили новый взгляд на мир, новые пространственно – временные представления (относительность длины, времени, одновременности событий). Однако эта теория не отбросила совсем закономерности, установленные классической механикой, а уточнила их в случае движения со скоростями, соизмеримыми со скоростью света в вакууме.

Исходя из своей теории, Эйнштейн в том же 1905 г. открыл закон взаимосвязи массы и энергии. Он показал, что масса является мерой энергии, заключенной в телах. Это соотношение Эйнштейна ($E = mc^2$) лежит в основе расчета энергетического баланса ядерных реакций, в основе всей ядерной физики. Все положения и выводы специальной теории относительности ярко подтвердились в многочис-

ленных опытах, она стала мощным инструментом в физических исследованиях, в частности в физике микромира

Революционное значение этой работы Эйнштейна ярко проявляется на фоне научных взглядов предшествовавшего периода. В основе науки XIX века лежала классическая механика, законы Ньютона, которые казались непоколебимыми. Существовали представления о законченной картине мира в ее фундаментальных основах. В частности, Нобелевский лауреат 1906 года английский физик Дж. Дж. Томсон (1856 – 1940) утверждал, что науке осталось лишь уточнить детали, поскольку в основном человек уже знает, как устроен мир. Позднее, однако, он изменил свои взгляды, признав триумфальное значение теории относительности: «Это открытие не отдаленного острова, а целого континента научных идей. Это величайшее открытие со времен Ньютона» (Цит. по Кляус Е.М., 1965). Отношение ученого к творческим достижениям современников – важная характеристика его профессиональных и человеческих качеств. Большинство ведущих физиков и на Западе, и в СССР, по крайней мере, к середине 20-х годов, приняли теорию относительности и оценили ее как выдающееся достижение теоретической физики.

Талантливые ученые нашей страны справедливо оценили и горячо поддерживали теорию относительности. В частности, в 1928 г. вышла в свет блестяще написанная книга С.И. Вавилова «Экспериментальные основания теории относительности» [3].

Однако принятие теории относительности не прошло без борьбы. При этом в нашей стране наибольшую активность проявлял профессор Московского университета А.К. Тимирязев [20], который с восторгом писал об опытах Д. Миллера (публикации 1925–1926 гг.) как об экспериментальном опровержении теории относительности. Даже в 1933 г., когда результаты этих опытов Миллера были признаны ошибочными, А.К. Тимирязев продолжал их считать «опровержением принципа относительности».

Нам, не являющимся профессионалами – физиками, Эйнштейн наиболее известен как автор теории относительности. Этим, однако, отнюдь не исчерпывается его вклад в науку.

Значительна роль Эйнштейна и в создании квантовой теории. Если М. Планк (1900 г.) нашел, что излучение света происходит не непрерывно, а минимальными порциями, то Эйнштейн ввел в 1905 г. представление о дискретной, квантовой структуре самого светового излучения, рассматривая последнее как поток квантов света или фотонов (фотонная теория света). Таким образом, Эйнштейну принадлежит теоретическое открытие фотона, экспериментально обнаруженного спустя семнадцать

лет, в 1922 г., А. Комптоном [10]. Исходя из квантовой теории света, Эйнштейн объяснил такие явления, как фотоэффект (закон Эйнштейна для фотоэффекта), правило Стокса для флюоресценции (длина волны фотолюминесценции больше длины волны возбуждающего люминесценцию света), фотоионизацию и др., которые не могла объяснить электромагнитная теория света. В статистической физике в 1905 г. он развил молекулярно-статистическую теорию броуновского движения.

Эйнштейн был удостоен Нобелевской премии в 1921 г не за теорию относительности, а за разработку в том же 1905-м году квантовой теории фотоэффекта.

2005-й год – это не только столетие теории относительности, но и печальный юбилей – пятидесятилетие со дня кончины Эйнштейна. В то время в некрологах была дана значимая и ныне оценка деятельности великого ученого:

Е.М. Кляус [9] приводит слова, известных человечеству людей, посвященные памяти Эйнштейна: «Я не знал более великого человека», – заявил Бертран Рассел. – «Луч света в этом мире, где тени все больше сгущаются», – писал в своем соболезновании Джавахарлал Неру».

Открытый вскоре после смерти Эйнштейна 90-й элемент периодической системы Д.И. Менделеева был назван «эйнштейнием».

ПРЕДЕЛЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА. КОРРЕКЦИЯ ПОТОМКАМИ ОЦЕНКИ ПРЕДШЕСТВОВАВШИХ НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ

Законы развития познания таковы, что даже величайшие достижения гениев науки в последующем подвергаются коррекции. Теория относительности, доказала ограниченность значения механики Ньютона. Вместе с тем, гениальность Ньютона общепризнанна, она стала легендарной: «О гении Ньютона написано столько... Тут и знаменитый стих Александра Попа («Сказал Господь: “Явись, Ньютон!”», и всюду свет разлился»), и известное сожаление Лагранжа (систему мира можно создать лишь единожды, и это уже сделано Ньютоном), и восхищенное удивление Лопиталья (Неужели Ньютон ел, как простые смертные?), и многое другое» [2]. И, тем не менее, критика механики И. Ньютона не сводилась к доказательствам ее ограниченной справедливости, вытекающим из теории Эйнштейна. Подчеркивая несоответствие действительности представлений Ньютона, Г. Николис и И. Пригожин [16] писали: «Символом нашего физического мира не может быть устойчивое и периодическое движение планет, что лежит в основе классической механики. Это мир неустойчивостей и флуктуаций, в конечном счете ответственных за разнообразие и бо-

гатство форм и структур, которые мы видим в окружающей нас природе».

В 1986 г. сэр Джеймс Лайтхил, ставший позже президентом Международного союза чистой и прикладной математики, извинился от имени своих коллег: «... в течение трех веков образованная публика вводилась в заблуждение апологией детерминизма, основанной на системе Ньютона, тогда как можно считать доказанным, по крайней мере, с 1960 года, что этот детерминизм является ошибочной позицией» (Цит. по Пригожину И.Р.).

Обоснованная критика выдающихся достижений ученого в процессе последующего развития науки, не умаляя величие гения, демонстрирует закономерное движение процесса познания природы. Понимание неокончателности современных концепций является стимулом для следующих поколений исследователей двигаться вперед по пути познания.

А. Эйнштейн также не избежал ошибок. Крупнейшей из их числа он считал представления о стационарности Вселенной. В 1917 Эйнштейн предложил новую модель Вселенной, в виде замкнутого трехмерного пространства (трехмерная сфера) конечного объема и неизменного во времени. Однако вскоре (1922 – 1923 гг.) профессором Петроградского университета, физиком и математиком А.А. Фридманом было теоретически показано, что эта модель не соответствует действительности, поскольку Вселенная расширяется, она нестационарна. В 1929 расширение Вселенной было подтверждено астрономом Э.П. Хабблом, наблюдавшим разбегание галактик (цитир. по П. Девис).

Возможно, что представления о постоянном значении скорости света в вакууме также подвергнутся коррекции, хотя и не столь существенной. Существует мнение, что скорость света не постоянна, может меняться. Экспериментальная проверка этой теории связана с далекими галактиками, Специальным детектором улавливаются одновременно испущенные ими световые частицы, фотоны различных частот, и фиксируется разница во времени их прибытия. Более высокочастотные фотоны должны прилететь позже. Эта концепция отнюдь не значит, что теория относительности неверна, но ее эффективность заключается в определенных границы. Если энергия микрочастицы намного меньше 10¹⁹-ти протонных масс или если расстояние между астрономическими объектами меньше, чем миллионы световых лет, то эйнштейновские уравнения полностью остаются в силе.

На первый взгляд может показаться не соответствующим теории Эйнштейна сообщение о возможности увеличения расстояния между галактиками со скоростью, превышающей ско-

рость света. Однако в действительности это не противоречит теории Эйнштейна, так как речь идет не о перемещении галактик, а о расширении пространства [14].

НЕКОТОРЫЕ ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ ПОСЛЕ ЭЙНШТЕЙНА

Наука, в частности физика, естественно, продолжает развиваться. В качестве примера выдающегося достижения современности можно сослаться на возникновение новой науки – синергетики. Это наука о кооперативных явлениях, ее цель – описание процессов самоорганизации. В последние десятилетия теория самоорганизации, представления о становлении порядка через хаос, бифуркационных изменениях, необратимости времени, неустойчивости как фундаментальной характеристике эволюционных процессов получили широкое распространение. Эта концепция нашла приложение и в биологических науках [6].

Синергетика, подобно теории относительности, меняет мировоззрение, затрагивая фундаментальные проблемы человечества. При этом основателями новой научной парадигмы [16, 21] пересматриваются концепции, связанные с законами Ньютона и в условиях Земли, тогда, как теория относительности для нашей планеты оставила их в силе. Вместе с тем, здесь необходимо подчеркнуть, что вызванные синергетикой изменения мировоззрения ни в коей мере не противоречат теории относительности. Можно сказать, что положения синергетики – «вопреки» Ньютону, но отнюдь не «вопреки» Эйнштейну.

Как пишет С.П. Курдюмов [13] по поводу ряда положений статьи И.Р. Пригожина «Философия нестабильности» [18], важной для понимания новой парадигмы: «Особенно импонирует мне, что автор предпринимает попытку прояснить на уровне философских обобщений представления о природе и мире в целом. Стержнем этих изменений можно считать, и здесь я полностью разделяю позицию Пригожина, признание неустойчивости и нестабильности в качестве фундаментальных характеристик мироздания, что заставляет не только по-иному взглянуть на прежние теоретические концепции, восходящие к построениям ньютоно – лапласовского типа, но и в какой-то степени по-новому оценить положение человека в космосе».

Современная наука с разных позиций пересматривает ряд концепций Ньютона, однако они подверглись уничтожающей критике лишь спустя сравнительно большой срок – три столетия – после их формулирования. Принимая во внимание это обстоятельство, следует заметить, что мы отмечаем только столетий юбилей теории относительности Эйнштейна. С другой сто-

роны, важно и то, что темпы развития науки чрезвычайно возрастают, и при этом одно столетие проверки теории – отнюдь не малый срок.

ОСОБЕННОСТИ МОЗГА ВЕЛИКОГО УЧЕНОГО И ОЦЕНКИ ИМ ПРОЦЕССА МЫШЛЕНИЯ

Выявление особенностей мозга авторов выдающихся научных исследований, безусловно, важно, в частности, для нейробиологии. Крупные ученые могут являться своего рода «виртуальными экспериментальными объектами», поскольку их творчество является результатом и показателем особенно эффективной деятельности мозга. С этой точки зрения характеристики нервной системы А. Эйнштейна представляют значительный интерес.

Известно, что такая доступная оценка мозга, как его масса, у выдающегося ученого, литератора, общественного деятеля и т. д., не дала убедительных результатов. Сравнительно небольшой мозг не исключает выдающийся талант, а большой – его отсутствие. Попытки найти морфологические особенности (цитоархитектоники) мозга Эйнштейна с помощью традиционных методов исследований не дали убедительных результатов, что следует отнести за счет определяющей роли тонкой организации мозга, недоступной обнаружению с помощью применявшихся исследовательских методов. Возможности более совершенных методов исследований структуры мозга, как и данных генетики по мере их развития, бесспорно, будут приниматься во внимание при решении соответствующих вопросов.

Очевидно, что одни лишь наследственные особенности мозга индивида не определяют его творческие возможности. Весьма велика роль факторов окружающей среды, особенностей культуры, воспитания, образования. При этом в ряде случаев удается обнаружить значительное влияние ранних воздействий в чувствительные периоды интенсивного развития индивида – в первые годы его жизни, в детстве и юности, когда происходит процесс уточнения программы развития организма – экстраактивация [8].

Высокие творческие результаты в познании природы могут и были получены некоторыми учеными в трудных жизненных условиях. Но самые выдающиеся достижения едва ли возможны без наличия некоторых компонентов комплекса условий, способствующих творчеству данного индивида. К числу важнейших условий плодотворного творчества следует отнести адекватные индивидуальным особенностям данного индивида воздействия, приходящиеся на периоды экстраактивации.

Соответственно, в связи с закономерностью уточнения программы развития на ранних этапах онтогенеза весьма существенны некоторые

факты автобиографии А. Эйнштейна, важные для понимания особенностей формирования его личности, определения его пути в науке. Заслуживают внимание также замечания Эйнштейна, непосредственно относящиеся к важнейшим вопросам физиологии и психологии – к механизмам процесса мышления и роли в нем слова.

Следующие строки автобиографии великого физика отражают интерес автора к проблемам деятельности творческого мозга и его оценке ряда соответствующих феноменов: «Для меня не подлежит сомнению, что наше мышление протекает в основном, минуя символы (слова) и к тому же бессознательно. Если бы это было иначе, то почему нам случается иногда «удивляться», притом совершенно спонтанно, тому или иному восприятию. Этот «акт удивления», по-видимому, наступает тогда, когда восприятие вступает в конфликт с достаточно установившимся в нас миром понятий. В тех случаях, когда такой конфликт переживается остро и интенсивно, он, в свою очередь, оказывает сильное влияние на наш умственный мир. Развитие этого умственного мира представляет собой в известном смысле преодоление чувства удивления – непрерывное бегство от «удивительного», от «чуда».

Чудо такого рода я испытал ребенком 4 или 5 лет, когда мой отец показал мне компас. То, что эта стрелка вела себя так определенно, никак не подходило к тому роду явлений, которые могли найти себе место в моем неосознанном мире понятий (действие через прикосновение). Я помню еще и сейчас – или мне кажется, что я помню, – что этот случай произвел на меня глубокое и длительное впечатление. За вещами должно быть что-то еще глубоко скрытое. Человек так не реагирует на то, что он видит с малых лет. Ему не кажется удивительным падение тел, ветер и дождь, он не удивляется на луну и на то, что она не падает, не удивляется различию между живым и неживым.

В возрасте 12 лет я пережил еще одно чудо совсем другого рода: источником его была книжечка по евклидовой геометрии на плоскости, которая попала мне в руки в начале учебного года. ... Я помню, например, что теорема Пифагора была мне показана моим дядей еще до того, как в мои руки попала священная книжечка по геометрии».

С нашей точки зрения, приведенная цитата является убедительной иллюстрацией эффективности адекватных воздействий на сознание Эйнштейна – ребенка феноменов, бесспорно связанных с его последующей творческой деятельностью.

Значительный интерес Эйнштейна к механизмам мышления проявился также в том, что он обращался к ним не только в своей автобио-

графии: «Слова и язык, по-видимому, не играют никакой роли в моем механизме мышления. Физические сущности, которые в действительности, видимо, служат элементами мышления, – это определенные знаки или менее ясные образы, которые могут «произвольно» воспроизводиться и комбинироваться. .. Такая комбинационная игра является, возможно, существенным признаком продуктивного мышления, когда нет еще никакой связи с логической конструкцией из слов или каких-то знаков, предназначенных для сообщения другим людям. В моем случае указанные элементы принадлежат к зрительному и отчасти даже к мускульному типу. Обычные слова приходится с трудом подбирать лишь на второй стадии, когда упомянутая игра уже достаточно упрочена и может воспроизводиться по желанию» (А. Эйнштейн в письме к Дж. Адамару – цит. по В.А. Копчик) [11].

Приведенные высказывания Эйнштейна свидетельствуют, в частности, о значительной роли «визуального мышления» в творчестве этого ученого. Следует также обратить внимание на то, что в числе «элементов мышления» он назвал не только зрительный, но также «мускульный тип». Как известно, согласно концепции И.П. Павлова, непосредственная сигнализация первой сигнальной системы заменяется кинестезической (проприоцептивной) сигнализацией речевого движения (вторая сигнальная система).

Таким образом, значение мышечных ощущений, называемых Эйнштейном в качестве одного из компонентов мыслительного процесса, согласуется с положениями классической отечественной физиологии ВНД (труды И.М. Сеченова [19], И.П. Павлова [17], их учеников и последователей). Это соответствие иллюстрирует тонкую наблюдательность великого физика. Более того, есть основания полагать, что Эйнштейн фактически описал новый факт физиологии мозга – роль двигательного анализатора еще на этапе бессловесного мышления.

Интересны также следующие размышления Эйнштейна, весьма близкие представлениям И.П. Павлова о формировании второй сигнальной системы на основе первой: «Что значит, в сущности, «думать»? Когда при восприятии ощущений, идущих от органов чувств, в воображении всплывают картины-воспоминания, то это еще не значит «думать». Когда эти картины становятся в ряд, каждый член которого пробуждает следующий, то и это еще не есть мышление. Но когда определенная картина встречается во многих таких рядах, то она, в силу своего повторения, начинает служить упорядочивающим элементом для таких рядов, благодаря тому, что она связывает ряды, сами по себе ли-

шенные связи. Такой элемент становится орудием, становится понятием. (разрядка наша, А.К.). Мне кажется, что переход от свободных ассоциаций или «мечтаний» к мышлению характеризуется той, более или менее доминирующей, ролью, какую играет при этом «понятие». Само по себе не представляется необходимым, чтобы понятие соединилось с символом, действующим на органы чувств и воспроизводимым (со словом); но если это имеет место, то мысль может быть сообщена другому лицу...

Закономерен вопрос, соответствуют ли эти положения А. Эйнштейна концепции двух сигнальных систем действительности И.П. Павлова и роли слова в процессах высшей нервной деятельности человека. Принимая факт значения бессловесного мышления в первые годы жизни ребенка, у взрослого человека, прежде всего, следует учесть особенности его профессиональной деятельности. В настоящее время есть достаточно оснований утверждать, что, наряду со словесной, существуют и другие виды сигнальной деятельности, в частности – математическая и музыкальная. Научное творчество Эйнштейна было тесно связано с математикой. В какой-то мере этим можно объяснить выделение Эйнштейном в своем творчестве значения бессловесного мышления.

Можно полагать, что внимание Эйнштейна к вопросам высшей нервной деятельности не было всего лишь проявлением широких интересов, общей любознательности ученого. Закономерности развития мозга человека интересовали его также в связи с решением конкретных научных проблем. В качестве примера такого выхода ученого за формальные пределы собственной специальности можно сослаться на его обращение к швейцарскому психологу Ж. Пиаже с вопросом: «Как возникает у детей в ходе их развития понятие времени – как первичное или же как производное от других представлений?» [7].

В ответ Ж. Пиаже имел возможность привести результаты собственных исследований. Раньше всего появляется восприятие движения, затем происходит абстрагирование, вначале весьма примитивное, позволяющее лишь понять, что один объект движется быстрее другого. Только на следующей стадии в результате таких сравнений формируется представление о времени. Таким образом, Эйнштейн выяснил, что, согласно Ж. Пиаже, понятие времени у ребенка формируется на базе представлений о скорости движения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1905-й год, дата создания Альбертом Эйнштейном специальной теории относительности, одной из основ неклассической физики, изме-

нившей мировоззрение человечества, расценивается как дата революционного периода развития не одной только физики, но ряда наук. В статье рассмотрены исходные научные данные, на основе которых было совершено выдающееся логическое заключение Эйнштейна, внесшее радикальные коррективы в законы физики. Это прекрасный пример для последующих поколений возможности высоких обобщений на основании хорошо известных фактов.

Принятие теории относительности, как и ряда других выдающихся научных достижений, не произошло без их уничтожающей критики, однако подлинные ученые многих стран и нашей родины оценили эту теорию по справедливости.

В течение десятилетий, прошедших со дня кончины Эйнштейна, познание природы далеко ушло вперед, в частности, возникла новая наука синергетика, также меняющая мировоззрение человечества. Однако положения теории относительности, в отличие от концепций другого великого ученого – И. Ньютона, пока остаются незыблемыми и получают новые подтверждения.

Связанная с развитием неклассической физики коррекция позиций признанного гения классической физики И. Ньютона расценивается как закономерный процесс познания и ограниченность на каждом этапе развития науки, пределов интеллектуальных возможностей человека.

Выдающиеся научные достижения Эйнштейна не ограничиваются созданием им частной, а далее – и общей теории относительности, они охватили множество проблем физики. Широта его научных позиций нашла, в частности, отражение в определении теории относительности в качестве философской теории. Действительно, фактически была доказана неправомочность рассмотрения И. Кантом пространства и времени в качестве априорных категорий.

Для медиков и физиологов представляют большой профессиональный интерес замечания Эйнштейна о феноменах и механизмах работы мозга. С нашей точки зрения, высказывания великого физика фактически по проблемам высшей нервной деятельности – не просто любопытный факт, но важный материал, требующий детального анализа. Следует принять к сведению тот факт, что процесс мышления Эйнштейна протекал в основном без символов – слов, бессознательно. Замечание Эйнштейна относительно того, что элементы мышления относятся к зрительному и отчасти даже к мускульному типу, находится в соответствии с положениями И.П. Павлова, с его учением о высшей нервной деятельности. Оно вносит существенный дополнительный компонент в оценку роли

двигательного анализатора в процессе мышления, еще на его доречевой стадии.

Эйнштейн ссылается на «акт удивления», вызываемый конфликтом с установившимся миром понятий, приводя пример «чуда», которое он испытал, при виде компаса, будучи ребенком четырех или пяти лет. Он не только отмечает наличие такого чуда в собственной жизни, но и определяет очень большое влияние его на «умственный мир». Это наблюдение великого физика находится в соответствии с феноменом импринтинга, одного из компонентов экстраактивации.

Прекрасной особенностью цивилизации является то, что рано или поздно ее события, в частности, – творчество выдающихся деятелей, находят справедливую оценку. Без такой особенности не было бы прогресса человеческого общества. Миллионы телезрителей Германии в 2003-м году назвали Эйнштейна, в 1933 г изгнанного из этой страны нацистами, лучшим немцем всех времен

Список литературы

1. *Бабляниц А.* Молекулы, динамика и жизнь. Введение в самоорганизацию материи. – М., «Мир», 1990. – 373 с.
2. *Баженов Л.Б.* Ньютон и методология естествознания // В кн. «Ньютон и философские проблемы физики XX века». – М.: «Наука», 1991. – С. 5 – 15.
3. *Вавилов С.И.* Экспериментальные основания теории относительности. – М.; Л., 1928.
4. *Галилей Г.* Избранные труды. – М.: Наука, 1964.
5. *Девис П.* Суперсила. М. «Мир», 1989. – 271 с.
6. *Ерехин И.А.* Идеи наследия И.П. Павлова в медицине экстремальных ситуаций (размышления клинициста) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2003. – № 1. – С. 14 – 22.
7. *Ичас М.* О природе живого: механизмы и смысл. – М.: «Мир», 1994. – 495 с.
8. *Клиорин А.И.* Соматотипы и парадигма индивидуальной конституции // Физиол. журнал. – 1996, Т. 82. – № 3. – С. 150 – 156.
9. *Кляус И.М.* Альберт Эйнштейн Физика и реальность. – М.: «Наука», 1956, С. 333 – 348.
10. *Комптон А., Аллисон С.* Рентгеновские лучи. – М., Л., 1941.
11. *Копчик В.А.* Предисловие переводчика // В кн. Дж. Кальоти «От восприятия к мысли». – М.: «Мир», 1998. – 221 с.
12. *Кузнецов Б.Г.* Современная наука и философия. М.: Политиздат, 1981. – 183 с.
13. *Курдюмов С.П.* Интервью с С.П. Курдюмовым // Вопросы философии. – 1991. – № 6. – С. 53.
14. *Линевивер Ч. Дэвис Т.* Парадоксы большого Взрыва // В мире науки. – 2005. – № 6. – С. 20–29.
15. *Мэрион Дж. Б.* Общая физика с биологическими примерами. – М.: «Высшая школа», 1986. – 623 с.
16. *Николис Г., Пригожин И.* Познание сложности. – М.: «Мир», 1990. – 342 с.
17. *Павлов И.П.* Полное собрание сочинений. – М.–Л.: Изд. АН СССР, 1951. – Тт. 3 – 4.
18. *Пригожин И.Р.* Философия неустойчивости // Вопросы философии. – 1991. – № 6. – С. 46 – 52.
19. *Сеченов И.М.* Кому и как разрабатывать психологию? // Вестник Европы. – 1873. – Т. 2, Кн. 9. – С. 548 – 624.
20. *Тимирязев А.К.* Экспериментальное опровержение теории относительности // Под знаменем марксизма. – 1925. – № 7/9. – С. 190 – 198.
21. *Хаген Г.* Синергетика: иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах – М.: Мир, 1985. – 320 с.
22. *Храмов Ю.А.* Физики. Биографический очерк. Изд. 11. – М.: «Наука», 1983. – 399 с.
23. *Эйнштейн А.* Физика и реальность. – М.: «Наука», 1956. – 359 с.

СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ У РАБОЧИХ ГОРНО-ХИМИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

В.Н. Купцов, Б.А. Скрипаль, И.И. Рочева, Т.И. Ефимова, В.П. Чашин

Санаторий-профилакторий «Тирвас» ОАО «Апатит», г. Кировск, Мурманской обл.

Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Целью работы явилось выявление роли интенсивности комплекса производственно-профессиональных факторов в формировании уровней показателей заболеваемости с ВУТ у горнорабочих подземных рудников Кольского Заполярья.

Материал и методы. Объектом исследований явились 1074 горнорабочих, осуществляющих подземную добычу апатит-нефелиновых руд в ОАО «Апатит», расположенного в центральной части Кольского полуострова на территории Хибинского горного массива. Материалом для исследований послужили 840 листов нетрудоспособности. Для решения поставленной цели все рабочие были объединены в четыре группы, различающиеся по степени вредности условий труда: 1-я группа – 244 бурильщика глубоких скважин (ГС) при многостаночной организации работ, чья трудовая деятельность характеризуется вредными условиями труда 3-й степени (класс 3.3); 2-я группа – 272 машиниста самоходного погрузочно-доставочного оборудования (СПДО) – класс 3.2; 3-я группа – 247 бурильщиков скважин, работающие на самоходном буровом оборудовании (СБО) – класс 3.1; 4-я группа – 311 подземных электрослесаря – класс 3.1.

Анализ заболеваемости с ВУТ проводился с использованием углубленной методики по категории болевших лиц в объеме Международной классификации болезней десятого пересмотра [1]. Оценка риска для отдельных классов болезней проведена с использованием нормированно-

го интенсивного показателя (НИП) с дальнейшим расчетом обобщенного показателя в анализируемых группах горнорабочих [2, 3]. При расчете НИП за базовый показатель было принято среднее значение заболеваемости с ВУТ по всем четырем профессиональным группам.

Результаты исследования. Для проведения сопоставительного анализа использовались стандартизированные обобщенные показатели заболеваемости с ВУТ. Уровень показателя болевших лиц закономерно снижался с уменьшением степени вредности условий труда. Согласно ориентировочной оценочной шкале показателей заболеваемости, показатель болевших лиц характеризовался следующими уровнями: выше среднего средний низкий ниже среднего, что соответствовало следующим величинам: $60,0 \pm 3,1$ $54,5 \pm 3,0$ $38,4 \pm 3,1$ $44,8 \pm 2,8$.

По числу случаев и дней нетрудоспособности наиболее выделялась 1-я группа горнорабочих, в которой было зарегистрировано $100,1 \pm 6,4$ случаев и 1311,0 дней временной нетрудоспособности, что определяло уровень «выше среднего» и «высокий» соответственно. В других группах показатель числа случаев временной нетрудоспособности был на уровне «ниже среднего» ($79,3 \pm 5,4$, $67,2 \pm 5,2$ и $68,6 \pm 4,7$ – соответственно во 2, 3 и 4-й группах). По числу дней нетрудоспособности уровень «ниже среднего» был отмечен для 3-й и 4-й групп ($717,5$ и $748,3$ – соответственно), а для 2-й – «выше среднего» ($1026,8$).

При сопоставительном анализе обобщенных показателей заболеваемости с ВУТ (болевшие лица, число случаев временной нетрудоспособности) установлены статистически значимо высокие величины их у бурильщиков ГС в сравнении с контролем и 3-й группой. Величина t – критерия по показателю болевших лиц составила 3,60 и 4,90, а по числу случаев нетрудоспособности – 3,97 и 3,99 в сравнении с контролем и 3-й группой соответственно.

В группу определяющих обобщенные показатели заболеваемости с ВУТ во всех группах, вошли 7 классов болезней: болезни нервной системы, системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы, травмы. На их долю приходилось 96,7–97,6% всех случаев и 90,4 – 95,9% всех дней временной нетрудоспособности.

Характерно, что в структуре заболеваемости с ВУТ по числу случаев временной нетрудоспособности первое ранговое место во всех группах принадлежит болезням органов дыхания (49,6; 59,6; 66,6 и 57,8% соответственно в 1, 2, 3 и 4-й группах). По числу дней нетрудоспособности в группе бурильщиков ГС на первое ранговое место вышли травмы, тогда как в остальных группах первенствующее положение принадлежало болезням органов дыхания.

На 2-м ранговом месте во 2-й, 3-й и 4-й группах были болезни костно-мышечной системы (13,5; 9,7 и 14,0% соответственно), а в 1-й – травмы (15,1%).

3-е ранговое место в 1-й группе занимали болезни костно-мышечной системы (14,2%), во 2-й – болезни кожи и подкожной клетчатки (8,0%), в 3-й – травмы (7,3%), в 4-й – болезни органов пищеварения (7,0%).

Высокий риск числа случаев временной нетрудоспособности по всем болезням (НИП = 1,29) установлен только для бурильщиков ГС. Наиболее высокие величины НИП были определены для травм (2,17), болезней системы кровообращения (1,93), органов пищеварения (1,52), костно-мышечной системы (1,40), кожи и подкожной клетчатки (1,24). Во 2-й и 3-й группах ни по одному из выделенных классов болезней не установлено повышенного риска (НИП меньше 1,2). В 4-й группе определен повышенный риск для болезней органов пищеварения (НИП = 1,20).

По величине обобщенного показателя НИП обследованные группы горнорабочих расположились в следующей последовательности (по убывающим значениям): 1-я 2-я 4-я 3-я с величинами этого показателя соответственно 4,02; 2,39; 2,38; 1,91.

Следует обратить внимание на резко выделяющееся значение обобщенного НИП у бу-

рильщиков ГС, которое в 1,7 – 2,1 раз превышает таковые в других профессиональных групп.

По величине НИП, так же как и по другим показателям заболеваемости с ВУТ, наиболее благополучной является 3-я группа – бурильщики СБО. В этой группе горнорабочих ни по одному из анализируемых классов болезней НИП не превышал 1,0.

По обобщенному показателю средней длительности одного случая нетрудоспособности наиболее неблагоприятной были бурильщики ГС – 13,1 дней и далее: 2-я (12,2) 4-я (11,9) 3-я (10,6). По всем классам болезней, кроме болезней органов пищеварения, средняя длительность одного случая заболевания в группе бурильщиков ГС была меньше, чем в других. Средняя же длительность одного случая нетрудоспособности в связи с болезнями органов пищеварения у бурильщиков ГС составила 23,7 дней, что существенно превышало величину этого показателя по сравнению с 4-й (17,2) и 2-й (14,8) группами, и значительно различалась с 3-й группой (20,8).

Вместе с тем, обращает на себя внимание наименьшая средняя длительность одного случая нетрудоспособности по болезням системы кровообращения в 1-й группе в сравнении с другими: 10,6 дней против 24,0; 21,0 и 25,6 соответственно во 2-й, 3-й и 4-й группах.

В первых трех группах наблюдения отмечается относительно высокий уровень средней длительности одного случая нетрудоспособности в связи с травмами: 25,1; 32,2; и 32,5 дней – в 1, 2 и 3-й группах соответственно, в то время как в 4-й группе этот показатель составил 18,6.

Во 2-й и 3-й группах отмечены близкие по значению показатели для болезней нервной системы (10,5 и 9,2 дней соответственно), превышающие таковые у 1-й (6,9) и 4-й (6,6) групп.

В 4-й группе (подземные электрослесари) отмечалась самая большая величина изучаемого показателя по болезням кожи и подкожной клетчатки (22,6 дней), что почти в 2 раза превышало его значение в 1, 2 и 3-й группах (12,2; 14,8 и 12,0 дней соответственно).

Закключение. Таким образом, вредные условия труда при многостаночном способе бурения глубоких скважин оказывают наиболее неблагоприятное воздействие на организм горнорабочих. Уровень профессионально-обусловленной патологии в данной профессиональной группе, рассчитанный по значению обобщенного НИП, значительно превышает таковые в других профессиональных группах. Применение современного оборудования для бурения скважин и доставки горной массы значительно облегчает труд горняков, что сказывается на формировании уровней профессионально-обусловленной заболеваемости.

Список литературы

1. Догле Н.В., Юркевич А.А. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. – М.: Медицина, 1984. – 175 с.
2. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Молодкина Н.Н., Родионова Г.К. Методология оценки профессиональ-

ного риска в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 12 – С. 1–7.

3. Маймулов В.Г., Нагорный С.В., Шабров А.В. Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях. – СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2000. – 342 с.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЫЛЕВОГО ФАКТОРА ПРИ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПЕРЕРАБОТКЕ СЛЮДЫ

А.Н. Никанов, Г.А. Анфалова, Е.Н. Цырятьева, Т.И. Ефимова

Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Особенностью промышленности России по добыче и переработке полезных ископаемых является концентрация большинства крупных месторождений в районах холодных климатических зон. Это диктует необходимость проведения специальных гигиенических исследований по разработке общей концепции укрепления и сохранения здоровья работающих в условиях воздействия неблагоприятных климато-географических и вредных производственных факторов. Ухудшение горно-геологических условий в зонах традиционной добычи полезных ископаемых и радикальные изменения условий хозяйственной деятельности при переходе к рыночным отношениям в экономике создали объективные предпосылки для увеличения материальных затрат на получение конечного продукта. В связи с этим в настоящее время предприятия вынуждены проводить работы по снижению уровней вредных производственных факторов и улучшению условий труда, что соответственно позволит в дальнейшем снизить риск развития профессиональных заболеваний.

По существующей в настоящее время классификации все вредные вещества в зависимости от значения показателей, характеризующих их токсикологические свойства, подразделяются на четыре класса опасности. На горнодобывающих и перерабатывающих предприятиях, расположенных на территории Кольского полуострова, в процессе добычи и обогащения полезных ископаемых происходит выделение в воздух рабочей зоны веществ (кремнийсодержащей пыли) 3-го и 4-го класса опасности.

Среди разнообразных полезных ископаемых, которыми богаты недра Кольского полуострова, видное место занимают слюдяные руды (флогопит, мусковит, вермикулит). Основные месторождения флогопита, мусковита и вермикулита сосредоточены в Ковдорском районе Мурманской области, тогда как на остальной территории России эти виды сырья залегают разрозненно в разных геологических регионах. Слюда мусковит и флогопит являются ценным

сырьем для электро- и радиотехнической промышленности, а вермикулит используется в строительстве, металлургии, судостроении, сельском хозяйстве. Слюды, содержащие до 10% свободной двуокиси кремния (SiO_2), относятся к веществам 3-го класса опасности, при этом предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе рабочей зоны составляет 4 мг/м³.

Целью исследования явилась гигиеническая оценка фактора запыленности при переработке слюды-сырца (флогопит, вермикулит) с использованием общепринятых (аспирационные установки) и современных (индивидуальные пробоотборники) способов отбора проб. В ходе выполнения работ нами проведена оценка уровней запыленности на основных рабочих местах, а также определение содержания SiO_2 в витающей пыли.

Материал и методы исследований. Исследования проводились на технологических участках (обогащение флогопита, классификация вермикулита и молотых слюд) ОАО «Ковдорслюда», где ведущим производственным фактором является слюдяная пыль. Оценка пылевого фактора осуществлялась на рабочих местах основных профессий (заготовщица, дробильщик, машинист дробильно-помольно-сортировочного механизма (ДПСМ), оператор погрузочно-разгрузочного устройства (ПРЗУ), машинист питателя), занятых выполнением работ по сортировке, дроблению, обогащению и классификации слюды. Все трудовые операции связаны с переходами (10 – 20% времени смены) в рабочей зоне в соответствии с регламентом выполняемых работ. Согласно рабочего проекта, пыль, содержащаяся в аспирационном воздухе цеха – мелкодисперсная, представляет собой плавающие мелкие частицы флогопита менее 0,1 мм (доля фракций менее 10 мкм составляет более 90% по массе), т. е. является аэрозолем преимущественно фиброгенного действия.

Для решения поставленных в данной работе задач проведены исследования по отбору

среднесменных проб пыли на основных рабочих местах с использованием стандартных пробоотборных устройств (отбор на закрепленные в фильтродержателе взвешенные фильтры АФА-ВП-20 по двум параллельным линиям с помощью аспирационных установок АПП-3-4) и с помощью индивидуальных пробоотборников типа PS-101 (National Institute of Occupational Health, Oslo, Norway). В комплект индивидуальных пробоотборников PS-101 входят: насос, блок аккумуляторных батарей, кассета с фильтром, фильтродержатель, флюометр. Для оценки ингалируемой фракции использовался целлюлозо-эстеровый мембранный фильтр диаметром 25 мм с шириной пор 0,8 мкм (Millipore, Bedford, MA, USA, AAWPO2500). Насос с аккумуляторной батареей закреплялся с помощью ремня на поясе работника, а кассета с фильтром – на верхнюю одежду в зоне дыхания. Индивидуально измеряли время работы насоса и объем ингалируемого через фильтр воздуха. Скорость потока воздуха составляла 2,0 л/мин, которая контролировалась флюометром в начале и в конце периода отбора пробы. Продолжительность отбора проб составляла не менее 75% времени смены.

Определение кристаллической и аморфной (из аэрозоля конденсации) форм диоксида кремния основано на переведении их в раствор путем сплавления и последующего выщелачивания и последующей реакции образования синего кремнемолибденового комплекса. Большое разнообразие кремнийсодержащих материалов, различие в качественном составе и количественном соотношении их компонентов делают невозможным применение единой методики и требуют в каждом конкретном случае критического подхода к анализу и уточнения условий его проведения. Поскольку химический состав пыли, выделяющейся в воздух, близок к химическому составу применяемого материала, при выборе метода анализа рекомендуется предварительно уточнить содержание в нем свободной двуокиси кремния и учесть наличие других примесей, используя данные минералогического и химического состава сырья. Для проверки правильности результатов анализа применялся государственный стандартный образец КМ (ГСО КМ), содержащий 8,64% SiO_2 .

Результаты исследований по определению содержания SiO_2 в витающей слюдяной пыли показали наличие его в пределах от

0,76 до 3,10%, что соответствует 3-му классу опасности.

Оценка уровней запыленности с использованием стандартных пробоотборных устройств на рабочих местах участков обогащения флогопита, классификации вермикулита и молотых слюд указывает на наличие пыли в концентрациях, превышающих ПДК в 1,25 – 2,82 раз, за исключением слюдо-выборочного комплекса (СВК) и корпуса крупного грохочения (ККГ). При исследовании уровней запыленности на рабочем месте оператора ПРЗУ обращает на себя внимание увеличение концентрации слюдяной пыли в зависимости от крупности пакуемого концентрата.

Следует отметить, что исследования по оценке концентраций пыли в воздухе рабочей зоны среди работников всех трех участков проводились одновременно двумя способами: с использованием стандартных пробоотборных устройств и индивидуальных пробоотборников PS-101.

Результаты исследований показали, что концентрации пыли на рабочих местах машиниста ДПСМ и заготовщицы выше в 3 – 3,5 раз, а на рабочих местах дробильщика и оператора ПРЗУ в 1,8 – 3,5 раза ниже при отборе проб стандартными пробоотборниками по сравнению с PS-101. Различия в определении концентраций пыли во многом объясняются приближенностью фильтродержателя индивидуально-го пробоотборника с фильтром к зоне дыхания и постоянного отбора проб пыли по всему маршруту рабочих в течение времени смены, что позволяет получать более объективные данные по среднесменной концентрации.

Таким образом, проведенные исследования по сравнительной оценке уровней запыленности на рабочих местах с использованием стандартных и индивидуальных пробоотборников позволили сделать следующие выводы:

1. Существующие в настоящее время производственные условия по переработке слюды-сырца (флогопита, вермикулита) не обеспечивают безопасных условий труда на большинстве рабочих мест, что связано с повышенным риском развития профессиональных заболеваний от воздействия кремнийсодержащей пыли.

2. Для получения объективной характеристики пылевой нагрузки на рабочих местах при проведении санитарно-гигиенического контроля на промышленных предприятиях с вредным пылевым фактором необходимо использование

СОСТОЯНИЕ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ В ПОМЕЩЕНИЯХ, ОБОРУДОВАННЫХ ВИДЕОДИСПЛЕЙНЫМИ ТЕРМИНАЛАМИ

А.Н. Чечура, А.П. Захаров

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Анализ научной литературы свидетельствует о большом количестве публикаций, посвященных изучению влияния условий труда на здоровье пользователей ВДТ. Показано, что на человека при работе с ВДТ воздействует целый комплекс абиотических факторов малой интенсивности (нервно-эмоциональное напряжение, вынужденная рабочая поза, гиподинамия в сочетании с монотонностью, неудовлетворительная организация рабочего места, напряженная зрительная работа в условиях перепада яркостей, мелькания изображения и т. д.), а также физических факторов (электромагнитные излучения широкого спектра частот, аэроионизация, неблагоприятный микроклимат, повышенные уровни звукового давления, амплитудно-модулированный свет экрана дисплея и т. д.). Вместе с тем, исследований по изучению химического состава воздуха помещений, оборудованных ВДТ, недостаточно, в то время как гигиенические требования к содержанию вредных химических веществ в производственных помещениях, где работа с использованием компьютерной техники является основной, весьма жесткие: содержание последних не должно превышать предельно-допустимых концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03)

В связи с этим, нами проведено исследование и оценка химического состава воздуха рабочей зоны помещений диспетчерской одной из АТС Санкт-Петербурга на соответствие гигиеническим нормативам (ГОСТ 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны», ГН 2.1.6.1338-03 «ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест», СанПиН 2.2.2./2.4.1340-03 «Гигиенические требования к персональным ЭВМ»)

Диспетчерская состоит из 2-х смежных помещений, оснащенных 9 персональными ЭВМ. Площадь и кубатура помещений, приходящихся на одно рабочее место оператора, соответствуют санитарным нормам. Для поддержания оптимальных параметров микроклимата в помещениях установлен 1 кондиционер марки РТ45GV1B и 2 кондиционера марки РТ60GV1B. Нормализация химического состава воздуха осуществляется через естественные проемы.

Отбор проб воздуха проводился из зоны дыхания работающих в соответствии с требовани-

ями действующих нормативных документов при нормальной работе оборудования и санитарно-технических устройств и соблюдении режима проветривания. Параллельно были отобраны пробы атмосферного воздуха в точке расположения воздухозаборных устройств для механической приточно-вытяжной вентиляции помещений АТС.

Вследствие высокой насыщенности производственного помещения полимерными материалами, в отобранных пробах воздуха, наряду со стандартными загрязнителями, определяли продукты деструкции полимерных материалов (таб.).

Анализ полученных результатов показал, что химический состав атмосферного воздуха, поступающего в диспетчерскую, в основном соответствовал требованиям гигиенических нормативов (ГН 2.1.6.1338-03), за исключением сернистого ангидрида, содержание которого в 2,4 раза превышало ПДК для атмосферного воздуха. По данным санитарно-химической лаборатории районного ЦГСЭН содержание сернистого ангидрида в атмосферном воздухе ближайшей стационарной точки от места проведения исследований колебалось от 0,07 до 0,39 мг/м³, то есть в пределах гигиенических нормативов. На наш взгляд, повышенное содержание сернистого ангидрида в исследованных пробах атмосферного воздуха может быть обусловлено отсутствием химической очистки воздушных выбросов из аккумуляторной АТС и нерациональной организацией выбросов из помещений аккумуляторной относительно «розы ветров» и приемных устройств наружного воздуха для систем механической приточно-вытяжной вентиляции помещений АТС.

В воздухе рабочей зоны диспетчерской обнаружены химические вещества в концентрациях, превышающих ПДК для атмосферного воздуха населенных мест по следующим позициям: стирол – в 87,5 раз, фенол – в 12 раз, бензол – в 1,5 раза, ацетон – в 7,1 раз, сернистый ангидрид – в 6,4 раза, диоксид азота – в 12,3 раза, аммиак – в 4,75 раза.

К специфическим химическим загрязнителям воздуха рабочей зоны диспетчерской можно отнести стирол и ацетон.

Суммационный эффект химических веществ, одновременно присутствующих в воздухе рабочей зоны диспетчерской (диоксид азота, окись углерода, сернистый ангидрид, фенол) пре-

Таблица

Исследуемое химическое вещество	Концентрации химических веществ в исследуемых пробах, мг/м ³ (М ± m)		ПДК для атмосферного воздуха, мг/м ³	НТД на методы контроля
	атмосферный воздух	воздух рабочей зоны		
Формальдегид	0,005 ± 0,001	0,016 ± 0,004	0,035	МУ 4525–82
Муравьиная кислота	0,042 ± 0,010	НПО	0,2	МУК 4.1.616–96
Ацетальдегид	НПО*	НПО	0,01	МУК 4.1.599–96
Уксусная кислота	НПО	НПО	0,2	МУК 4.1.638–96
Стирол	НПО	3,50 ± 0,09	0,04	МУК 4.1.662–96
Сернистый ангидрид	1,20 ± 0,30	3,20 ± 0,80	0,5	МУ 1642–77
Фенол	0,010 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,01	МУК 4.1.617–96
Бензол	0,05 ± 0,01	0,45 ± 0,11	0,3	МУК 4.1.598–96
Толуол	0,015 ± 0,004	0,11 ± 0,03	0,6	МУК 4.1.637–96
Ксилолы (сумма)	0,011 ± 0,003	0,050 ± 0,009	0,2	МУК 4.1.598–96
Ацетон	НПО	2,70 ± 0,69	0,38	МУК 4.1.600–96
Серная кислота	НПО	НПО	0,3	МУ 1641–77
Винилхлорид	0,0008 ± 0,0002	0,015 ± 0,003	(-)	МУК 4.1.607–96
Акролеин	0,00125 ± 0,00031	НПО	0,03	МУК 4.1.618–96
Оксид углерода	0,74 ± 0,15	1,75 ± 0,35	5,0	Методы определения № 8917–85
Азота диоксид	0,75 ± 0,15	1,05 ± 0,25	0,085	МУ 4751–88
Аммиак	0,08 ± 0,02	0,95 ± 0,21	0,2	МУ 1637–77
Озон	0,033 ± 0,009	0,09 ± 0,02	0,16	МУ 1639–77

Примечание. НПО – ниже порога определения

вышал допустимый уровень в 30,9 раз. Потенцирующий эффект диоксида азота и окиси углерода превышал допустимый уровень в 4,3 раза.

Следует отметить, что ряд химических веществ, обнаруженных в воздухе рабочей зоны диспетчерской, обладает раздражающим действием, вызывает зуд кожи (стирол, ацетон, сернистый ангидрид, диоксид азота, аммиак, озон, толуол, ксилол). Бензол и его гомологи при совместном присутствии в воздухе рабочей зоны обладают кумулирующим эффектом. Не исключено, что кожные симптомы, отмеченные рядом авторов у пользователей ЭВМ (зуд, экзема, сухость), обусловлены не столько воздействием физических факторов (повышенная аэроионизация, статическое электричество) и психологического стресса, сколько сочетанным действием химических, физических и психологических факторов производственной среды.

Таким образом, результаты исследования химического состава воздуха рабочей зоны в помещении диспетчерской свидетельствует о том, что воздух на рабочих местах пользователей ВДТ в течение смены интенсивно загрязняется химическими веществами, органической и неорганической природы. Организация проветривания подобных помещений через естественные проемы, как того требует СанПиН 2.2.2./2.4.1340–03 «Гигиенические требования к персональным ЭВМ», не обеспечивает поддержание химических параметров воздуха рабочей зоны в течение рабочей смены в соответствии с гигиеническими нормативами, что подтверждает необходимость проведения дополнительных санитарно-гигиенических мероприятий по нормализации химического состава воздушной среды помещений, оборудованных компьютерной техникой.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ВИДОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГИ

Ф.А. Ерпилев, А.В. Кузьмин

Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Важной частью междугороднего пассажирского транспорта является железнодорожный транспорт. Характерной особенностью трудовой деятельности на железнодорожном транспорте является комбинированное и сочетанное действие вредных профессиональных факторов физической и химической природы, а также психоэмоциональное напряжение.

Основными неблагоприятными профессиональными факторами на железнодорожном транспорте являются: низкие температуры на рабочем месте, особенно в зимний и переходный периоды года, вынужденная рабочая поза, динамическая и статическая нагрузка, запыленность и загазованность рабочих помещений, технологический шум, локальная и общая вибрация, значительное и длительное психоэмоциональное напряжение в поездке. Отрицательную роль на здоровье работников железной дороги оказывает также неблагоприятный режим труда (чередование смен продолжительностью от 2 до 14 суток).

В задачу нашего исследования входило выяснение особенностей формирования нарушений состояния здоровья железнодорожников (на примере работников Свердловской железной дороги), оценка факторов риска его снижения, в зависимости от возраста, стажа и наличия сопутствующих заболеваний.

Анализ структуры заболеваемости на протяжении последних пяти лет показал, что болезни органов дыхания составили 21,7%, болезни системы кровообращения – 13%, органов пищеварения – 9,3%, болезни глаз – 9,2%.

В ходе проведенных исследований установлено, что с возрастом отмечались не только количественные, но и качественные изменения в характере патологии. Важное место занимают сопутствующие заболевания, количество которых существенно возрастало с возрастом работающих. Полученные данные о повышении степени отягощения здоровья хроническими заболеваниями в зависимости от стажа и возраста

имеют важное значение для обоснования лечебно-профилактических мероприятий. Указанный показатель (степень отягощенности хроническими заболеваниями) широко используется в медико-статистических исследованиях по оценке здоровья различных категорий населения. При этом необходимо принимать во внимание, что феномен взаимного отягощения – это совершенно новое патологическое состояние, ставящее перед врачом качественно иные задачи, требующие неординарных подходов к их решению. Такое качество патологии как сочетанность и комплексность в масштабе массовых обследований населения позволяет разработать медико-статистические стандарты в виде типовых сочетаний диагнозов причин смерти, с подразделением их как звеньев патологической последовательности на первопричину, осложнения и сопутствующие заболевания с учетом возраста и пола.

Одновременно проводился анализ материалов ВТЭК, в ходе которого было установлено, что наибольшее количество лиц становились инвалидами по причине болезней кровообращения, новообразований, и болезней костно-мышечной системы. Доля инвалидности специалистов ведущих профессиональных групп (машинисты, помощники машинистов, путейцы и проводники) в структуре первичной инвалидности по всем специальностям ежегодно составляла около 21%. Инвалидами чаще всего становились лица молодого трудоспособного возраста 40–55 лет; лица моложе 40 лет – 9%.

Выполненные исследования закономерностей формирования сопутствующих видов хронической патологии у работников железной дороги имеют несомненный интерес для профилактической медицины, поскольку открывают новые возможности для разработки современных методик обследования, лечения профессионально обусловленных заболеваний, организации лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

РОЛЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЦЕЛЛЮЛИТОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В.Р. Кайсаров, С.С. Мосоян, И.Н. Гера, А.И. Шугаев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Актуальность проблемы. В настоящее время острый панкреатит (ОП) – одна из немногих нозологических форм, которая за время от начала XX века из разряда казуистики перешла в область ведущих по частоте хирургических заболеваний. Наряду с ростом общего числа больных ОП, неуклонно возрастает процент деструктивных его форм и, как следствие, сохраняется высокая летальность, которая во многом обусловлена последствиями присоединения инфекции и колеблется по данным разных авторов от 40 до 80% (Савельев В.С. и соавт., 2000).

Профилактика и лечение гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите (ОДП) с распространением патологического процесса на забрюшинную клетчатку (ЗК) остается актуальной проблемой в неотложной хирургии, что и определило цель настоящего исследования.

Научная новизна. Установлено, что вскрытие и дренирование забрюшинного пространства в ферментативной фазе ОДП с распространением патологического процесса на ЗК с использованием малоинвазивных методик снижает частоту развития гнойных осложнений и улучшает результаты лечения.

Материалы и методы исследования. Анализ подвергнуты истории болезней 228 больных ОДП, средний возраст которых составлял $56,5 \pm 14,8$ лет. Все оперированы. У всех больных процесс распространялся на ЗК. Из 228 пациентов 194 оперированы в ферментативной фазе. Проведена сравнительная оценка лечения двух групп больных ОП: основной, оперированных эндовидеохирургически – 105 больных и контрольной – 123, оперированных лапаротомным доступом. Группы репрезентативны по возрастному составу, половому признаку и степени тяжести ОДП.

Результаты исследования. Чревосечения существенно влияют на клиническое течение заболевания и утяжеляют его прогноз. У оперированных больных в ферментативной фазе ОДП увеличивалась длительность застоя в желудке и объем его содержимого в сравнении с пациентами, которым проводили эндовидеохирургическое вмешательство. Сама лапаротомия увеличивала длительность пареза кишечника в среднем на 3 суток, по сравнению с основной

группой. Частота гнойно-некротических осложнений была прямо пропорциональна срокам исчезновения признаков пареза желудочно-кишечного тракта.

Нагноение ЗК в контрольной группе возникло у 32 больных (26,01%), оно наблюдалось у 10,3% пациентов с ОДП средней тяжести, которым производилась лапаротомия на ранних стадиях, и у 57,1% оперированных больных с прогностически тяжелым ОДП. Летальность в контрольной группе составила 17,9%.

В группе, оперированных открытым путем, с самого начала встречались микробные ассоциации, в которых доминировали *Staph. Aureus* и *Pseudomonas Aeruginosa* и чаще, по сравнению с основной группой, высевалась анаэробная неклостридиальная инфекция. Признаки инфицирования появлялись раньше, чем в других группах. Особенно выражены эти процессы были у больных с тампонированием салъниковой сумки, что объяснялось многократным увеличением риска контаминации в этой группе на всех этапах лечения. Средний койко-день в контрольной группе составлял $36,5 \pm 8,02$ суток.

Существенно снизить риск инфицирования некротических участков удалось, широко применяя эндовидеохирургическое вмешательство на ранних стадиях развития ОДП в качестве основного лечебного пособия. ГНО возникали лишь у 13 (12,4%) пациентов. При этом нет опасности контаминации поврежденных тканей и негативного влияния на моторику кишечника, что значительно снижает риск развития гнойно-некротических осложнений. Летальность при ОДП в основной группе составляла 10,5%, что существенно ниже по сравнению с контрольной группой. Средний койко-день в основной группе был $16,06 \pm 4,83$ суток.

Выводы и практические рекомендации. Широкое применение малоинвазивных вмешательств вместо лапаротомии на ранних стадиях ОДП – реальная возможность снижения частоты гнойно-некротических осложнений у больных ОДП с распространением патологического процесса на забрюшинную клетчатку.

Список литературы

1. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Комплексное лечение панкреонекроза (дискуссия) // *Анналы хир. гепатол.* – 2000. – № 5. – С. 61–66.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НАВ-ИНФЕКЦИЕЙ

И.П. Баранова, О.А. Зыкова

Пензенский институт усовершенствования врачей

В настоящее время не вызывает сомнения физиологическое значение и патогенетическая роль процессов свободнорадикального окисления при многих заболеваниях, в т. ч. вирусных гепатитах. Так, центральным звеном в генезе патоморфологических изменений в печеночной паренхиме при вирусном ее поражении является избыточная интенсивность реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно, что свободнорадикальное окисление непрерывно протекает во всех тканях, и при низкой интенсивности является одним из типов нормальных метаболических процессов. Продукты ПОЛ в норме участвуют в регулировании проницаемости мембран, роста и пролиферации клеток, а процесс ПОЛ мембран протекает по свободнорадикальному механизму, характерному для всех реакций окисления органических соединений непосредственно молекулярным кислородом. Патогенному воздействию свободных радикалов и перекисных соединений противостоит сложная и многокомпонентная система, которая обеспечивает связывание и рекомбинацию радикалов, а также предупреждение их избыточного образования или разрушение.

Широкое участие свободнорадикальных процессов в патогенезе вирусных гепатитов ставит вопрос о возможности профилактики и коррекции таких нарушений фармакологическими средствами. В этих условиях для поддержания гомеостаза патогенетически обоснованным является введение лекарственных препаратов, способных предотвращать избыточный синтез активных метаболитов кислорода, снижать чрезмерную интенсивность реакций перекисного окисления, а также способствовать повышению содержания или активности эндогенных антиоксидантов.

Целью исследования явилось изучение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС), а также эффективность метаболической терапии цитофлавином у больных гепатитом А.

Материалы и методы исследования: под наблюдением находилось 60 больных (23 мужчины и 37 женщин) с типичной желтушно-цитолитической формой гепатита А. В процессе обследования пациентов использованы унифицированные биохимические, иммунологические методики обследования. Для диагностики липоперекисной патологии определяли уровень

ТБК-активного продукта (малоновый диальдегид) в сыворотке крови и эритроцитах по методике Uchiama M., Mihara. Активность антиоксидантной системы – по уровню каталазы в сыворотке крови и эритроцитах колориметрическим методом по М.А. Королюку. Исследования проводились в период разгара заболевания и ранней реконвалесценции. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров.

Результаты исследования и их обсуждение. Заболевание протекало в среднетяжелой (40 чел) и легкой формах (20 чел). Преджелтушный период преимущественно протекал по диспепсическому варианту – 56,6%, гриппоподобный вариант составил 28,4%, астеновегетативный – 15%. Средний уровень билирубинемии был $128,99 \pm 11,1$ ммоль/л, а уровень АЛАТ – $0,684 \pm 0,04$ мккат/л.

При изучении липоперекисной патологии выявлено, что средний уровень ТБК-активного продукта (малонового диальдегида) в период разгара заболевания составил в эритроцитах $1,352 \pm 0,055$ мкмоль/л, в сыворотке – $3,949 \pm 0,255$ мкмоль/л, при норме в эритроцитах – $0,787 \pm 0,067$ и $1,306 \pm 0,117$ мкмоль/л соответственно ($p > 0,05$). Причем, установлена зависимость концентрации ТБК-активного продукта от степени тяжести заболевания. Так, у пациентов с легкой формой НАВ-инфекции уровень МДА в эритроцитах составил $1,125 \pm 0,175$ мкмоль/л, в сыворотке – $2,261 \pm 0,33$ мкмоль/л; со средней тяжестью заболевания – $1,35 \pm 0,08$ мкмоль/л и $3,735 \pm 0,5$ мкмоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Средний уровень каталазы у больных в эритроцитах был $60,8 \pm 2,22$ мккат/л, в сыворотке – $32,78 \pm 2,75$ мккат/л при норме $50,538 \pm 2,25$ и $25,076 \pm 3,176$ мккат/л соответственно ($p < 0,05$). Выраженных различий в концентрации каталазы в зависимости от степени тяжести заболевания не наблюдалось.

С целью интенсификации лечения 30 больных (1 группа), наряду с базисной терапией, получали отечественный антиоксидантный препарат – цитофлавин; 30 пациентов (2 группа) получали только стандартную базисную терапию.

При сравнительном изучении клинических показателей выявлено укорочение продолжительности желтушного периода заболевания в 1 группе до $13,8 \pm 0,85$ дня (во второй группе –

18,4 ± 0,89 дней); сокращение продолжительности заболевания в первой группе (18,13 ± 0,4 дней), по сравнению со второй группой пациентов (22,06 ± 0,4 дня) при ($p < 0,05$).

Исследование перекисного окисления липидов в периоде ранней реконвалесценции показало, что уровень ТБК-активного продукта в эритроцитах у больных 1 группы составил $0,622 \pm 0,08$ мкмоль\л, в сыворотке – $2,071 \pm 0,14$ мкмоль\л, а во второй группе – $0,98 \pm 0,06$ и $2,948 \pm 0,25$ мкмоль\л соответственно ($p < 0,05$). Динамика изменений уровня каталазы составила в 1 группе в эритроцитах $52,47 \pm 2,51$ мккат\л, в сыворотке – $32,8 \pm 2,1$ мккат\л; во второй группе – $57,66 \pm 2,1$ мккат\л и $36,97 \pm 2,9$ мккат\л соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий в динамике концентрации ТБК-активного продукта и каталазы в зависимости от степени тяжести заболевания у исследуемых групп в период ранней реконвалесценции не выявлено.

Выводы. Выявленное усиление процессов перекисного окисления липидов и компенсаторное увеличение активности каталазы соответствует тяжести и периоду заболевания, что позволяет прогнозировать тяжесть течения инфекционного процесса. Распирение представления о патогенезе гепатита А позволяет обоснованно применять средства, обладающими антиоксидантными свойствами. Клиническое течение гепатита А, при включении цитофлавина в схему лечения, характеризуется меньшей продолжительностью желтушного периода и длительностью заболевания, в сравнении с течением гепатита А у пациентов, получавших только базисную терапию. Цитофлавин положительно влияет на динамику ПОЛ и АОС, что характеризуется снижением концентрации ТБК-активного продукта ($p < 0,05$) и каталазы ($p > 0,05$) в эритроцитах и сыворотке крови пациентов. Клинико-терапевтическая эффективность цитофлавина позволяет рекомендовать его в комплексном лечении больных гепатитом А.

АНТИГИПОКСАНТ В ПРАКТИКЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СТАЦИОНАРА

Трибунская О.В.

Липецкий областной противотуберкулезный диспансер

Яркими признаками, характеризующими современную ситуацию во фтизиатрии, можно считать рост заболеваемости, появление остро прогрессирующих форм туберкулеза (ОПФТ), учащение случаев лекарственно-устойчивого (ЛУ) и множественно лекарственно – устойчивого (МЛУ) туберкулеза у больных с хроническими туберкулезными процессами и с впервые выявленными туберкулезными процессами. Подобные проблемы диктуют необходимость новых подходов к терапии. Все вышеперечисленные формы туберкулеза протекают на фоне выраженной интоксикации, иммунодефицита, синдрома дыхательных расстройств. При нормальном обеспечении организма кислородом все типы питательных веществ проходят ряд метаболических превращений, в ходе которых образуется энергия, необходимая для работы функциональных систем организма больного, данные реакции замыкаются на цикле Кребса или аэробном гликолизе. При гипоксии, сопровождающей туберкулезный процесс, скорость аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования существенно снижается, вызывая целый ряд метаболических нарушений в организме в целом. Интенсивность нарушений может быть различной, но их объединяет общий механизм: недостаточность акцепторов элект-

ронов дыхательной цепи и невозможность повторного окисления, что приводит к расстройству обмена веществ в митохондриях. Различные ткани обладают различной чувствительностью к недостатку кислорода и питательных веществ, естественно, в первую очередь страдают те, которые осуществляют регуляторные функции или являются ключевым звеном функциональных систем организма, например, легочная ткань. Таким образом, борьба с гипоксией и интоксикацией занимает одно из первых мест в лечении тяжелых форм туберкулеза. Вторым, не менее важным моментом, является коррекция осложнений химиотерапии.

Необходимость использования Реамберина, в основном, диктовалось наличием у больных полиорганной недостаточности. Курс лечения составлял 3–5 инфузий по 400 мл Реамберина. Для коррекции проявлений «бактериального криза» при проведении химиотерапии у больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза Реамберин использовался у 72 пациентов. У 37 человек (51%) удалось сохранить объем химиотерапии без коррекции в сторону его уменьшения. У 26 человек (36%) объем химиотерапии был уменьшен на 1 препарат и у 8 человек (11%) – на 2 и более препарата. У 1 пациента (2%) продолжить хи-

миотерапию не удалось в силу развития выраженной полиорганной недостаточности, приведшей к гибели пациента на 3 сутки наблюдения. Учитывая тяжесть данной категории больных, результат можно считать более чем удовлетворительным.

Для коррекции развивающихся побочных эффектов химиотерапии Реамберин использовался у 120 пациентов, из них: 42 человека (35%) – впервые выявленные пациенты (группа А) и 78 человек (65%) – пациенты с хроническими формами туберкулеза (группа В). В группе А у 21 пациента (50%) удалось обойтись без коррекции схемы химиотерапии, у 10 пациентов (24%) был отменен один противотуберкулезный препарат, у 9 пациентов (21%) – 2–3 противотуберкулезных препарата, у 2 пациентов (5%) потребовалось временное прекращение химиотерапии. В группе В у 28 пациентов (36%) удалось обойтись без коррекции схемы химиотерапии, у 9 пациентов (11,5%) был отменен один противотуберкулезный препарат, у 32 пациентов (41%) – 2–3 противотуберкулезных препарата, у 9 пациентов (11,5%) потребовалось временное прекращение химиотерапии.

Анализ возможности использования препарата Реамберин для коррекции состояний, обусловленных наличием у пациентов сопутствующей патологии, проводился на всей группе пациентов (192 человека). Сопутствующая патология у обследованных была представлена хроническим холецистопанкреатитом (58%), сахарным диабетом 1 типа (11%) и 2 типа (7%), хроническим алкоголизмом (9%), язвенной болезнью желудка (10%), гипертонической болезнью (3%), хроническим бронхитом (5%) и пиелонефритом (4%). Применение Реамберина в 100% случаев приводило к улучшению самочувствия больных, исчезновению или уменьшению жалоб. В 82% случаев отмечалась положи-

тельная динамика лабораторных показателей уже на фоне 1–2 инфузии препарата.

Выводы. Современные особенности течения туберкулезного процесса диктуют необходимость использования в схеме фармакотерапии новых средств патогенетической терапии, одним из которых является «Реамберин». Применение его на ранних сроках химиотерапии позволяет купировать проявления «бактериального криза» и сохранить полный объем противотуберкулезной терапии. Применение Реамберина для коррекции побочных эффектов химиотерапии у впервые выявленных пациентов в 50% случаев позволяет обойтись без отмены противотуберкулезных препаратов, что значительно снижает риск развития лекарственно – устойчивого туберкулеза в последующем. Применение Реамберина для коррекции побочных эффектов химиотерапии у пациентов с хроническими формами туберкулеза позволяет сохранить полный или частично уменьшенный объем противотуберкулезной терапии, что для данной категории больных всегда является весьма проблематичным (в силу наличия выраженных изменений со стороны многих органов и систем). Применение Реамберина для коррекции состояний, обусловленных наличием сопутствующей патологии у больных с различными формами туберкулеза, позволяет в 100% случаев добиться улучшения качества жизни пациентов, и, в значительном проценте случаев, улучшения показателей лабораторного исследования. Применение Реамберина позволяет строго соблюдать основные принципы химиотерапии, сформулированные еще А.Е. Рабухиным – наиболее раннее начало, комбинированность, непрерывность, регулярность, контролируемость, своевременная коррекция побочных эффектов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ЦИКЛОФЕРОН В ТЕРАПИИ ОСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

С.Р. Ивлева

Липецкий областной противотуберкулезный диспансер

Современная эпидемиологическая ситуация в отношении туберкулеза не внушает оптимизма большинству практикующих фтизиатров по различным причинам, среди которых не на последнем месте стоит проблема возвращения в нашу действительность остро прогрессирующих форм туберкулеза легких (ОПФТЛ). В патогенезе острого казеозного распада основополагающую роль играет выраженный иммунодефицит, характеризующийся значительными

структурно-метаболическими изменениями и гибелью иммунокомпетентных клеток в крови и легких с системным поражением русла микроциркуляции и тромбгеморрагическими изменениями, ведущими к ишемии и быстрому некрозу пораженных участков легких. Тяжелую клиническую картину и прогрессирующее течение, нередко с летальным исходом, определяет бактериемия (вплоть до инфекционно-токсического шока). Данная категория больных

крайне сложна в лечении, так как ОПФТ сопровождаются мультиорганной дисфункцией, скорректировать которую в ряде случаев не представляется возможным. Смертность больных с ОПФТ достигает от 65 до 70% по различным источникам, данные собственных наблюдений – 69%.

Разработка тактики наиболее рациональной терапии подобных туберкулезных процессов – актуальнейшая задача фтизиатрии на современном этапе. Навык ведения данной категории пациентов, во-первых, несколько утрачен в силу объективных причин, а, во-вторых, возвратившиеся к нам ОПФТЛ не являются точной копией «старых», они приобрели лекарственную устойчивость (ЛУ) и множественную лекарственную устойчивость МБТ. ЛУ и МЛУ туберкулез сам по себе представляет глобальную проблему современной фтизиатрии, а сочетание его с ОПФТЛ усложняет задачу подбора адекватной схемы лечения. Определяющим звеном является этиотропная терапия, которая подбирается с учетом чувствительности МБТ или с учетом возможной устойчивости и подключением в схему химиотерапии (ХТ) противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда с первых часов лечения. Объем химиотерапии у данной категории пациентов должен составлять 5 и более препаратов. Но было бы большой ошибкой полагать, что с подобной патологией можно справиться только с помощью химиотерапии. Коррекции требуют буквально все системы организма, кроме того, большой объем ХТ с использованием ПТП резервного ряда (являющихся наиболее токсичными) также требует определенных мер профилактики развития побочных эффектов фармакотерапии, следовательно, необходима тщательно продуманная и скорректированная патогенетическая терапия.

Итак, одним из звеньев патогенеза ОПФТЛ является выраженный иммунодефицит и, следовательно, представляется важным включение в схему патогенетической терапии подобных состояний различных иммунокорректоров, так как у данной категории пациентов отмечаются глубокие нарушения иммунного статуса (по данным ГУЗ ЛОПТД – у 79% больных ОПФТЛ (а в сочетании с наличием МЛУТ – в 99%) наблюдается иммунодефицит. При проведении ретроспективного анализа использования данных препаратов в нашем стационаре, одним из наиболее эффективных признан Циклоферон. Возможность широкого применения данного препарата обусловлена наличием у него противовирусного, иммунокорригирующего, противовоспалительного эффектов, он нормализует различные звенья иммунитета в зависимости от исходного уровня. Важным является то, что Циклоферон малотоксичен, практически не имеет побочных эффектов – это позволяет

широко использовать его во фтизиатрии, где большинство пациентов имеют сопутствующую патологию. Определенную роль играет и то, что введение препарата не вызывает болезненной реакции, вводится препарат однократно в сутки. Это удобно для пациентов, объем фармакотерапии которых весьма обширен.

В нашем стационаре Циклоферон использовался внутримышечно, по 2–4 мл в день, курсами от 10 до 20 введений (длительность регламентировалась уровнем лимфоцитопении и скоростью ее коррекции, принималось во внимание и наличие клинической динамики процесса, субъективные ощущения пациента), по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 дни лечения и далее один раз в три дня до достижения курсовой дозы.

В данной статье проанализированы результаты применения препарата Циклоферон за 2003 – 2005 г. г. Всего пролечено пациентов с ОПФТЛ – 33, из них впервые выявленные туберкулезные процессы – 11 пациентов (33%), «вспышки» на фоне хронич. туб. процессов – 22 пациента (77%). Формы туберкулезного процесса у впервые выявленных пациентов с ОПФТЛ были следующими: казеозная пневмония – 7 пациентов (63%), милиарный туберкулез – 1 пациент (9%), диссеминированный туберкулез – 3 пациента (28%). Пациенты с впервые выявленным туберкулезным процессом разделены на две группы: основную, пациенты которой в комплексном лечении получали Циклоферон – 7 человек и контрольную, пациенты которой получали только комбинированную противотуберкулезную химиотерапию – 4 человека.

На фоне включения Циклоферона в схему фармакотерапии у пациентов на ранних этапах лечения отмечалась быстрая (на 10–18 день) нормализация температуры тела, исчезновение или значительное уменьшение симптомов общей интоксикации. В контрольной группе сроки проявления клинического улучшения состояния больных – 28 – 44 день. У пациентов с развитием ОПФТЛ на фоне хронических форм туберкулеза выявлены несколько отличающиеся показатели. Пациенты также разделены на две группы: основную, пациенты которой в комплексном лечении получали Циклоферон – 14 человек и контрольную, пациенты которой получали только комбинированную противотуберкулезную химиотерапию – 8 человек. В основной группе клиническое улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, исчезновение симптомов интоксикации отмечалось в более поздние сроки, чем у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, а именно, на 24 – 28 сутки, но раньше, чем у пациентов контрольной группы – на 44 – 58 сутки. Абациллирование мокроты среди впервые выявленных больных: в основной груп-

пе – на 2–3 месяца раньше, чем у пациентов контрольной группы. Среди больных с хроническими формами туберкулеза: у пациентов основной группы на 1–2 месяца раньше, чем у пациентов контрольной группы. Рентгенологическим доказательством целесообразности использования препарата Циклоферон в лечении пациентов с ОПФТЛ является хорошая положительная динамика экссудативных проявлений, инволюция очагово-инфильтративных изменений, закрытие полостей распада (сроки появления динамики сокращаются на 2,5–3 месяца по сравнению с контрольной группой). Учитывая, что данные процессы, по статистике, дают смертность до 98% уже на первых неделях лечения, результат можно считать весьма успешным, и определенная роль в этом принадлежит препарату Циклоферон.

Наш опыт использования Циклоферона позволяет сделать вывод об его эффективности при лечении остро прогрессирующих форм туберкулеза и, следовательно, целесообразности включения в схему фармакотерапии на самых ранних сроках лечения. В свете вышеизложенного очевидно, что современная фтизиатрия не может существовать в рамках «старых» методов лечения больных. Появление такой проблемы, как ОПФТЛ диктует необходимость расширения спектра как этиотропной терапии (за счет все более частого использования препаратов резервного ряда), так и патогенетической терапии. Использование Циклоферона позволяет значительно повысить эффективность противотуберкулезной терапии, улучшить качество жизни пациентов и, в конечном итоге, сократить сроки лечения.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НАСЕЛЕНИЯ ВУКТЫЛЬСКОГО РАЙОНА РЕСПУБЛИКИ КОМИ

Н.Ю. Вострикова, В.П. Сухоруков

Вуктыльская центральная районная больница, г. Вуктыл, Республика Коми

Эффективное лечение острого панкреатита является актуальной проблемой медицины (большой процент хронизации и осложнений панкреонекрозом, частый исход в кистозный процесс и др.). Высокоактуальными задачами этой проблемы является выяснение причин и условий возникновения, целенаправленная профилактика заболевания.

Цель исследования: изучить заболеваемость острым панкреатитом жителей Вуктыльского района Республики Коми, установить ее связь с их социально-бытовыми и иными особенностями.

Результаты исследования. Вуктыльский район расположен на северо-востоке Республики Коми. Климат района суровый северный, зима начинается с первой декады ноября и продолжается до второй декады марта. Район имеет развитую газодобывающую и газоперерабатывающую промышленность. Численность постоянного населения Вуктыльского района на начало 2004 года 17920 человек: 8050 (45%) мужчин и 9870 (55%) женщин. Ежегодно в район приезжает в среднем 600 сезонных рабочих.

Возрастной состав населения района: 0–12 месяцев – 1,5%, 1–14 лет – 9,1%, 15–29 лет – 14,6%, 30–39 лет – 11,4%, 40–49 лет – 17,7%, 50–59 лет – 22,3%, 60–69 лет – 14,3%, 70 лет и старше – 9,1%.

Национальный состав населения района: русские – 54,5%, коми – 29,3%, украинцы –

7,7%, татары – 4,7%, азербайджанцы – 0,8%, белорусы – 0,7%, коми-пермяки – 0,5%, молдаване – 0,4%, армяне – 0,33%, немцы – 0,3%, чуваша – 0,21%, башкиры – 0,16%, лезгины – 0,15%, марийцы – 0,11%, осетины, ненцы, болгары, узбеки, грузины, казахи и др. – от менее 0,01% до 0,09%.

Социальный состав населения района: городские жители 78%, сельские – 22%. Среди жителей: неработающие (дети, учащиеся и др.) – 18%, пенсионеры – 23%, инвалиды – 7%, работники умственного труда – 22%, рабочие различного профиля – 30%.

Демографическая ситуация в районе за прошедшее десятилетие резко ухудшилась. Численность населения сократилась на 34% (с 27200 до 17920 человек). Смертность, несмотря на значительное сокращение общей численности населения, возросла на 53% (со 150 до 230 человек в год). Средняя продолжительность жизни уменьшилась у мужчин с 67 до 65,5 лет, у женщин с 77,3 до 72,2 лет.

При общем уменьшении численности населения на 34% увеличилось число больных хроническим алкоголизмом, состоящих на учете у нарколога, с 466 до 493 человек. Особенно большим оказалось увеличение числа больных хроническим алкоголизмом женщин: с 60 до 109 человек (прирост на 82%). В 1994 году на учете у нарколога состояло 17,1 больных хроническим алкоголизмом на 1000 человек населения, в 2004 – 27,5 (прирост на 61%).

Неблагоприятная демографическая обстановка связана со многими факторами: ухудшение сложившегося в советское время уклада жизни, миграционная убыль населения, утрата жизненной перспективы, мизерные пенсии у пенсионеров и зарплаты у врачей и учителей, снижение доступности медицинской помощи, сокращение общего числа рабочих мест, рост преступности и пр. Значительный рост в последние годы денежных доходов населения Республики Коми (увеличение размера государственных пенсий, оплаты труда, частичное погашение задолженности по заработной плате и др.) в целом не сопровождался значительным улучшением демографической ситуации, хотя ряд положительных сдвигов был очевиден и, в частности, повышение уровня рождаемости и снижение уровня смертности относительно среднероссийских величин.

Параллельно неблагоприятным изменениям демографической обстановки в районе ухудшалось положение с заболеваемостью острым панкреатитом.

Все больные острым панкреатитом в Вуктыльском районе Республики Коми поступают на лечение в хирургическое отделение Вуктыльской ЦРБ (всего в больнице 129 коек и в их числе 25 коек хирургического отделения).

Анализ 237 историй болезни больных острым панкреатитом (15 историй болезни больных с деструктивным, остальные 222 – с отечным панкреатитом), поступивших в Вуктыльскую ЦРБ к 1 января 2004 года за 10 предшествующих лет, показал следующее.

На 1000 населения число заболевших острым панкреатитом в Вуктыльском районе составило в 1994 году 1,1 человек, в 2004 – 3,4. Соответственно, в 1994 году 1 больной острым панкреатитом приходился на 909 человек населения, в 2004 году – на 293 человека населения.

Число больных острым панкреатитом за прошедшие 10 лет увеличилось среди пациентов, госпитализированных в Вуктыльскую ЦРБ по неотложным показаниям, в 2 раза: в 1994 году это было 4% пациентов, в 2004 году – 8%.

В эти же годы непрерывно возрастало число больных с деструктивными формами острого панкреатита, увеличивалась летальность больных.

Число деструктивных форм острого панкреатита на 1000 человек населения составило в 1994, 1996, 1998, 2000 и 2004 годах соответственно 0,18; 0,16; 0,20; 0,24 и 0,30.

Число умерших от острого панкреатита на 1000 человек населения составил в 1994 году 0,1, а в 2004 году – 0,3.

Поступление в течение года больных острым панкреатитом в больницу было неравномерным. Пики заболеваемости приходились на новогодние праздники, в сельской местности – на время окончания сенокоса, то есть в периоды

времени, когда употребляется большое количество алкоголя и нарушается привычный режим питания; имеется связь с прибытием в район сезонных рабочих. Наиболее часто заболевание развивалось зимой – 39,2% поступлений и особенно в январе – 19,2% поступлений.

Поступление в больницу пациентов с деструктивными и осложненными формами острого панкреатита было четко связано с поздней обращаемостью за медицинской помощью (особенно – женщин, имелись случаи позднего обращения, связанные с отсутствием в селе или деревне фельдшера).

Среди больных острым панкреатитом, лечившихся в Вуктыльской ЦРБ за прошедшие 10 лет, число мужчин и женщин было примерно одинаковым (мужчин 48,9%, женщин 51%). Больные были в основном молодого и среднего возраста: 51,6% – до 45 лет, 29,0% – 46–60 лет. Наиболее часто возраст больных был равен 48 годам. Наименьший возраст был равен 13 годам, наиболее старший – 86.

Наименьшее число больных (в разные годы от 0,8% до 4,2%) были пациентами с высшим образованием.

По национальности больные острым панкреатитом распределялись следующим образом: 54,4% русские, составляющие 54,5% населения; 11,4% украинцы, составляющие 7,7% населения; 7,5% коми, составляющие 29,3% населения; 1,7% немцы, составляющие 0,3% населения; 0,8% армяне, составляющие 0,33% населения; 0,4% чуваша, составляющие 0,21% населения; 23,8% больных имели либо неустановленную национальность, либо национальность, на которую приходилось менее 0,4% больных.

Анализ частоты наиболее частых вероятных факторов возникновения острого панкреатита показал, что в 60,4% случаев имелось обострение калькулезного холецистита, в 49,3% – тяжелый алкогольный эксцесс (в том числе в 15,3% с употреблением алкогольных суррогатов), в 46,2% – переизбыток жирной и острой пищи. Имелось как изолированное действие, так и различные сочетания действия этих и других факторов.

В возникновении острого панкреатита была очевидной ключевая провоцирующая роль пищевого фактора и длительной тяжелой алкогольной интоксикации. В частности, это проявлялось относительно низкой частотой острого панкреатита у народа коми. Известно, что коми предпочитают, в отличие от других народов, употреблять в пищу широкий ассортимент блюд из продуктов земледелия и добывающих промыслов (охота, рыболовство и собирательство). Наиболее традиционные блюда супы, похлебки, каши, вареное мясо, особое пристрастие к рыбе вареной, соленой, жареной (обед без пи-

рога с большой рыбной начинкой, «рыбника» не считается у коми обедом).

Для народа коми не характерно закусывать выпитый алкоголь салом, жирной пищей, жареным мясом, шашлыком, острыми закусками (хрен, горчица, аджика и т. п.), то есть – пищевыми продуктами, вызывающими сильное раздражение поджелудочной железы.

Клиническая картина острого панкреатита у коми с национальным характером питания, как правило, не яркая, а течение заболевания более легкое и благоприятное.

У больных с деструктивными формами острого панкреатита (9 мужчин и 6 женщин) доминирующей причиной возникновения заболевания являлось длительное употребление больших доз алкоголя (запой). Все больные с деструктивными формами перитонита были оперированы. Послеоперационная летальность составила 27% (2 мужчин и 2 женщины). Все умершие после операции больные имели избыточную массу тела, у всех женщин был установлен хронический калькулезный холецистит, а все мужчины были хроническими запойными алкоголиками, состоявшими на учете у нарколога более 10 лет.

Анализ заболеваемости острым панкреатитом в Вуктыльском районе Республики Коми за 10 лет (1994–2006 годы) позволяет прийти к следующим выводам:

1. Ухудшение демографической ситуации сопровождается параллельным увеличением и утяжелением заболеваемости острым панкреатитом.

2. Заболеваемость острым панкреатитом в течение года неравномерна: наиболее часто заболевание возникает в период новогодних праздников и после окончания в сельской местности сенокоса, то есть в периоды, связанные с употреблением большого количества алкоголя и с диетическими нарушениями.

3. Деструктивные формы острого панкреатита диагностируются тем чаще, чем позднее от появления первых симптомов заболевания больные обращаются в больницу за медицинской помощью.

4. Возникновение острого панкреатита наиболее часто связано с обострением калькулезного холецистита, алкогольными эксцессами и запоями, избыточным употреблением жирной и острой пищи.

5. Главные пути профилактики острого панкреатита: повышение уровня жизни населения, борьба с алкоголизмом, переизбытком, чрезмерным употреблением острой и жирной пищи после приема алкоголя. Раннее обращение за медицинской помощью – главное направление предотвращения развития деструктивных форм острого панкреатита.

РЕШЕНИЕ ВОПРОСОВ ПРОФИЛАКТИКИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

Л.И. Глушкова

Территориальное управление Роспотребнадзора по Республике Коми

Алиментарный дисбаланс оказывает существенное влияние на уровень распространенности хронических заболеваний, способствует снижению резистентности организма. Республика Коми является регионом Крайнего Севера, где действие любого внешнего фактора на организм человека усиливается неблагоприятными климато-географическими характеристиками местности. Для региона актуальными являются проблемы не только повышения сбалансированности пищевого рациона, но и качественно-улучшения структуры питания основной массы населения, обогащение пищевого рациона йодом, железом, селеном.

Анализ состояния здоровья населения позволяет отметить, что за последнее десятилетие преодолеть негативные тенденции в развитии медико-демографической ситуации не удалось: наблюдается продолжающийся нарастать уровень заболеваемости в целом, так и по видам заболеваний, определяемых в основном качеством пи-

тания (болезни органов пищеварения, эндокринной системы, анемии). Весьма тревожны цифры, отражающие распространенность ожирения среди взрослого населения (рост в 1,5 раза пятилетний период). Ежегодный прирост заболеваемости анемией составляет около 9%, а в группе беременных женщин эта патология лидирует. Имеет место увеличение заболеваемости диффузным и узловым зобом, гипотиреозом.

Подобная картина, безусловно, требовала принятия серьезных нормативно-распорядительных документов на уровне субъекта, направленных на оздоровление структуры питания населения в рамках реализуемой концепции здорового питания.

Гигиенисты республики, выделяя проблему повышения качества питания населения, активно инициирует ее решение с 2000 года. Приняты и реализуются 2 Постановления Главного государственного санитарного врача по

Республике Коми, определившие программу первоочередных мероприятий.

В большинстве административных территорий на уровне администраций муниципальных образований приняты и реализуются программы по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов. Ход их выполнения обсуждается ежегодно. Организованы периодические курсы витаминoproфилактики, смотры -конкурсы по этой теме. Помимо широкой и постоянно осуществляемой разъяснительной работы для населения по вопросам здорового питания значительные усилия направлены на реальное улучшение ситуации. За период с 2000 по 2003 годы удалось добиться обеспеченности населения йодированной солью на 80,6% от потребности, организован постоянный лабораторный контроль ее качества. Образовательные и лечебные учреждения обеспечены ею в полном объеме. Обеспечение йодированной солью организовано через оптовые торговые предприятия.

Несмотря на отсутствие мер экономического стимулирования выпуска обогащенных продуктов питания со стороны органов власти, в настоящее время на 65 предприятиях региона организован выпуск продуктов массового потребления, обогащенных микроэлементами и витаминами (молоко, кефир, хлеб и булочные изделия, обогащенные ветороном и йодказеном, фортамином); хлеб с различными полезными добавками и др.). 80% предприятий хлебопечения используют при производстве хлеба йодированную соль и йодированные дрожжи.

Налажен выпуск бутилированной питьевой воды с добавлением йода. На птицефабриках за

счет использования специальных подкормок для кур яичного направления выпускаются яйца «Бодрое» (с повышенным содержанием селена), «Северное» (с повышенным содержанием йода), «Стимул» (с повышенным содержанием йода и селена).

За счет выделения целевых дотаций из бюджетов муниципальных образований в ряде городов дети первых двух лет жизни централизованно обеспечиваются сухими молочными смесями, обогащенными железом («Бона», «Пренан», «Нестажен»), в рационы питания организованных детей в зимне-весенний период включается мультивитаминный напиток «Золотой шар».

Удалось достичь хорошего взаимодействия с региональными союзами производителей продуктов питания, позволивших оказать поддержку и продвижение на рынок обогащенной и новой продукции, Наиболее плодотворно организовано взаимодействие с региональной Гильдией пекарей и кондитеров и Союзом предпринимателей. Совместно с региональной Гильдией пекарей и кондитеров предложена и в настоящее время на общероссийском уровне реализуется инициатива «К здоровью -через хлеб».

Текущие надзорные мероприятия свидетельствуют, что йодированной солью обеспечено 95% торговых предприятий, а обогащенных микронутриентами продукты реализуются более, чем в половине торговых предприятий. Значительно возросло количество красочной наглядной агитации по вопросам здорового питания в предприятиях торговли.

Полагаем, что внимание указанной проблеме позволит качественно улучшить питание населения и снизить уровень заболеваемости.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ УДМУРТИИ

Л.Н. Хлебникова

Ижевская государственная медицинская академия

Удмуртский регион характеризуется как территория с пониженным содержанием йода в основных компонентах биосферы. В результате недостаточного поступления йода в организм развивается йоддефицитное состояние (ЙДС), что может быть связано со многими факторами. В последнее десятилетие к этиологическим факторам эндемического зоба стали относить ещё ряд причин: ухудшение экологической ситуации, высокие психоэмоциональные нагрузки, адаптация к проживанию в новых социально-экономических условиях. ЙДС проявляется в виде эндемического зоба – диффузного увеличения щитовидной железы. Йодсодержащие

тиреоидные гормоны щитовидной железы, преобразуясь, принимают участие в работе каждой клетки организма, повышая потребность тканей в кислороде и образовании энергии, обеспечивая высокий уровень обменных процессов. Йодсодержащие гормоны оказывают выраженное влияние на белковый обмен, стимулируя синтез белков и, таким образом, способствуют процессам роста и регенерации клеток и тканей. В углеводном обмене гормоны способствуют всасыванию глюкозы из кишечника, повышает усвоение и превращение углеводов в энергию. Йодсодержащие тиреоидные гормоны вызывают активизацию превращения жиров, уве-

личивая при этом продукцию тепла, обеспечивая организм энергией, ускоряют переработку холестерина. Влияние йодсодержащих гормонов на водный обмен выражается в повышении выделения воды из организма.

Соответственно, изменение количества тиреоидных гормонов приводит к усилению этих процессов или их замедлению – в случае йодной недостаточности.

Согласно исследованиям учёных на территории Удмуртской Республики ЙДС является причиной отставания физического и нервно – психического развития, нарушений в становлении репродуктивной системы, повышенной заболеваемости и прогрессивным нарастанием хронической патологии.

Дистрофические изменения в щитовидной железе могут предшествовать развитию новообразований.

Цель исследования – установление факторов, имеющих значение в возникновении ЙДС.

Материал и методы исследования. Изучена социальная характеристика школьников начальных классов – группа наблюдения, родители детей с ЙДС и группа сравнения родители здоровых в этом плане детей. Для этого была разработана анкета, в которой нашли своё отражение возможные факторы, влияющие на возникновение и развитие ЙДС у детей. При статистической обработке и анализе анкет нами выявлено следующее:

Результаты исследования. Эндокринологических расстройств у мам со стороны щитовидной железы в виде гипотиреоза или тиреотоксикоза в предшествующий беременности период не проявлялись в обеих группах.

На возникновение ЙДС у детей не оказало достоверного влияния количество беременностей и очередность родов. Дети группы наблюдения с ЙДС в $57,4 \pm 7,2\%$ и группы сравнения в $53,9 \pm 4,9\%$ вынашивались без осложнения беременности.

Масса тела детей при рождении с весом менее 2495 грамм в группе наблюдения составила $12,3 \pm 4,0\%$, в группе сравнения $6,9 \pm 2,5\%$; детей с нормальным весом 2500–3499 г. в группе наблюдения – $49,2 \pm 6,2\%$, в группе сравнения – $65,4 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$); детей с весом от 3500–4499 г. соответственно $36,9 \pm 5,9\%$ и $24,8 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, дети с ЙДС достоверно чаще рождались с недостатком или избытком массы тела, чем дети группы, не имеющие в дальнейшем этого состояния.

Рост детей при рождении в обеих группах существенно не отличался, детей ростом менее 45 см. родилось в группе наблюдения $10,9 \pm 3,8\%$, в группе сравнения – $14,8 \pm 3,8\%$; остальные дети имели рост более 45 см.

Вид вскармливания до 6 месяцев: грудное, смешанное, искусственное в группе наблюдения и группе сравнения распределялся сравнительно одинаково и составил соответственно: $50,0 \pm 6,4\%$ и $51,4 \pm 4,8\%$; $42,2 \pm 6,1\%$ и $36,6 \pm 4,6\%$; $7,8 \pm 3,3\%$ и $15,0 \pm 3,4\%$.

В неполных семьях, где нет отца, встречается больше детей с ЙДС ($27,9 \pm 5,4\%$), чем в полных семьях ($14,7 \pm 3,3\%$) и, в большей степени это относится к семьям, где растут девочки группы наблюдения – $28,3 \pm 6,6\%$, и $10,2 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$) соответственно.

Образование родителей (отца и матери) детей, имеющих йоддефицитное состояние, и здоровых детей сравнительно одинаково, за исключением, родителей, имеющих высшее образование. Например, у девочек с ЙДС мамы чаще имеют высшее образование ($42,6 \pm 7,3\%$), чем мамы детей из группы сравнения ($34,5 \pm 5,9\%$). У мальчиков с ЙДС количество пап, имеющих высшее образование меньше, чем у здоровых – $6,3 \pm 5,9\%$ и $28,3 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$). При этом следует отметить низкую информированность родителей (2%) детей с ЙДС в отношении эндокринной патологии.

Возраст поступления детей в детское дошкольное учреждение существенно не отличался друг от друга в обеих группах.

Большая часть детей в группе наблюдения ($84,6 \pm 4,5\%$) и группы сравнения ($88,0 \pm 3,1\%$) пошли в школу в 7 лет; от 6 лет начали обучение $10,7 \pm 3,8\%$ и $9,3 \pm 2,7\%$; после 8 лет – $4,8 \pm 2,6\%$ и $2,8 \pm 1,6\%$. При статистической обработке достоверных различий по возрасту начала обучения в школе в наблюдаемых группах нет.

При изучении заболеваемости детей отмечено, что диагноз хронической патологии у детей с ЙДС встречается в 2 раза чаще, чем у детей группы наблюдения. Соответственно, детей, не имеющих хронической патологии, в группе наблюдения достоверно меньше, чем в группе сравнения – соответственно $26,3 \pm 5,8\%$ и $54,5 \pm 6,7\%$ ($p < 0,001$).

Дети, имеющие одно хроническое заболевание в группе наблюдения, составляют $52,6 \pm 6,6\%$, а в группе сравнения $19,3 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$).

Методом плантографии выявлены нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Изменения, проявляющиеся в уплощении и плоскостопии, у детей группы наблюдения отмечаются в $64,3 \pm 9,0\%$ и группы сравнения – в $26,0 \pm 9,1\%$ ($p < 0,01$).

Офтальмологом выявлены изменения со стороны органа зрения у детей с ЙДС в $48,5 \pm 8,6\%$ случаев, в группе сравнения – в $20,9 \pm 5,1\%$ ($p < 0,01$).

При оценке работы сердца пульсометрией выявлено, что $43,5 \pm 6,0\%$ детей с ЙДС имеют

аритмию, во второй группе – $21,2 \pm 7,9\%$ ($p < 0,05$).

У детей группы наблюдения чаще, чем в группе сравнения, встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта – соответственно $42,1 \pm 6,5\%$, и $5,9 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$). Среди прочих, часто встречающихся хронических заболеваний, в группе наблюдения имеются заболевания нервной и мочевыделительной систем.

При анализе распределения детей по группам крови нами было выявлено, что у детей (мальчиков и девочек), имеющих ЙДС, реже регистрируется третья группа крови ($11,8 \pm 5,5\%$), тогда как в сравниваемой группе этот процент составил – $33,8 \pm 5,7\%$ ($p < 0,05$).

Положительный резус фактор крови у детей с ЙДС составил $88,9 \pm 5,2\%$, в группе сравнения – $80,0 \pm 4,7\%$.

Исходя из выше изложенного, можно сделать выводы о факторах, влияющих на возникновение йоддефицитных состояний у детей.

Дети, у которых в дальнейшем диагностировали йоддефицитное состояние, как правило, рождаются с отклонением веса в большую или меньшую сторону от средней величины.

Следует отметить, что дети, растущие в неполных семьях, особенно это касается девочек, чаще имеют диффузный нетоксический зоб.

Образованность родителей оказывает определенное значение: чем образованнее мама, тем чаще у её ребёнка (девочки) можно выявить

признаки ЙДС. Мы предполагаем, что это может быть связано с занятостью матерей на производствах и учреждениях и соответственно низким качеством (в отношении йодсодержащих продуктов) питания ребёнка. И, наоборот, у пап имеющих высшее образование дети (сыновья) более здоровы. Это возможно, связано со стереотипом питания в семье.

Дети с ЙДС в два раза чаще имеют хронические заболевания, при этом имеются изменения в нескольких органах и системах. Поэтому очень важно, выявляя патологию у детей, имеющих не одно хроническое заболевание, исключить заболевания щитовидной железы, связанные с недостатком йода, в частности, диффузный нетоксический зоб.

При недостатке йода в организме дети чаще имеют изменения в опорно-двигательном аппарате, зрительном анализаторе, сердце, желудочно-кишечном тракте.

Девочки и мальчики, имеющие третью группу крови, страдают ЙДС реже, чем дети, имеющие принадлежность к другой группе крови.

Результаты исследования по оценке состояния здоровья детей с ЙДС побудило нас разработать оздоровительную программу по организации образовательно-оздоровительной работы по профилактике йоддефицитных состояний у детей предпубертатного возраста, которую, мы успешно внедрили в нескольких школах г. Ижевска.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ ОБУЧЕНИЯ В НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЕ

Т.Ф. Караваева

Ижевская государственная медицинская академия

В современных условиях и система образования, и система здравоохранения находятся в процессе реформирования. В то же время социально-экономические условия, обуславливающие расслоение общества (высокие и низкие доходы), негативные, включая экологические, региональные проблемы, приводят к повышению уровня заболеваемости, изменению ее структуры, ухудшению показателей физического развития.

Среди установленных неблагоприятных факторов среды, влияющих на здоровье, не последнее место занимают такие, как неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия в учебных и жилых помещениях, несоблюдение режима дня, в том числе недосыпание, и большая суммарная учебная нагрузка школьников.

Реформирование средней школы, которое осуществляется на протяжении последних

15 лет, характеризуется интенсификацией и увеличением учебной нагрузки не только в учебных учреждениях нового вида – гимназиях, лицеях, но и в массовых школах. В учебных планах, помимо базового (федерального) компонента и регионально-этнического, присутствует, так называемый, школьный компонент, определяемый учителями, учащимися и их родителями. Школьный компонент также является одним из факторов, способствующих увеличению школьной учебной нагрузки.

Цель исследования – изучение эмоционального состояния, физического развития и физического здоровья школьников четвертых классов, обучающихся по общеобразовательной программе и по программе с регионально-этническим компонентом (дополнительное изучение родного языка).

Материал и методы исследования. Всего в исследовании участвовало 259 учеников четвертых классов. В исследовании были использованы достаточно информативные методы.

При оценке психоэмоционального состояния использовался тест САН (самочувствие, активность, настроение).

Для определения и оценки состояния физического развития и физического здоровья применялись общепринятые методы с использованием оценочных таблиц физического развития и таблиц по экспресс-оценке физического здоровья школьников. Рассчитывался адаптационный потенциал.

Результаты исследования. При гигиенической оценке программ было установлено, что количество часов в неделю в программе с регионально – этническим компонентом составляло 26 часов, в общеобразовательной программе оно равнялось 23. Оценка учебного расписания показала, что средняя нагрузка в день, оцениваемая по шкале трудности усвоения предметов (И.Г. Сивков, 1975), составляет в национальных классах – 27,2 балла, у обучающихся по общеобразовательной программе 22,4 балла. Следовательно, интенсивность и объем учебной нагрузки у школьников, занимающихся по оцениваемым нами программам, были различными. Различной была также и наполняемость классов, 12–14 и 24–26 соответственно.

Познавательная деятельность в начальной школе во многом есть процесс эмоциональный, отражающий психологический статус ребенка.

Наличие признаков стресса по тесту Люшера регистрировалось чаще всего у школьников, занимающихся по общеобразовательной программе – $79,2 \pm 3,7\%$ и значительно меньше у детей, занимающихся по программе с регионально – этническим компонентом – $57,6 \pm 6,4\%$ при $p < 0,01$. Готовность к длительной продуктивной деятельности также была выше у школьников национальных классов – $27,3 \pm 5,5\%$ против $15 \pm 3,2\%$. При анализе результатов по тесту САН особых различий между

двумя сравниваемыми группами по категориям Самочувствия, Активности, Настроения выявлено не было.

Оценка показателей физического развития выявила, что средний уровень регистрировался у $69,3\%$ детей в общеобразовательных классах и у $66,7\%$ детей в национальных классах. Гармоничное физическое развитие наблюдалось у $70,9 \pm 3,6\%$ детей в общеобразовательных классах против $59,4 \pm 5,0\%$ в национальных классах, причем, в этих классах дисгармония наблюдалась в основном за счет дефицита массы тела – $20,8 \pm 4,1\%$ против $13 \pm 2,6\%$.

Уровень физического здоровья оценивался с учетом физиометрических показателей. Средний уровень физического здоровья был несколько выше у школьников в национальных классах и отмечался в $34,4 \pm 4,8\%$ случаев, тогда как у других обследуемых детей он составлял $28,8 \pm 3,5\%$. Низкий и ниже среднего уровень физического здоровья установлены у $65 \pm 3,7\%$ детей из общеобразовательных классов против $56,2 \pm 5\%$ – в национальных классах.

Показатели адаптационного потенциала, характеризующего резервные возможности организма, распределились следующим образом: удовлетворительный потенциал наблюдался в $80,7 \pm 3,1\%$ у детей в общеобразовательных классах против $58,3 \pm 5\%$ в национальных классах при $p < 0,001$. Неудовлетворительный адаптационный потенциал чаще регистрировался у детей национальных классов – в $13,5 \pm 3,5\%$ случаев против $5 \pm 1,7\%$ при $p < 0,05$.

Заключение. Таким образом, школьники, обучающиеся по программе, включающей регионально-этнический компонент, при сравнительно благоприятном психологическом статусе (согласно результатам тестов Люшера и САН), к пятому классу обучения испытывают некоторый дефицит резервных возможностей организма, сопровождающийся дисгармоничным физическим развитием с дефицитом массы тела. Эти отклонения, возможно, связаны с большей интенсификацией учебного процесса.

К ВОПРОСУ ПЛАНИРОВАНИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В УЧРЕЖДЕНИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕГИОНА

О.Н. Костин

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

В последние годы в лечебно-профилактических учреждениях быстрыми темпами растет число биохимических, иммунохимических, гематологических полуавтоматических и полностью автоматизированных анализаторов. В крупных ме-

дицинских учреждениях используется большой ассортимент лабораторно-диагностических тест-систем отечественного и зарубежного производства, что расширило возможности клинического лабораторного исследования пациента. С одной сторо-

ны, это способствовало повышению качества диагностики, с другой, вызвало необходимость систематизации высокоинформативных тестов, которые используются для осуществления диагностики заболевания, уточнения особенностей его течения и прогноза, а также для осуществления мониторинга лечения. Избыточность, так же как и недостаточность таких исследований, нередко сказывается на эффективности лечения и создает определенные трудности в финансировании учреждений, поскольку осуществление каждого лабораторного анализа является трудоемким дорогостоящим процессом. С целью оптимизации использования клинико-диагностических лабораторий необходимо, во-первых, рациональное пространственно-территориальное распределение их ресурсов в рамках регионов и муниципальных образований, а, во-вторых, обучение лечащих врачей и издание пособий по вопросам клинико-лабораторных исследований, разработка стандартов клинико-лабораторных исследований в рамках медико-экономических стандартов при различных заболеваниях.

Наименьшее число лабораторных тестов проводится в сельских участковых больницах и амбулаториях, обязательный минимум исследований для больниц другого типа и поликлиник дифференцирован в зависимости от мощности этих учреждений (перечень и объем гистологических, цитологических, биохимических исследований, ряд бактериологических), а также от их структуры, например, наличия гематологических, эндокринологических и других отделений. Наиболее широкий спектр исследований, проводимых в республиканских, краевых и областных больницах. Свой минимум исследований принят для детских, онкологических, психиатрических, противотуберкулезных больниц, родильных домов, диспансеров. Исследования, выходящие за пределы указанного минимума, проводят в централизованных лабораториях в пределах района, города и других административных территорий. Централизованные клинико-диагностические лаборатории создаются на базе крупных лечебно-профилактических учреждений. В первую очередь централизации подлежат трудоемкие биохимические, гормональные, иммунологические исследования, требующие специальной аппаратуры и высокой квалификации кадров.

Основной концептуальной методологической предпосылкой реорганизации клинико-лабораторного дела в регионе должно быть использование высокоэффективных организационно-медицинских технологий при минимизации затрат. При реализации этого принципа в сельскохозяйственном регионе следует учитывать два обстоятельства. Во-первых, в сельской местности (в том числе в райцентре) развивать высокотехнологичные (а соответственно высо-

козатратные) методы диагностики и лечения крайне проблематично. Во-вторых, необходимо отметить все большую интеграцию как на втором (районное звено), так и на третьем (областной центр) этапах городского и сельского здравоохранения, что отвечает требованиям экономической эффективности.

В районах максимально удаленных от областного центра, уровень специализации должен быть выше, в том числе за счет создания межрайонных специализированных диагностических служб. При этом при их планировании в первую очередь необходимо учитывать уровень реальной транспортной доступности для сельских жителей.

Вместе с тем, централизация клинико-диагностической службы должна проводиться рационально с учетом региональных особенностей, чтобы, с одной стороны, не снизить доступность лабораторных исследований, а с другой – эффективно использовать дорогостоящее лабораторное обслуживание (особенно в случае проведения сложных и дорогих исследований).

Важная роль в системе лабораторной службы должна принадлежать территориальному организационно-методическому и контрольному центру, организованному на базе клинико-диагностической лаборатории республиканских (краевых, областных, городских, окружных) больниц. Роль сведений, полученных в результате лабораторного обследования больных, трудно переоценить. Лабораторные данные являются ведущей составляющей диагностической информации как по объему полученных сведений, так и по значимости в распознавании патологического процесса, мониторинга и оценки эффективности лечебных мероприятий. В связи с этим, неотъемлемым элементом планирования клинико-лабораторного дела является разработка мероприятий по поддержанию качества лабораторных исследований.

Обеспечение качества состоит в установлении на преданалитическом, аналитическом и постаналитическом этапах возможных источников ошибок и осуществление необходимых предупредительных мер, выполнение которых должно быть внесено в обязанность соответствующим исполнителям.

Контроль качества – это совокупность постоянно и повсеместно проводимых контрольных процедур, позволяющих оценить степени соответствия точности исследований каждой аналитической серии с уровнем требований, заданных при планировании качества.

Контроль качества лабораторных исследований должен быть не только внутренним, но и межлабораторный, при этом лишь результаты внешнего контроля наиболее объективный критерий качества работы лаборатории по определению конкретного лабораторного показателя. В связи с этим в большинстве развитых стран на

протяжении многих лет успешно действуют национальные системы внешнего контроля качества, в которых существуют специальные программы по всем направлениям клинической лабораторной диагностики.

В середине 90-х годов при Минздраве РФ была создана Федеральная система внешней оценки качества, которая получила продолжение и в Министерстве здравоохранения и социального развития РФ.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСТОРАННЫХ ПАРОКОНВЕКТОМатов КАК ИСТОЧНИКОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ И ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОБЪЕКТАХ ПИТАНИЯ

В.В. Пастухов, А.А. Шулькин, Э.М. Завгородняя

*Кафедра коммерции и маркетинга Омского института Российского государственного
торгово-экономического университета*

В настоящее время вопросом повышения эффективности производства и качества готовой продукции уделяется большое внимание. Успешному решению поставленных задач будет во многом способствовать правильное использование высокоэффективного оборудования на всех этапах обработки сырья и приготовления пищевой продукции.

На предприятиях торговли и общественного питания используется большое количество оборудования различного назначения, степени автоматизации и эффективности. Это расчетно-кассовое оборудование, весоизмерительное оборудование, оборудование для товарной обработки, хранения, тепловое оборудование.

До недавнего времени функции тепловой обработки выполняли различные жарочные и пекарские шкафы, принадлежащие к одному из наиболее распространенных типов теплового оборудования предприятий общественного питания. В последние годы процессы жарки и выпечки стремятся производить, используя один аппарат, в связи с чем созданы универсальные машины – электропароконвектоматы.

Пароконвекционные печи работают в различных режимах. С их помощью можно готовить пищу на пару, жарить, варить, разогревать, а также охлаждать готовые блюда и управление ими осуществляется двумя способами: электромеханическим и электронным (компьютерным).

Электропароконвектоматы работают с различным температурным диапазоном – от 50 до 300 °С – с переменным коэффициентом влажности в зависимости от способа приготовления пищи и охлаждением до 0 °С.

Несомненны достоинства пароконвектомата при удовлетворении потребительских свойств следующие:

– использование как для приготовления рыбы, мяса, так и для выпечки кондитерских изделий и при этом меньшее обезвоживание и меньшая потеря веса продукта;

– возможность быстрого перехода от одного режима работы к другому;

– быстрое изменение регулируемой рабочей температуры;

– низкая температура приготовления по сравнению с традиционными печами;

– энергетическая экономичность;

– меньшее количество дыма и меньшая загрязненность внутри печи, а так же удобство ухода простота эксплуатации;

– широкий ассортимент моделей различных по габаритам и типам использования позволяет устанавливать их в кухнях любого размера.

При эксплуатации автоматизированного оборудования контроль за ее безопасной работой и соблюдение теплового режима производится автоматически. Однако, реальные условия работы на пароконвекционных печах в общественном питании характеризуются наличием вредных производственных факторов.

Нами были проведены измерения уровней электромагнитных полей – ЭМП и инфракрасного облучения (ИФО), создаваемых пароконвектоматами зарубежного производства в момент их работы. Замеры производились на рабочих местах поваров горячего цеха при разных условиях пользования, причем и тогда когда дверь печи закрыта и в момент открытия печи (при выемке готового блюда). Измерения производили приборами ИЭСП–01, ИЭП–05 и ИМП–05 при температуре воздуха 22–24 °С, влажности 56–60% на расстоянии 0,5, 1 и 1,5 метра. Исследования проводились в горячих цехах четырех крупнейших ресторанов г. Омска, при чем в каждом эксплуатировались современные пароконвектоматы разных фирм.

Установлено, что на всех обследованных рабочих местах поваров напряженность электрического и магнитного поля промышленной частоты (50 Гц), плотность магнитного потока в диапазонах частот 5 Гц–2 кГц и 2–400 кГц, напряженность электрической составляющей в

тех же диапазонах частот, напряженность электростатического поля не превышает ПДУ.

Однако интенсивность инфракрасного излучения на рабочих местах в горячих цехах всех обследованных ресторанов превышает допустимые уровни, установленные СанПиНом 2.2.4.548–96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» и Р.2.2.2006–05 «Гигиенические критерии оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной сре-

ды, тяжести и напряженности трудового процесса».

Учитывая, что на этом оборудовании работают десятки кухонных работников ресторанов в течение 10–12 часовой рабочей смены, термическое воздействие на их организм не может пройти бесследно.

Необходимость соблюдения правил работы с пароконвектоматами и использование средств защиты от инфракрасного излучения является одним из факторов направленных на охрану здоровья работающих.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В журнале «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, отражающие достижения в медицинской науке и прежде всего – в разделе профилактической медицины.

При оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена данная работа, экспертным заключением и визой научного руководителя на первой странице статьи, заверенной круглой печатью учреждения, а также регистрационной картой публикации, оформленной по прилагаемому образцу.

2. В начале 1-й страницы по центру указываются название статьи (прописными буквами, полужирным шрифтом), инициалы (прописными буквами, полужирным шрифтом) и фамилия автора (авторов) (первая буква прописная, остальные строчными буквами, полужирным шрифтом), полное название учреждения, город (курсивом, обычным). Другие сведения не требуются.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В регистрационной карте следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку или переговоры, его точный почтовый адрес и телефон (рабочий, домашний и мобильный). При отсутствии этих сведений статья, требующая авторской редакции, не будет опубликована.

3. Объем статьи не должен превышать 8 страниц (1 страница не более 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы (для оригинальной статьи – не более 5–10 источников).

4. Статья и резюме должны быть набраны на компьютере в формате редактора Word-95 в одном файле и сохранена под именем первого автора. В редакцию направляются дискета 3,5", подписанная фамилией первого автора и 2 экземпляра распечатки текста (на одной стороне листа формата А4, кегль – 14, полуторный интервал между строками (интервалы перед и после абзацев не ставятся), поле – по 2 см с каждой стороны, количество строк на странице – не более 30). Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COP1» и записать статью вместе с резюме повторно.

5. В структуру статьи должны входить с абзаца: цель, задачи, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы (выделить полужирным шрифтом). Изложение материала должно быть ясным, сжатым, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте данных таблиц и рисунков. При обработке материала используется международная система единиц (СИ). В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Между словами делается 1 пробел. Абзац делается табуляцией, а не пробелами. Текст статьи должен быть тщательно выверен: цитаты, формулы, таблицы, дозы визируются автором на полях. Специальные термины даются в русской транскрипции. Сокращенное написание слов, названий допускается только при указании полного их написания.

В формулах следует четко разметить все элементы: латинские буквы обвести синим карандашом, греческие – красным, русские – зеленым. Необходимо выделить надстрочные и подстрочные индексы, заглавные и строчные буквы, а также сходные по написанию буквы и цифры.

6. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, вертикальные и горизонтальные линии проводятся, но в основной части таблицы горизонтальные линии делаются невидимыми. В таблице ничего не выделять полужирным шрифтом. Каждая таблица вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

7. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки не должны быть перегружены надписями и обозначениями. Каждый рисунок должен иметь подпись (сразу под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов (кривых, буквенных, цифровых и других условных обозначений). В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски или импрегнации. Каждый рисунок вставляется в текст после ссылки на него.

8. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ, указываются фамилии, инициалы авторов, название работы (статьи), наименование издания, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуска, страницы (от и до).

9. Краткое резюме на английском и русском языках объемом не более 400 знаков, с указанием названия статьи, инициалов и фамилий авторов помещается в конце статьи на отдельной странице в том же файле.

10. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

11. Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

12. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

13. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

14. Статья (оба экземпляра) с дискетой должны быть вложены в прозрачную папку-файл (закрытую с 3-х сторон). При направлении в редакцию нескольких статей каждую необходимо вложить в отдельную папку-файл с дискетой для соответствующей статьи. При несоблюдении данного правила напечатана будет только первая статья, так как дискета из издательства не возвращается. Статьи с сопроводительными документами (направление, экспертное заключение и регистрационная карта публикации) принимаются в научной части ректората – пав. 35, лично ответственным секретарем редакционной коллегии в период с 1 сентября по 30 июня по четвергам

с 15 до 17 (справки по тел.: (812) 543–93–18 в то же время) или направляются почтой. Статьи, отправленные только по электронной почте, не рассматриваются.

Журнал издается на средства авторов и подписчиков. Рассылка изданий производится на средства получателя по индивидуальным заявкам, гарантирующим оплату почтового отправления наложенным платежом.

Подписной индекс журнала по России: 15413 (в Российском каталоге подписных изданий).

Статьи следует направлять заказным письмом с описью и уведомлением о вручении по адресу: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, павильон 35, научная часть. Редакция журнала «Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова».

Факс: (812) 140–15–24, Эл. почта: technik@westcall.net только для переписки с редакцией после получения уведомления о вручении, рецензии или редакторских правок статьи.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПУБЛИКАЦИИ

Фамилия, инициалы всех авторов статьи	Название статьи полное

Дата поступления	Регистрационный №	Выходные данные		
		Год	№	Стр.

Опись вложения	Отметка о вложении	ЗАЯВЛЕНИЕ		Контактные телефоны и электронная почта	
		Прошу выслать журнал с опубликованной статьей наложенным платежом по адресу:			
Направление	1 э	Индекс		Код города	
Акт экспертизы	1 э	Город		Тел. рабочий	
Статья	2 э	Проспект (улица)		Тел. домашний	
Резюме	2 э	№ дома		Тел. мобильный	
Summary	2 э	№ корпуса		Имя	
Рег. карта публ.	2 э	№ квартиры		Отчество	
Дискета	1 э	Дата		Факс	
Файл-карман	1 э	Подпись		E-mail	

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПУБЛИКАЦИИ

Фамилия, инициалы всех авторов статьи	Название статьи полное

Дата поступления	Регистрационный №	Выходные данные		
		Год	№	Стр.

Опись вложения	Отметка о вложении	ЗАЯВЛЕНИЕ		Контактные телефоны и электронная почта	
		Прошу выслать журнал с опубликованной статьей наложенным платежом по адресу:			
Направление	1 э	Индекс		Код города	
Акт экспертизы	1 э	Город		Тел. рабочий	
Статья	2 э	Проспект (улица)		Тел. домашний	
Резюме	2 э	№ дома		Тел. мобильный	
Summary	2 э	№ корпуса		Имя	
Рег. карта публ.	2 э	№ квартиры		Отчество	
Дискета	1 э	Дата		Факс	
Файл-карман	1 э	Подпись		E-mail	