



ВЕСТНИК

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

1

2007

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

№ 1 (8) ■ 2007

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: 740-15-24, 543-93-18.
e-mail: mechnik@gmail.com
mechnik@westcall.net
ЛР № 020496.

Подписано в печать
28.11.2006 г.

Формат 60 x 84^{1/8}.

Печать офсетная.

Усл. печ. л. 34,5.

Уч.-изд. л. 26,0.

Тираж 550 экз.

Заказ № 1536.

Компьютерная верстка –
ООО «Артиком».

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

ISSN 0371-9367.

Вестн. СПбГМА

им. И. И. Мечникова.

2007. № 1 (8). 258 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. ИСТОМИН,
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. РОМАШОВ, П.И. СИДОРОВ, Г.А. СОФРОНОВ,
В.И. СТАРОДУБОВ, Е.И. ТКАЧЕНКО, В.А.ТУТЕЛЬЯН,
В.П. ЧАЩИН, Т.С. ЧЕРНЯКИНА (ответственный секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.М. АНИЧКОВ (Санкт-Петербург), Л.И. ГЛУШКОВА (Сыктывкар),
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 (Москва), И.В. ПОЛЯКОВ (Санкт-Петербург),
С.Н. ПУЗИН (Москва), В.Г. РАДЧЕНКО (Санкт-Петербург), В.В. СЕМЕНОВА
(Санкт-Петербург), А.В. СКАЛЬНЫЙ (Москва), Э.Г. ТОПУЗОВ (Санкт-Петербург),
А.Г. ШИМАН (Санкт-Петербург), А.П. ЩЕРБО (Санкт-Петербург), И.Ш. ЯКУБОВА (Санкт-Петербург)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ■ 2007

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Шестаков В.П., Чернякина Т.С., Свинцов А.А., Овчаренко С.А. Состояние и динамика первичной инвалидности населения Российской Федерации.. 7

Сергеев О.Е., Ахметзянов И.М., Зинкин В.Н., Свидовый В.И. Охрана и укрепление здоровья здоровых людей: актуальные вопросы нормативного правового обеспечения 18

Нечаева Е.Н., Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В., Бежина Л.Н., Криницын Н.В., Егоров Н.А. Значение оценки качества жизни в комплексном исследовании фонового состояния здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий объектов уничтожения химического оружия 21

Баранник И.А., Лавинская Н.Н., Святков Д.И., Леонтьева М.Н. Кластерный анализ системного кровообращения у практически здоровых мужчин 24

ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

Болотников И.Ю. Особенности образа жизни подростков, оставшихся без попечения родителей и воспитывавшихся в интернатных учреждениях. 28

Сарвилина И.В. Оценка эффективности применения циклоферона у часто болеющих детей на основе протеомного профиля плазмы крови 30

Бекезин В.В., Козлова Л.В., Миллягин В.А., Козлова И.С. Эффективность медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции эналаприлом у детей и подростков с метаболическим синдромом 35

Кетлинская О.С., Горячева Л.Г. Клинико-экономический анализ эффективности противовирусной терапии у детей, больных хроническим гепатитом С 39

Руженцова У.Ю. Влияние циклоферона на реактивность сосудов и микроциркуляторные нарушения при системной склеродермии у детей 44

Еремеева И.Г., Михайлова Е.В. Патогенетическая терапия асептических менингитов у детей. 49

ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Яковенко А.А., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г., Румянцев А.Ш., Бовкун И.В. Роль лептина в развитии недостаточности питания у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом 53

ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Мешков Н.А. Донозологические и морбидные изменения у населения, проживающего вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей..... 60

Гревцова Е.А. Комплексная социально-гигиеническая оценка условий труда и здоровья учителей общеобразовательных школ Центрального федерального округа Российской Федерации..... 66

Свидовый В.И., Смирнова Е.В. Влияние производственных процессов на здоровье женщин, работающих в швейном производстве 69

Карначев И.П., Свинин В.С., Натаров О.В., Никанов А.Н. Прогнозирование производственного травматизма как основа определения уровня безопасности труда для предприятий горно-химического комплекса Кольского заполярья 72

CONTENTS

PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH SERVICES

Shestakov V.P., Chernyakina T.S., Svintsov A.A., Ovcharenko S.A. State and dynamics of the primary disablement of the population of the Russian Federation 7

Sergeev O.E., Akhmetzyanov I.M., Zinkin V.N., Svidoviy V.I. Protection and strengthening of people health: pressing questions of normative legal provision 18

Nechaeva E.N., Filippov V.L., Filippova Yu.V., Bezgina L.N., Krinitsyn N.V., Egorov N.A. Importance of the estimation of life quality in a complex study of the background state of health of the population living in the zones of protective actions of objects of the destruction of chemical weapon 21

Barannik I.A., Lavinskaya N.N., Svyatov D.I., Leontieva M.N. Cluster analysis of systemic blood circulation in practically healthy men 24

MOTHER AND CHILDHOOD PROTECTION

Bolotnikov I.Yu. Special characteristics of mode of life of teenagers without care of parents and brought up in boarding school conditions 28

Sarvilina I.V. Evaluation of cyclopheron efficiency in frequently sick children on the basis of proteomic structure of blood plasma 30

Bekezin V.V., Kozlova L.V., Milyagin V.A., Kozlova I.S. Efficiency of endothelial dysfunction medical correction with elanapril in children and teenagers with metabolic syndrome 35

Ketlinskaya O.S., Goryacheva L.G. Clinical-and-economic analysis of antiviral therapy efficiency in children with chronic hepatitis C 39

Ruzhentsova U.Yu. Cyclopheron influence on vascular reactivity and microcirculatory disorders in system scleroderma in children 44

Eremeeva I.G., Mikhailova E.V. Pathogenetic therapy of aseptic meningitis in children 49

NUTRITION AND HEALTH OF THE POPULATION

Yakovenko A.A., Asanina Yu.Yu., Kucher A.G., Rumyantsev A.Sh., Vovkun I.V. Leptin role in development of malnutrition in patients with terminal renal insufficiency, treated with chronic hemodialysis 53

HYGIENE OF THE SURROUNDING AND INDUSTRIAL ENVIRONMENT

Meshkov N.A. Prenosologic and morbid changes in the population living near to areas of falling of separated parts of rockets-carriers 60

Grevtsova E.A. Complex social - hygienic evaluation of working conditions and health of teachers of comprehensive schools of the Central federal district of the Russian Federation 66

Svidoviy V.I., Smirnova E.V. Influence of industrial processes on health of women working in sewing manufacture 69

Karnachev I.P., Svinin V.S., Natarov O.V., Nikanov A.N. Forecasting of industrial traumatism as a basis of determination of a safety level of work for the enterprises of a mountain - chemical complex Kola Transpolar area 72

Кирилюк Л.И., Бахтина Е.А., Шестакова В.А., Захарина Т.Н., Тринченко Н.В., Подавинникова Н.Ю. Взаимосвязь между содержанием микроэлементов в волосах и заболеваемостью населения Ямальского региона.....

75

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Ягода А.В., Боева О.И., Щеглова Е.В. Полиморфизм гена эндотелина-1 у больных ишемической болезнью сердца

78

Хорошун Е.В., Шульдяков А.А., Киричук В.Ф. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

81

Королёва Е.Г. Циклоферон в терапии респираторной микоплазменной инфекции у детей с отягощённым преморбидным фоном

84

Зубарев П.Н., Литвинов О.А., Игнатович И.Г., Арустамов А.Г., Соловьев И.А. Сфинктеросохраняющие и резервуарно-пластические операции в лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки

90

Пахомов А.В. Сравнительный анализ возможностей методов переноса намагниченности с контрастом и высокодозного контрастирования в определении активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии у больных рассеянным склерозом

93

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оболенский С.В., Козлов В.В. Пентозанполисульфат (sp-54) как альтернатива гепарину при ишемическом кровообращении

100

Стосман К.И., Саватеева Т.Н. Разработка специфического метода диагностики и индикации интоксикации 2,2-дихлордиэтилсульфидом

103

Сивак К.В., Коваленко А.Л. Сравнительное изучение нефропротекторной активности травы верблюжьей колючки и цитофлавина

105

Зайнуллина Д.А., Зайнуллина Л.К., Волкова А.Р. Влияние лечения левотироксином субклинического гипотиреоза на показатели липидного спектра сыворотки крови

109

Золотых М.А. Влияние инфузий метаболического антигипоксанта препарата реамберин на уровень ферментурии и экскреции продуктов перекисного окисления липидов у пациентов острым гнойным пиелонефритом

112

Качалина Т.С., Лебедева Н.В., Ильина Л.Н. Метаболический антигипоксанта цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе.....

116

Петраш В.В., Никитюк И.Е. Использование эффектов фотонно-волновых взаимодействий биосистем с веществом в продлении жизнеспособности изолированных кожных лоскутов.....

118

Орлова Н.А. Дисбиоз при воспалительных заболеваниях кишечника и его коррекция с использованием пробиотиков

121

Морозова А.В., Ищенко А.И. Результативность метода ЭКО после оперативных вмешательств на яичниках

125

Kiriyuk L.I., Bakhtina E.A., Shestakova V.A., Zakharina T.N., Trinchenco N.V., Podavinnikova N.Ju. Interrelation between microelementcontent in hair and disease rate of the population of the Yamal region

NEW TECHNOLOGIES, METHODS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT, PREVENTION

Yagoda A.V., Boeva O.I., Scheglova E.V. Endotelin-1 gene polymorphism in patients with ischemic heart disease

Khoroshun U.V., Shuldyakov A.A., Kirichuk V.F. Clinical-pathogenetic value significance of endothelial dysfunctions in patients hemorrhagic fever with renal syndrome

Koroleva E.G. Cyclopheron in the therapy of respiratory mycoplasmic infections in children with compromised premorbid background

Zubarev P.N., Litvinov O.A., Ignatovich I.G., Arustamov A.G., Soloviev I.A. Sphincter-preserving and reservoir-plastic operations in treatment of rectal middle ampullar cancer

Pakhomov A.V. Comparative analysis of abilities of methods of transfer of magnetization with contrast and high dose contrast in determination of the process activity following data T₁— in patients with multiple sclerosis

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

Obolensky S.V., Kozlov V.V. Pentosan polysulfate (SP- 54) as heparin alternative in artificial blood circulation

Stosman K.I., Savateeva T.N. Development of a specific method of diagnostics and indication of intoxication with 2,2-dichloroethyl sulfide

Sivak K.V., Kovalenko A.L. Comparative study of nephroprotective activity of camel's thorn and cytoflavin

Zainullina D.A., Zainullina L.K., Volkova A.R. Influence of levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism on parameters of lipid spectrum of blood serum

Zolotykh M.A. Influence of metabolic antihypoxant reamberin preparation infusion on the level of fermenturea and lipid peroxide oxidation products excretion in patients with acute purulent pyelonephritis

Kachalina T.S., Lebedeva N.V., Iliina L.N. Metabolic antihypoxant cytoflavin in complex treatment of placental insufficiency in gestosis

Petrash V.V., Nikityuk I.E. Use of effects of photon-wave interactions of biosystems with substance in prolongation of viability of isolated skin grafts

Orlova N.A. Dysbiosis in inflammatory intestinal diseases and its correction with probiotics

Morozova A.V., Ischenko A.I. EKO method productivity after operative interventions on ovaries

Коновалов С.В., Синенченко Г.И., Виноградов И.А., Долгоруков М.И., Кулагин В.И. Особенности клинической картины и диагностики несостоятельности швов гастродуоденального анастомоза и культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка 128

Склярченко Р.Т., Братусь Г.А., Кучин Ю.Н. Отдаленные результаты лечения рака молочной железы с применением функционально-щадящей мастэктомии 131

Топузов Э.Э., Меджидов З.А., Данилов А.Г., Атаев Д.Б. Хирургическое лечение ранних форм рака прямой кишки низкой локализации с сохранением сфинктерного аппарата 133

Глушков С.И., Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Глушкова Т.И., Минаева Л.В. Гепатопротекторная активность мексидола при острых интоксикациях циклофосфаном 136

Козина Л.С. Антиоксидантное действие пептидных препаратов эпифиза и мелатонина 140

Гельцер Б.И., Королев И.Б., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Котельников В.Н., Исаченко Е.Г., Караман Ю.К. Особенности вегетативной регуляции сердца при артериальной гипертензии у крыс 143

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кетлинская О.С., Горячева Л.Г. Фармакотерапевтическая эффективность и экономический анализ противовирусной терапии у детей, больных хроническим гепатитом С 148

Сологуб Т.В., Кетлинская О.С., Иванов А.К., Романцов М.Г. Фармакоэкономический анализ применения интерферона и его индукторов в комплексном лечении больных ВИЧ/СПИДом и туберкулезом легких 154

Шульдяков А.А., Смагина А.Н., Ляпина Е.П., Линькова Ю.Н. Клиническая оценка эффективности лечения циклофероном больных с хроническим бруцеллезом 159

Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Панько Т.Ю., Вахрамеева Т.Н. Роль иммунотерапии в комплексном лечении клещевых инфекций у детей 163

Куликов В.Е. Особенности гепатопортальной гемодинамики у больных хроническими вирусными гепатитами различной степени активности 167

Зубчонок Н.В., Савельев С.И., Трухина Г.М. Оптимизация мониторинга нозокомиальных инфекций сальмонеллезной этиологии 171

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ БОЛЕЗНИ И СОСТОЯНИЯ

Мясникова Е.М., Бурбелло А.Т., Иванов А.К., Виноградова Т.И. Перспективы применения Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в комплексной терапии туберкулеза 175

ПОДГОТОВКА КАДРОВ

Попов И.В., Лебедев С.Н. Этические и деонтологические аспекты лечения хирургических заболеваний 180

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Танчук М.И., Кондратов И.М. Возможные подходы к оценке вероятной токсичности химических веществ применительно к человеку 183

Kononov S.V., Sinenchenko G.I., Vinogradov I.A., Dolgorukov M.I., Kulagin V.I. Special features of a clinical picture and diagnostics of sutures inconsistency of gastroduodenal anastomosis and duodenal stump after stomach resection

Sklyarenko R.T., Bratus G.A., Kuchin Ju.N. Remote results of breast cancer with the use of functional - sparing mastectomy

Topuzov E.E., Medzhidov Z.A., Danilov A.G., Ataev D.B. Surgical treatment of early forms of rectal cancer of low localization with preservation of sphincter apparatus

Glushkov S.I., Kashuro V.A., Karpischenko A.I., Novikova T.M., Glushkova T.I., Minaeva L.V. Mexidol hepatoprotective activity in sharp cyclophosphan intoxications

Kozin L.S. Antioxidant action of peptide preparations of epiphysis and melatonin

Geltser B.I., Korolev I.B., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Kotelnikov V.N., Isachenko E.G., Karman Ju.K. Special characteristics of vegetative heart regulation in arterial hypertension in rats

EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS DISEASES

Ketlinskaya O.S., Goryacheva L.G. Pharmacotherapeutic efficiency and economic analysis of antiviral therapy in children with chronic hepatitis C

Sologub T.V., Ketlinskaya O.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G. Pharmacoeconomic analysis of interferon and its inductors use in complex treatment of patients with HIV/AIDS and pulmonary tuberculosis

Shuldyakov A.A., Smagina A.N., Lyapina E.P., Linkova Ju.N. Parameter of life quality of patients with chronic brucellosis, improvement of complex therapy

Poponnikova T.V., Pinevich O.S., Panko T.Yu., Vakhrameeva T.N. Immunotherapy role in complex treatment of tick infections in children

Kulikov V.E. Special features of hepatoportal hemodynamics in patients with chronic virus hepatitis of different degree of activity

Zubchonok N.V., Saveliev S.I., Trukhina G.M. Optimization of monitoring of nosocomial infections of salmonella etiology

SOCIALLY IMPORTANT DISEASES AND STATES

Myasnikova E.M., Burbello A.T., Ivanov A.K., Vinogradova T.I. Perspectives of omega 3 polyunsaturated fatty acids use in complex tuberculosis therapy

PROFESSIONAL TRAINING

Popov I.V., Lebedev S.N. Ethical and deontological aspects of surgical disease treatment

SCIENTIFIC REVIEWS

Tanchuk M.I., Kondratov I.M. Possible approaches to an estimation of probable toxicity of chemical substances with reference to a man

Семеняко Н.А. Современные подходы к терапии вирусного гепатита С	186
Акимов А.Н. Гормональные механизмы развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы	189
Синенченко Г.И., Демко А.Е., Зайцев М.Г., Козлов О.А. Роль и место лимфологических методов в хирургическом лечении разлитого перитонита	192
Шрага М.Х., Кудря Л.И. Право на здоровье: иерархия систем здравоохранения	195

ОБМЕН ОПЫТОМ

Конеv К.А. Экономический анализ выполнения заданий на оказание населению Российской Федерации бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи	199
Аничков А.Д., Можаяев С.В., Плотникова И.В., Спириh А.Л., Поляков Ю.И., Точилоv В.А. Стереотаксическая селективная амигдалогиппокампотомия в лечении резистентной медиальной височной эпилепсии	201
Титова О.Н., Игнатиеv В.А., Волчков В.А., Дидур М.Д., Чернухо Т.И. Опыт применения алметрина бисмесилата в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хронической дыхательной недостаточностью	205
Баиндурашвили А.Г., Афоничев К.А., Попов И.В., Буклаев Д.С., Бразоль М.А., Кенис В.М., Агранович О.Е., Клычкова И.Ю. Опыт применения синтетических иммобилизирующих бинтов rhena cast и rhena therm в детской ортопедии	209
Савинцев А.М., Малаш Б.М. Операции на деформированных пальцах в комплексном лечении поперечного плоскостопия	212
Рыбаков А.А., Гольдзон М.А., Малыгина А.А., Еришов А.В. Использование установки «Клини-трон» в лечении больных с ожогами II–III степени тяжести	215
Шиман А.Г., Панин А.Г., Максимов А.В., Сте-цук О.В., Василевский А.Ю., Козлов Ю.В. Эффективность лечения больных хроническим простатитом с симптомами эректильной дисфункции сочетанными методами физиотерапии	217
Тышкевич Т.Г., Коненков С.Ю., Соломкиh Н.Ю., Поляков Ю.И. Ультрафиолетовое излучение в лечении синдромов зависимости	220
Петухов В.И. Что влияет на конечный результат склерозирующего лечения варикозных вен?	222

МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Королев М.С. Исследование личностных характеристик будущего врача как фактора успешной адаптации к профессии	226
Казакова И.А. Особенности эмоционального реагирования у подростков с хроническим гастритом	229

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Борукаева И.Х. Зависимость адаптации к гипоксии от циркадных ритмов у больных бронхиальной астмой	233
---	-----

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Голофеевский В.Ю., Сотников А.В., Яковлев В.В., Бессонова Н.А. Особенности морфофункционального состояния сердца у больных инфарктом миокарда	237
---	-----

Semenyako N.A. Modern approaches to therapy of a virus hepatitis C	
--	--

Akimov A.X. Hormonal mechanisms of benign prostate hyperplasia development	
--	--

Sinenchenko G.I., Demko A.E., Zaitsev M.G., Kozlov O.A. Role and place of lymphologic methods in surgical treatment of general peritonitis	
--	--

Shraga M.H., Kudrya L.I. Right for health: hierarchy of systems of public health services	
---	--

EXPERIENCE EXCHANGE

Konev K.A. Economic analysis of realization of tasks for rendering to the population of the Russian Federation of the free-of-charge out-patient - polyclinic help	
--	--

Anichkov A.D., Mozhaev S.V., Plotnikova I.V., Spirin A.L., Polyakov Yu.I., Tochilov V.A. Stereotaxic selective amygdalohippocampy in treatment of the resistant medial temporal epilepsy. Practical experience	
--	--

Titova O.N., Ignatiev V.A., Volchikov M.D., Didur M.D., Chernukho T.I. Experience of almetrin bismesilate use in treatment of patients with pulmonary chronic obstructive pulmonary disease, complicated with chronic respiratory insufficiency	
---	--

Baindurashvili A.G., Afonichev K.A., Popov I.V., Buklaev D.S., Kenis V.M., Brazol M.A., Agranovich O.E., Klychkova I.Yu. Experience of synthetic immobilizing bandages Rhena cast and Rhena term in children orthopedics	
--	--

Savintsev A.M., Malash B.M. Operation on the deformed fingers in complex treatment of transverse polydactyly	
--	--

Rybakov A.A., Goldzon M.A., Malygina A.A., Ershov A.V. Use of mKlinitrone installation in treatment of patients with burns of the II - III degrees	
--	--

Shiman A.G., Panin A.G., Maksimov A.V., Stetsik O.V., Vasilevsky A.Yu., Kozlov Yu.V. Efficiency of treatment of patients with chronic prostatitis with symptoms of erectile dysfunctions by combined methods of physiotherapy	
---	--

Tyshkevich T.G., Konenkov S.Yu., Solomkina N.Yu., Polyakov Yu.I. Ultra-violet radiation in treatment of dependence syndromes	
--	--

Petukhov V.I. What influences the end result of sclerosing treatments of varicose veins?	
--	--

MEDICAL PSYCHOLOGY

Korolev M.S. Study of personal characteristics of the future doctor as a factor of successful adaptation to profession	
--	--

Kazakova I.A. Special feature of emotional reaction in teenagers with chronic gastritis	
---	--

RESTORATIVE MEDICINE

Borukaeva I.H. Dependence of adaptation to hypoxia on circadian rhythms in patients with bronchial asthma	
---	--

SHORT COMMUNICATIONS

Golofeevsky V.Yu., Sotnikov A.V., Yakovlev V.V., Bessonov N.A. Special features of morphofunctional cardiac state in young and middle-age patients with myocardial infarction	
---	--

<i>Бубякина В.Н.</i> Изучение распространенности и факторов риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	240
<i>Дячук А.В.</i> Факторный анализ отношений между величинами показателей системного кровообращения у мужчин и женщин с первичной артериальной гипертензией.....	242
<i>Антипенко Е.А., Густов А.В., Белокопытова О.Н., Корноухов А.Е.</i> Влияние неспецифической цитопротекторной терапии на уровень адаптации при хронической цереброваскулярной недостаточности.....	244
<i>Песонина С.П., Щеникова Е.Ю.</i> Медико-социальная характеристика педиатров, оказывающих лечебно-профилактическую помощь организованным детям дошкольного возраста	246
<i>Коваленко С.Н.</i> Психологические изменения личности у вич-позитивных пациентов	249
<i>Турсунов Х.Х.</i> Динамика кардиореспираторных заболеваний в зависимости от числа Вольфа .	250
<i>Мартынова А.В.</i> Эпидемиологические особенности заболеваемости инвазивными формами пневмококковых инфекций в различных группах населения	253
ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ	
К 70-летию со дня рождения Нечаева Виталия Владимировича	255
ВНИМАНИЮ АВТОРОВ	257

<i>Bubyakina V.N.</i> Study of prevalence and risk factors of development gastro-esophageal reflux disease	
<i>Dyachuk A.V.</i> Factorial analysis of ratios between values of parameters of systemic blood circulation analysis in men and women with primary arterial hypertension	
<i>Antipenko E.A., Gustov A.V., Belokopytova O.N., Kornoukhov A.E.</i> Influence of nonspecific cytoprotective	
<i>Pesonina S.P., Schenikova E.Yu.</i> Medical-and-social characteristics of pediatricians rendering treatment-and-prophylactic help to organized children of preschool age	
<i>Kovalenko S.N.</i> Psychological changes of personality in HIV-positive patients	
<i>Tursunov H.H.</i> Dynamics of cardio-respiratory diseases in conditions Volf number	
<i>Martynova A.V.</i> Epidemiological features of morbidity rate of the invasive forms of pneumococcal infections in different groups of the population	

JUBILEEA

To the 70-anniversary of Nechaev Vitaly Vladimirovich birthday

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.П. Шестаков, Т.С. Чернякина, А.А. Свинцов, С.А. Овчаренко

*Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы,
протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта*

Актуальность проблемы определяется наличием в социальной структуре общества значительного количества лиц, имеющих признаки ограничения жизнедеятельности. Так, по оценкам экспертов ООН, инвалиды составляют 10 процентов общей численности населения. В Российской Федерации на протяжении многих лет отмечался рост инвалидности населения, что свидетельствовало о снижении уровня здоровья нации в целом. При этом отмечался прогрессирующий рост числа инвалидов во всех возрастных группах с одновременным увеличением доли инвалидов, имеющих I и II группы (инвалидности). По состоянию на 1 января 1993 года, число инвалидов составляло 5,4% всего населения (8,2 млн человек). Основные тенденции инвалидности населения определялись неблагоприятными изменениями демографической структуры населения, ростом заболеваемости и смертности, снижением рождаемости и сокращением численности населения.

На современном этапе развития общества одним из приоритетных направлений социальной политики государства является проведение комплекса мер по социальной интеграции инвалидов в общество.

Проведенные социологические исследования показали, что уровень жизни инвалидов значительно ниже, чем в среднем у населения, а многочисленные проблемы решаются недостаточно эффективно. Это определяет необходимость совершенствования системы их социальной защиты, отвечающей современной концеп-

ции инвалидности и социально-экономической политике государства. Целенаправленный анализ этого материала по единой методике позволит выявить сложившиеся закономерности и ответить на многие вопросы, связанные с работой органов социальной защиты и органов здравоохранения, а также с динамикой инвалидности, которая является одним из основных показателей здоровья населения и уровня лечебно-профилактических мероприятий в нашей стране.

Цель исследования – анализ динамики результатов первичных освидетельствований граждан Российской Федерации.

Материал и методы исследования. Изучены материалы официальной статистики бюро МСЭ о первично освидетельствованных гражданах старше 18 лет, проживающих в городских поселениях и сельской местности России за 2000–2005 годы. Полученные материалы обрабатывались методами математической статистики.

Рассчитаны показатели распространенности на 10 тысяч населения, прироста и убыли первичной инвалидности по 7 федеральным округам (ФО) и по отдельным субъектам Российской Федерации, а также показатели наглядности относительно средних показателей по России.

Анализ распространенности показателей первичной инвалидности проведен по группам инвалидности, по возрастным группам и с учетом международной классификации болезней 10 пересмотра в динамике за 6 лет.

Для изучения гендерных особенностей первичной инвалидности были выделены 3 возрас-

Таблица 1

Результаты освидетельствования взрослого населения,
проживающего в городской и сельской местности в целом по РФ
и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 и ранг)

Федеральный округ	Показатели первичной инвалидности по годам											
	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг
<i>Город и село</i>												
РФ	99,03		106,81		105,20		95,76		127,87		156,69	
Центральный	110,49	2	121,69	2	122,69	2	106,34	2	160,29	1	175,28	2
Северо-Западный	130,82	1	145,76	1	130,43	1	121,96	1	141,78	2	159,59	3
Южный	90,21	4	100,10	3	94,59	5	81,03	6	92,35	6	125,64	5
Приволжский	94,45	3	99,98	4	97,67	3	90,89	4	140,10	3	177,96	1
Уральский	76,27	7	77,72	7	81,60	7	75,30	7	80,72	7	118,35	7
Сибирский	89,95	5	92,64	5	96,50	4	94,44	3	112,59	4	154,94	4
Дальневосточный	83,54	6	88,10	6	91,02	6	89,86	5	99,38	5	120,54	6
<i>Город</i>												
РФ	101,92		109,38		106,59		97,05		123,07		152,30	
Центральный	113,93	2	124,77	2	124,92	2	107,27	2	145,19	2	185,05	1
Северо-Западный	131,54	1	147,54	1	130,70	1	123,13	1	155,86	1	159,35	3
Южный	99,15	4	108,19	3	100,03	3	84,99	6	99,32	6	132,81	5
Приволжский	97,02	3	102,00	4	98,76	4	92,65	3	132,12	3	168,36	2
Уральский	76,54	7	78,15	7	82,36	7	75,19	7	80,41	7	115,77	7
Сибирский	88,73	5	88,24	5	89,59	6	88,77	5	104,67	4	147,15	4
Дальневосточный	83,40	6	86,99	6	89,89	5	89,15	4	101,79	5	122,19	6
<i>Село</i>												
РФ	90,78		99,49		101,22		91,98		141,62		169,19	
Центральный	97,36	3	109,82	2	114,01	3	102,49	3	223,50	1	218,00	1
Северо-Западный	127,02	1	137,45	1	129,15	1	116,34	1	152,37	3	180,77	3
Южный	77,23	6	88,41	6	86,74	6	75,20	7	62,29	7	116,10	6
Приволжский	87,92	4	94,83	4	94,87	5	86,41	5	159,85	2	201,63	2
Уральский	75,13	7	75,92	7	78,36	7	75,78	6	81,97	6	128,69	5
Сибирский	98,16	2	103,87	3	114,14	2	109,43	2	133,11	4	174,95	4
Дальневосточный	84,00	5	91,93	5	94,91	4	92,30	4	91,95	5	115,47	7

тные группы: молодой возраст (женщины до 44 и мужчины до 49 лет), средний возраст (женщины от 45 до 54 лет и мужчины от 50 до 59 лет) и пожилой возраст (женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше).

Результаты исследования. Анализ результатов первичной инвалидности граждан свидетельствовал о росте показателей за 6 лет с 2000 по 2005 гг. (табл. 1) как в целом по РФ в 1,58 раза, так и отдельно в городской и сельской местности в 1,49 и 1,86 раза. Прирост показателя первичной инвалидности был наиболее значителен в 2004 году 33,53%, 26,81% и (рис. 1–3). В 2000 г. показатель первичной инвалидности в городских поселениях был выше, чем в сельской местности на 12%, а в 2004 и 2005 гг., наоборот, показатели в сельской местности превышали показатели в городских поселениях на 15 и 11% соответственно.

Самые высокие показатели первичной инвалидности в 2000 г. имело население Северо-Западного, Центрального и Приволжского федеральных округов. Далее в порядке убывания следуют Южный, Сибирский, Дальневосточный и Уральский федеральные округа. В 2005 г. первые три места заняли Приволжский, Центральный и Северо-Западный ФО и далее в порядке убывания следовали Сибирский, Южный, Дальневосточный и Уральский.

В 2000 г. только в двух федеральных округах, а именно Северо-Западном и Уральском данный показатель был выше общероссийского (соответственно 130,8 и 110,5‰). В 2005 г. показатель был выше общероссийского в Приволжском (177,96‰), Центральном (175,28‰), Северо-Западном (159,59‰) ФО и был близок к общероссийскому – в Сибирском ФО (154,94‰).

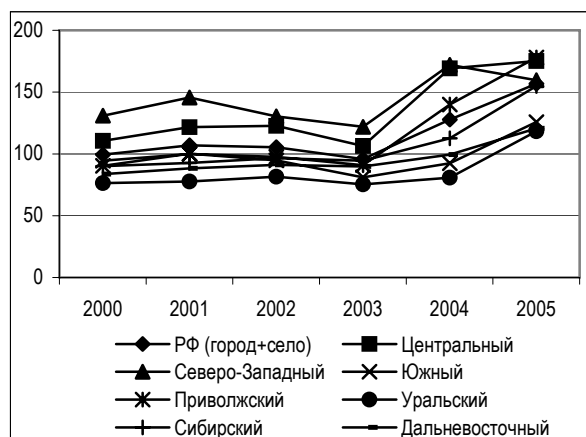


Рис. 1. Динамика результатов освидетельствования взрослого населения, проживающего в городской и сельской местности в целом по РФ и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

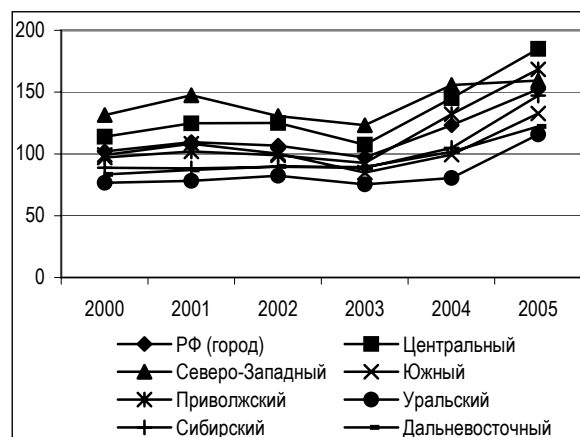


Рис. 2. Динамика результатов освидетельствования взрослого населения, проживающего в городских поселениях в целом по РФ и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

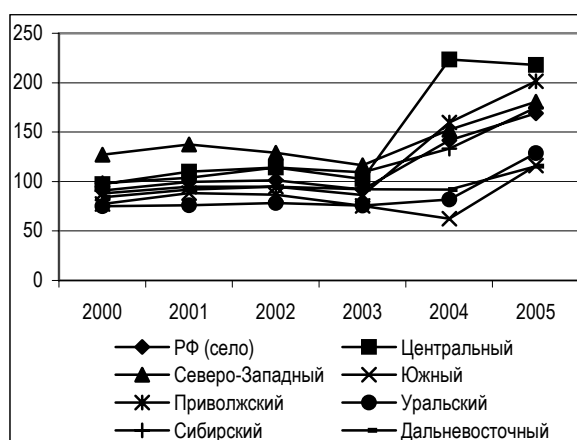


Рис. 3. Динамика результатов освидетельствования взрослого населения, проживающего в сельской местности в целом по РФ и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

В возрастной группе населения молодого возраста первые три ранговые места в 2000–2001 гг. занимали: Южный, Сибирский и Центральный ФО; в 2003–2005 гг. на 1 ранговое место переместился Сибирский ФО, на 2 ранговое место в 2003–2004 гг. — Южный ФО, а в 2005 г. — Центральный ФО; на 3 ранговое место в 2005 г. переместился Южный ФО. В возрастной группе населения среднего возраста первые три ранговые места занимали в 2000–2001 гг. — Южный, Центральный и Северо-Западный ФО, в 2003 г. — Северо-Западный, Южный ФО, в 2004–2005 гг. — Центральный, Северо-Западный, Приволжский (в 2004 г.) и Сибирский (в 2005 г.) ФО. В возрастной группе населения пожилого возраста первые три ранговые места занимали в 2000–2001 гг. — Северо-Западный, Центральный, Дальневосточный (в 2000 г.) и

Южный (в 2001 г.), в 2003 г. — Северо-Западный, Дальневосточный и Центральный, в 2004 г. — Центральный, Северо-Западный и Приволжский, а в 2005 г. — Приволжский, Сибирский и Центральный.

В целом по Российской Федерации в 2005 г., как и в 2000 г., максимальный уровень инвалидности зарегистрирован (табл. 2) у лиц пожилого возраста, а минимальный — у лиц молодого возраста.

Показатель первичной инвалидности взрослого населения был выше общероссийского у молодых людей в 2000 г. в Южном и Сибирском федеральных округах (16,08 и 13,29% соответственно), в 2004 г. — в Южном и Сибирском ФО (10,28 и 16,46% соответственно), а в 2005 г. — в Центральном, Южном и Сибирском ФО (3,04, 10,35 и 13,85% соответственно). В

Таблица 2

Результаты освидетельствования взрослого населения в целом по РФ,
проживающего в городской и сельской местности по возрастным группам
и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения и ранг)

Возрастные группы и регионы	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг
<i>Молодые</i>												
РФ	48,5		48,33		45,63		42,38		39,97		40,06	
Центральный	48,1	3	49,00	3	46,96	3	42,05	3	39,29	3	41,28	3
Северо-Западный	43,8	6	43,30	5	41,41	5	41,06	4	38,72	4	37,86	4
Южный	56,3	1	61,53	1	55,80	1	46,50	2	44,08	2	44,21	2
Приволжский	45,1	4	45,00	4	42,86	4	40,93	5	38,46	5	37,50	5
Уральский	40,7	7	38,09	7	35,83	7	33,85	7	30,88	7	31,01	7
Сибирский	54,95	2	51,07	2	48,51	2	48,38	1	46,65	1	45,61	1
Дальневосточный	44,2	5	42,06	6	39,52	6	37,76	6	36,28	6	35,67	6
<i>Средний возраст</i>												
РФ	136,4		141,77		137,96		133,20		133,39		147,17	
Центральный	147,2	2	156,17	2	160,96	1	144,71	1	146,70	1	166,38	1
Северо-Западный	137,1	3	144,32	3	134,60	3	138,94	2	138,32	2	145,96	2
Южный	148,0	1	161,23	1	144,23	2	133,20	3	130,67	5	140,88	5
Приволжский	134,6	4	135,88	4	130,39	4	131,81	4	132,45	3	142,81	4
Уральский	111,3	6	111,83	6	108,02	6	109,00	7	105,99	7	121,89	7
Сибирский	133,0	5	133,71	5	127,90	5	130,33	5	130,77	4	145,93	3
Дальневосточный	110,0	7	111,06	7	105,38	7	114,11	6	117,24	6	128,55	6
<i>Пожилые</i>												
РФ	186,17		211,81		214,14		189,80		320,27		423,63	
Центральный	202,14	2	232,45	2	236,82	1	206,19	3	400,39	1	437,17	3
Северо-Западный	320,1	1	372,93	1	324,71	2	286,17	1	367,35	2	431,04	4
Южный	131,6	7	148,88	7	149,43	7	129,81	7	181,58	7	309,06	7
Приволжский	175,8	4	196,95	4	195,92	5	172,44	5	366,55	3	509,78	1
Уральский	142,9	6	154,18	6	178,31	6	156,97	6	189,86	6	341,47	6
Сибирский	151,0	5	170,46	5	196,49	4	185,19	4	266,95	5	441,08	2
Дальневосточный	187,5	3	213,33	3	238,05	3	227,62	2	273,70	4	364,93	5

возрастной группе лиц среднего возраста этот показатель превышал общероссийский в 2000 г. в Южном, Центральном и Северо-Западном ФО (на 8,50, 7,91 и 0,51% соответственно), в 2004 г. – в Центральном и Северо-Западном ФО (на 9,97 и 2,19% соответственно). В группе лиц пожилого возраста выше общероссийского в 2000 г. был показатель Северо-Западного, Центрального и Дальневосточного ФО (на 71,93, 8,55 и 0,76% соответственно), в 2004 г. – Центрального, Северо-Западного и Приволжского ФО (на 25,01, 14,70 и 14,43% соответственно), а в 2005 г. – Центрального, Северо-Западного, Приволжского и Сибирского ФО (на 3,19, 1,74, 20,33 и 4,11% соответственно). В Южном ФО распространенность инвалидности в группе населения пожилого возраста, несмотря на рост показателя в 2 раза, в 2005 г. так же как и в 2000 г. была на самом низком уровне.

Наиболее значительный рост показателя первичной инвалидности в 2005 г. по сравне-

нию с 2000 г. выявлен в группе лиц пожилого возраста – в 2,27 раза, за счет наибольшего роста показателя в последние 2 года: в 2004 г. – в 1,72 раза, а в 2005 г. – в 2,75 раза (рис. 4). Рост показателя за 6 лет в Северо-Западном ФО составил 34,65%, в Центральном ФО – 116,29%. При относительно стабильных колебаниях показателя уровня первичной инвалидности в группе лиц среднего возраста, отмечена тенденция к их росту в период с 2000 до 2005 гг. – на 7,89% (рис. 5). В группе лиц молодого возраста показатель уменьшился на 17,40% (рис. 6).

Максимальный показатель в 2000 г. превышал средний по России в Республике Тыва на 72,81% (171,64‰), а в 2005 г. – в Республике Алтай на 166,43% (417,47‰). Выше средних показателей по РФ в 2000 г. были также показатели в гг. Санкт-Петербурге на 61,99% и Москве на 43,32%, Карачаево-Черкесской республике – на 34,73%, Коми-Пермяцком АО – на 30,98%, Амурской – на 20,93% и Тюменской – на 7,83%

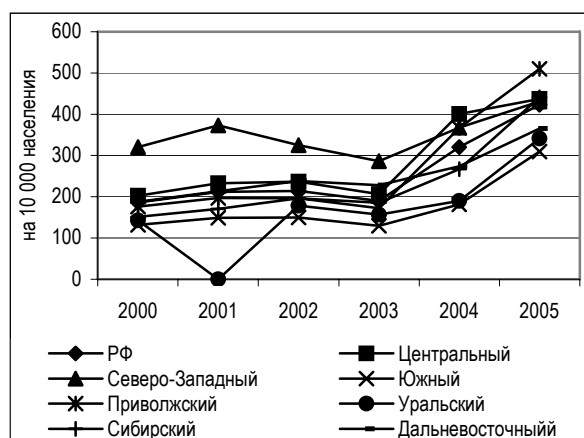


Рис. 4. Динамика результатов освидетельствования лиц пожилого возраста, проживающих в городской и сельской местности, в целом по РФ и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

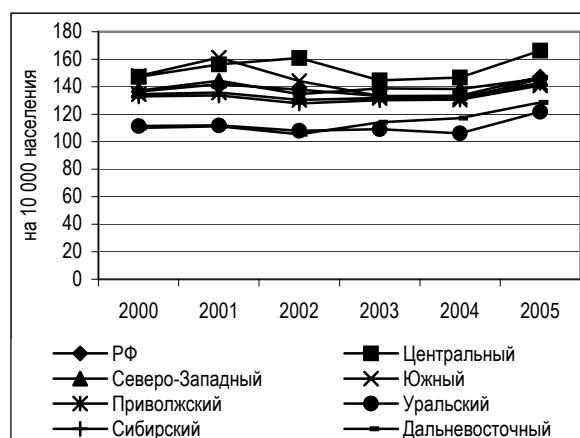


Рис. 5. Динамика результатов освидетельствования лиц среднего возраста, проживающих в городской и сельской местности, в целом по РФ и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

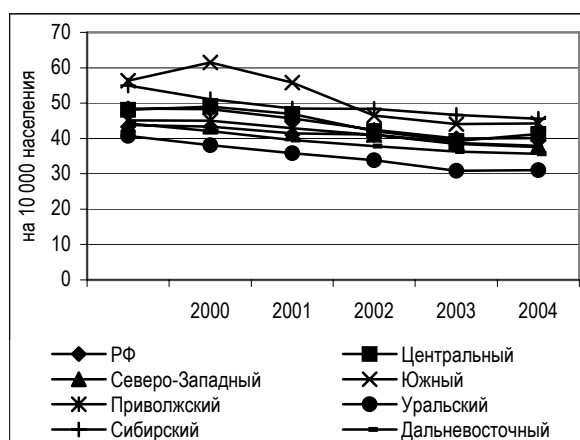


Рис. 6. Динамика результатов освидетельствования лиц молодого возраста, проживающих в городской и сельской местности, в целом по РФ и по отдельным федеральным округам за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

областях, а в 2005 г. на 150,95% – в Белгородской, 120,06% – в Тамбовской, 55,75% – в Тульской, 48,47% – в Костромской, 52,63% – в Новгородской областях, 40,22% – в Р. Карелия, 41,37% – в Р. Северная Осетия-Алания, 79,57% – в Р. Башкортостан, 43,51% – в Оренбургской обл., 42,92% – в Р. Татарстан, 43,62% – в Читинской обл., 31,60% – в Усть-Ордынском АО, 30,92% – в Еврейской автономной обл., 13,42% – Тюменской обл. Ниже среднего показателя по России в 2000 г. были показатели в Тверской обл., Республике Коми, Астраханской обл., Саратовской обл., Ямало-Ненецком АО, Томской и Магаданской областях, а в 2005 г. – показатели по Калужской, Мурманской, Ростовской, Саратовской областям, Ямало-Ненецкому АО, Таймырскому АО, Магаданской обл.

Максимальные уровни первичной инвалидности выявлены в 2000 г. и 2005 г. у лиц молодого

возраста в Республики Тыва (194,0‰), у лиц среднего возраста в 2000 г. – в Карачаево-Черкесской республике (265,4‰), а в 2005 г. – в Белгородской области (301,72‰). В группе лиц пенсионного возраста наибольший показатель в 2000 г. был в Камчатской обл. – 407,6‰, что в 2,18 раза больше среднего показателя по России, а в 2005 г. – в Республике Алтай – 1695,42‰, что в 4,0 раза больше среднего показателя по России.

Минимальные уровни первичной инвалидности в 2000 г. выявлены у лиц молодого и среднего возраста в Ямало-Ненецком АО, а в 2005 г. у лиц молодого возраста – в Магаданской обл. и Ямало-Ненецком АО, у лиц среднего возраста – в Ханты-Мансийском АО. В группе лиц пенсионного возраста наименьший показатель в 2000 г. был в Республике Ингушетия – в 2,6 раза меньше среднего показателя по России,

Таблица 3

Результаты освидетельствования взрослого населения в целом по РФ, проживающего в городской и сельской местности и по отдельным ее федеральным округам по группам инвалидности за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения и ранг)

Группы инвалидности и регионы	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг	‰	ранг
<i>1 группа</i>												
РФ	12,49		12,72		13,95		12,36		14,42		16,82	
Центральный	13,68	3	14,13	3	15,07	2	12,03	4	16,52	1	17,75	3
Северо-Западный	15,45	1	14,95	2	14,73	3	13,75	2	14,97	5	15,19	4
Южный	10,11	6	10,81	6	11,45	6	9,78	7	11,20	7	14,98	6
Приволжский	12,19	4	12,12	5	12,99	5	12,41	5	15,08	3	18,90	1
Уральский	9,93	7	10,04	7	11,20	7	10,05	6	9,70	6	12,91	7
Сибирский	12,16	5	12,43	4	13,66	4	13,55	3	15,03	4	17,98	2
Дальневосточный	13,75	2	14,97	1	15,60	1	15,25	1	15,37	2	15,17	5
<i>2 группа</i>												
РФ	62,73		68,27		68,16		58,06		81,75		93,81	
Центральный	72,00	2	79,90	2	80,32	2	67,33	2	107,89	1	109,08	1
Северо-Западный	88,77	1	101,60	1	87,72	1	80,56	1	94,36	2	99,49	3
Южный	57,17	4	63,51	3	57,67	4	49,55	6	58,29	6	77,78	5
Приволжский	67,84	3	62,12	4	58,90	3	53,57	5	85,15	3	103,26	2
Уральский	45,65	7	46,13	7	49,21	7	43,98	7	47,54	7	64,69	7
Сибирский	53,65	5	55,14	5	57,65	5	55,98	3	68,85	4	87,71	4
Дальневосточный	52,26	6	54,74	6	57,09	6	55,54	4	63,43	5	72,77	6
<i>3 группа</i>												
РФ	23,81		25,02		25,49		24,44		31,69		46,05	
Центральный	24,72	2	27,66	2	27,30	2	26,08	2	35,87	2	48,45	3
Северо-Западный	26,60	1	29,20	1	27,97	1	27,65	1	32,45	3	44,92	4
Южный	22,92	5	25,98	3	25,27	4	21,69	4	22,86	5	33,08	6
Приволжский	24,42	3	25,74	4	25,78	3	24,91	3	39,87	1	55,80	1
Уральский	20,69	6	21,58	6	21,18	6	21,27	5	23,48	6	40,75	5
Сибирский	24,14	4	25,06	5	25,19	5	24,91	3	28,71	4	49,25	2
Дальневосточный	17,52	7	18,39	7	18,33	7	19,07	6	20,58	7	32,61	7

а в 2005 г. – в Ростовской обл. – в 4,06 раза меньше среднего показателя по России.

Распределение по группам инвалидности в России представлено в таблице 3.

За 6 лет отмечен рост показателей в 1,34, 1,49 и 1,93 раза соответственно числа лиц I, II и III-й групп инвалидности (рис 7–9). Закономерно, выявлены наиболее высокие показатели первично освидетельствованных у лиц пенсионного возраста.

Анализ динамики показателей первичных освидетельствований граждан по возрасту и группам инвалидности свидетельствовал о значительном росте за 6 лет показателя первичной инвалидности у лиц пенсионного возраста – в 2,27 раза, причем всех групп – II-й – в 1,95 раза, I-й – в 1,58 раза и III-й – в 6,93 раза, тогда как в группе молодых показатель II и III групп уменьшился на 16,89% и 17,57% соответственно, а I-й группы практически не изменился; в группе лиц среднего

возраста анализируемые показатели изменились незначительно (табл. 4).

Самые высокие показатели имеют лица старшего (пенсионного или пожилого) возраста преимущественно со II-й группой инвалидности, проживавшие в 2000 г. в Северо-Западном, Центральном и Приволжском федеральных округах, а именно в Москве, Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Московской, Ленинградской и Нижегородской областях, а в 2005 г. – в Белгородской, Тамбовской, Рязанской, Липецкой, Тульской, Воронежской, Костромской областях, в Р. Северная Осетия Алания и Р. Алтай.

Изучение распространенности первичной инвалидности в РФ по основным классам болезней (табл. 5) позволило установить, что основной причиной инвалидности были болезни системы кровообращения, уровень которых за 6 лет возрос на 87,98%. Второе ранговое место занимали злокачественные новообразования, инвалидность вследствие которых увеличилась

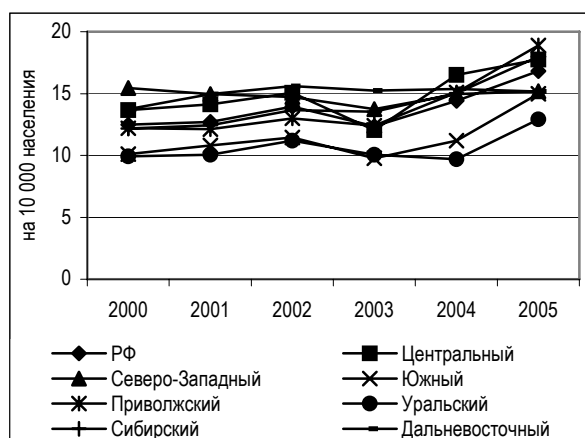


Рис. 7. Динамика результатов освидетельствования взрослого населения в целом по РФ, проживающего в городской и сельской местности и по отдельным федеральным округам, у которых установлена инвалидность I группы за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

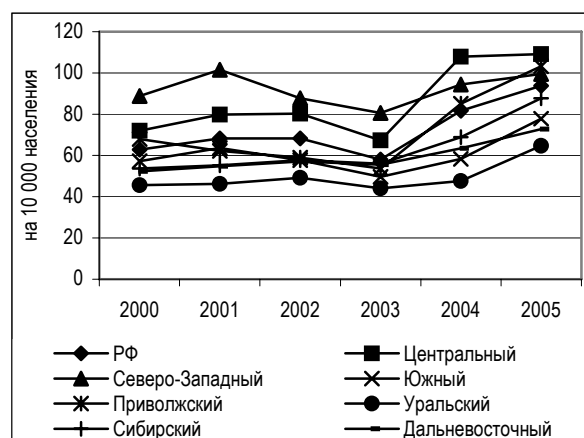


Рис. 8. Динамика результатов освидетельствования взрослого населения в целом по РФ, проживающего в городской и сельской местности и по отдельным федеральным округам, у которых установлена II-я группа инвалидности за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

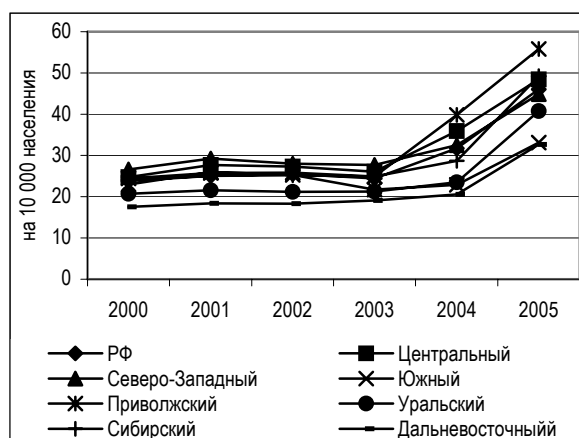


Рис. 9. Динамика результатов освидетельствования взрослого населения в целом по РФ, проживающего в городской и сельской местности и по отдельным федеральным округам, у которых установлена III-я группа инвалидности за 2000–2005 гг. (на 10 000 населения)

на 37,40%. Далее следовали болезни костно-мышечной системы, уровень первичной инвалидности которой вырос на 29,29%. Последующие ранговые места соответственно в 2000, 2001, 2003, 2004 и 2005 гг. занимали последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин, составившие 6,13, 6,56, 6,13, 6,13 и 6,67‰, психические расстройства и расстройства поведения – 3,78, 4,13, 3,78, 3,86 и 4,79‰.

За 5 лет 2000–2005 гг. уровень первичной инвалидности по основным классам болезней возрос: вследствие болезни системы кровообращения в 1,88 раза, злокачественных новообразований – в 1,37 раза, болезни костно-мышечной системы – в 1,29 раза, последствий травм, отравлений и других воздействий внешних причин – в 1,08 раза, психических расстройств – в 1,26 раза.

В 2000 г. самые высокие значения показателей первичной инвалидности по причине болезни системы кровообращения были установлены в Северо-Западном регионе (превышал показатель по РФ более чем в 1,5 раза), в 2003 г. – превышал показатель по РФ в 1,52 раза), в 2004 г. – в Центральном, Северо-Западном и Приволжском ФО превышал показатель по РФ в 1,46, 1,21 и 1,14 раза соответственно, в 2005 г. в Центральном, Северо-Западном и Приволжском ФО превышал показатель по РФ в 1,19, 1,11 и 1,20 раза соответственно. В остальных федеральных округах этот показатель оказался ниже общероссийского. По субъектам РФ в 2000 г. получены следующие данные: в Центральном ФО самые высокие показатели вследствие болезней кровообращения у жителей г. Москвы от 90,71 в

Таблица 4

Результаты первичных освидетельствований граждан в возрасте 18 лет и старше из числа лиц, проживающих в городских поселениях и сельской местности (на 10 тысяч населения) по возрастным группам и группам инвалидности

Возрастные группы и регионы	Группы инвалидности							
	2000				2005			
	Все	I	II	III	Все	I	II	III
<i>Всего</i>								
РФ	99,03	12,48	62,73	23,81	156,69	16,82	93,81	46,05
Центральный	110,49	13,68	72,08	24,72	175,28	17,75	109,08	48,45
Северо-Западный	130,82	15,45	88,77	6,60	159,59	15,19	99,49	44,92
Южный	90,21	10,11	57,17	22,92	125,84	14,98	77,78	33,08
Приволжский	94,45	12,19	57,84	24,42	177,96	18,90	103,26	55,80
Уральский	76,27	8,93	45,65	20,69	118,35	12,91	64,69	40,75
Сибирский	89,95	12,16	53,65	24,14	154,94	17,98	87,71	49,25
Дальневосточный	83,54	13,75	52,26	17,52	120,54	15,17	72,77	32,81
<i>Молодые</i>								
РФ	48,51	2,97	24,52	21,03	40,06	2,49	20,26	17,31
Центральный	48,12	3,02	23,59	21,50	41,28	2,40	20,03	18,85
Северо-Западный	43,81	3,40	21,71	18,71	37,86	3,08	18,73	16,05
Южный	56,26	2,48	30,97	22,81	44,21	2,06	24,99	17,16
Приволжский	45,91	2,60	21,63	21,68	37,50	2,34	17,79	17,37
Уральский	40,71	2,51	20,03	18,16	31,02	2,06	14,79	14,17
Сибирский	54,95	3,58	28,24	23,12	45,61	3,19	23,60	18,82
Дальневосточный	44,23	3,79	25,70	14,74	35,87	2,72	19,92	13,22
<i>Средний возраст</i>								
РФ	136,43	11,82	72,19	52,42	147,17	10,77	73,50	62,91
Центральный	147,18	12,82	77,30	57,06	166,38	11,09	81,91	73,37
Северо-Западный	137,06	13,0	68,01	56,05	145,96	12,00	71,44	62,52
Южный	147,98	9,39	87,64	50,95	140,88	8,69	83,18	49,01
Приволжский	134,64	11,66	66,61	56,37	142,81	10,55	67,27	64,99
Уральский	111,28	9,81	57,99	43,48	121,89	9,36	56,58	55,95
Сибирский	132,98	12,26	70,59	50,13	145,93	11,89	70,28	63,76
Дальневосточный	110,04	13,23	66,22	30,58	128,55	12,82	69,80	45,92
<i>Пожилые</i>								
РФ	186,17	33,46	139,69	13,02	423,63	53,11	272,39	98,14
Центральный	202,14	33,10	155,60	13,44	437,17	51,40	296,78	89,00
Северо-Западный	320,11	43,76	250,91	25,43	431,04	43,50	293,33	94,21
Южный	131,63	26,70	96,65	8,28	309,06	49,81	199,17	60,08
Приволжский	175,77	33,08	130,61	12,09	509,78	61,00	315,53	133,25
Уральский	142,87	28,80	102,30	11,77	341,47	43,92	200,57	96,98
Сибирский	150,98	33,96	107,30	9,73	441,08	60,60	265,32	115,16
Дальневосточный	187,52	46,58	126,08	14,86	364,93	54,32	232,62	77,99

2000 г. до 252,2‰ в 2005 г., т. е. превышение среднего показателя по России составило 2 раза и г. Санкт-Петербурга – 110,36 и 332,9‰ соответственно, превышение среднего показателя по России составило почти в три раза. В 2005 г. самый высокий уровень первичной инвалидности, вследствие болезней системы кровообращения, зарегистрирован, а в Белгородской обл. (289,56‰), Р. Карелия

(155,64‰), Ставропольском крае (108,17‰), Р. Башкортостан (194,49‰), Тюменской обл. (105,76‰), Р. Алтай (260,61‰), Еврейской автономной области (123,15), а самый низкий уровень – в Калужской (60,49‰), Мурманской (47,57‰), Ростовской (24,86‰), Саратовской (40,72‰) областях, Ямало-Ненецком (22,10‰), Эвенкийском (26,09‰) и Чукотском АО (16,77‰).

Таблица 5

**Распространенность первичной инвалидности в РФ
по приоритетным классам болезней (на 10 000 населения)**

Диагноз по МКБ 10	РФ и ФО	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
		РФ и ФО, ‰	Ранг	РФ и ФО, ‰	Ранг	РФ и ФО, ‰	Ранг	РФ и ФО, ‰	Ранг	РФ и ФО, ‰	Ранг	РФ и ФО, ‰	Ранг
Злокачественные новообразования (05)	РФ	12,65		13,22		13,29		12,58		14,85		17,45	
	Центральный	14,94	1	15,74	1	15,39	1	15,53	1	16,48	1	18,99	1
	Северо-Западный	13,24	2	13,70	2	13,29	3	13,29	3	14,53	3	16,82	4
	Южный	10,86	6	11,73	5	11,74	6	12,63	4	12,50	6	15,25	6
	Приволжский	12,83	3	13,03	3	13,31	2	13,76	2	16,10	2	18,22	2
	Уральский	10,90	5	11,16	6	11,97	5	12,39	5	12,41	7	16,42	5
	Сибирский	11,48	4	12,13	4	12,49	4	12,05	6	14,64	4	18,00	3
	Дальневосточный	10,04	7	10,60	7	11,12	7	11,17	7	12,75	5	13,72	7
Болезни системы кровообращения (13)	РФ	45,64		51,55		50,90		54,41		69,82		85,72	
	Центральный	56,37	2	64,38	2	64,77	2	68,56	2	98,41	1	102,27	2
	Северо-Западный	76,38	1	89,12	1	76,91	1	79,13	1	84,65	2	95,28	3
	Южный	34,79	4	39,48	4	37,74	6	44,05	4	39,78	6	60,58	5
	Приволжский	43,14	3	48,15	3	46,72	3	49,52	3	79,98	3	102,87	1
	Уральский	31,33	7	32,94	7	36,07	7	37,61	6	35,85	7	57,57	7
	Сибирский	31,80	5	34,78	6	38,93	5	37,55	7	48,55	5	73,42	4
	Дальневосточный	31,68	6	36,23	5	40,77	4	41,59	5	46,85	4	59,84	6
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (20)	РФ	6,68		7,32		7,25		6,77		8,70		11,52	
	Центральный	7,27	2	8,35	2	8,39	1	7,80	1	10,16	1	13,03	2
	Северо-Западный	7,93	1	8,65	1	8,18	2	7,77	2	9,64	2	11,25	4
	Южный	6,45	4	7,31	4	6,95	4	6,72	3	6,80	6	9,15	5
	Приволжский	6,04	5	6,48	5	6,50	5	6,01	5	8,69	4	11,64	3
	Уральский	5,10	7	5,40	7	5,43	7	5,34	7	5,75	7	8,84	6
	Сибирский	7,19	3	7,44	3	7,61	3	6,52	4	9,63	3	13,87	1
	Дальневосточный	5,75	6	5,92	6	5,66	6	5,52	6	7,02	5	8,55	7

Уровень первичной инвалидности, вследствие болезней системы кровообращения у молодых был выше Показателя по РФ лишь в Центральном ФО, у лиц среднего возраста – в Центральном, Северо-Западном и Южном ФО в 2000 г., в Центральном и Северо-Западном ФО – в 2005 г. У пожилых в 2000 г. показатель был выше уровня по РФ в Центральном и особенно в Северо-Западном округах, а также в Приволжском в 2005 г.

Показатель первично освидетельствованных по причине злокачественные новообразования был выше среднего по РФ в Центральном и Северо-Западном ФО, а ниже, соответственно в Южном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном округах. В Приволжском ФО показатель почти равный, как и в целом в России.

Самые высокие значения показателя первично освидетельствованных по всем группам инвалидности по причине злокачественные новообразования были установлены в следующих ФО: в 2000 г. в Центральном и Северо-Западном. превышал показатель по РФ в 1,17 и

1,04 раза соответственно, в 2001 г. – в Центральном и Северо-Западном – превышал показатель по РФ в 1,19 и 1,04 раза соответственно, в 2003 г. в Центральном, в Северо-Западном, Приволжском и Сибирском – превышал показатель по РФ в 1,04, 1,03, 1,07 и 1,01 раза соответственно, в 2004 г. в Центральном и Приволжском – превышал показатель по РФ в 1,11 и 1,08 раза соответственно, а в 2005 г. в Центральном, Приволжском и Сибирском – превышал показатель по РФ в 1,09, 1,04 и 1,03 раза соответственно. В Приволжском ФО показатель был почти равным показателю в целом в России. Ниже среднего показателя по России в 2000 г. были показатели соответственно в Южном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном ФО; в 2005 г. – в Южном, Уральском и Дальневосточном ФО.

Анализ показателей первичной инвалидности по причине злокачественных новообразований по возрасту свидетельствовал о том, что: в 2000 г. и 2005 г. соответственно он был выше в 2000 г. лишь в Центральном ФО, а в 2005 г. в 3-

х ФО: Центральном, Приволжском и Сибирском; у лиц среднего возраста по России – выше были цифры в следующих ФО в 2000 г. в Центральном, а в 2005 г. в Центральном, Северо-Западном и Сибирском ФО; у пожилых показатель выше в 2000 г. было опять же в Центральном ФО и в Северо-Западном ФО, а в 2005 г. в следующих округах: Центральном, Приволжском, Уральском и Сибирском.

В 2000 г. максимальные значения показателя зарегистрированы в г. Москве (17,1‰), Ленинградской (16,2‰), Ростовской обл. (14,5‰), Пензенской (9,6‰), Свердловской (13,0‰), Алтайском крае (14,8‰), Хабаровском крае (14,8‰); минимальные значения – в Тверской обл. (9,5‰), Ненецком АО (8,0‰), Р. Ингушетия (4,2‰), Чувашия (9,2‰), Ямало-Ненецком (4,3‰), Эвенкийском (6,3‰) и Корякском (6,2‰) АО. В 2005 г. максимальные значения показателя зарегистрированы в Тульской (23,72‰), Новгородской (26,58‰), Курганской (20,61‰), Новосибирской (20,27‰) областях, Р. Адыгея (21,40‰), Р. Мордовия (25,69‰) и Еврейской автономной области (16,92‰); минимальные значения – в г. Москве (15,56‰), Мурманской обл. (10,67‰), Чеченской р. (5,89‰), Р. Марий Эл (15,66‰), Ямало-Ненецком АО (8,18‰), Таймырском АО (9,22‰) и Р. Саха (8,81‰).

В группе молодых лиц наибольшие показатели определены на следующих территориях: в 2000 г. – в Брянской области (7,6‰), а в 2005 г. – в Эвенкийском АО (10,24‰), Р. Мордовия (7,32‰), Брянской (7,18‰), Новгородской (7,11‰) областях; наименьшие – в 2000 г., а в 2005 г. – в Мурманской (2,42‰), Чеченской р. (2,58‰), Р. Ингушетии (2,78‰), Ямало-Ненецком АО (2,76‰), Р. Саха (2,87‰), Амурской обл. (2,89‰), Камчатской обл. (2,92), Магаданская обл. (2,78‰).

В группе лиц среднего возраста наибольшие показатели выявлены на следующих территориях: в 2000 г. Брянская (30,59‰), а в 2005 г. – в Брянской (33,86‰), Курской (33,76‰), Смоленской (31,27), Липецкой (31,15‰), Тамбовской (31,12‰), Новгородской (35,00‰) областях, Ненецком АО (31,31‰), Р. Адыгея (30,88‰), Р. Мордовия (33,90‰), Р. Оренбургская (30,10‰), Усть-Ордынском АО (31,63‰); наименьшие в 2000 г. – в Ненецком АО (5,18‰), Р. Ингушетия (7,86‰), Ямало-Ненецком АО (9,84‰) а в 2005 г. – в Эвенкийском АО (7,34‰), Р. Ингушетия (8,63‰), Р. Дагестан (14,72‰), Чеченская р. (14,26‰), Р. Саха (15,63‰), Магаданская обл. (15,26‰).

В группе пожилых лиц наибольшие показатели установлены на следующих территориях: в 2000 г. – Калужская (31,5‰), а в 2005 г. – в Р. Мордовии (57,61‰), Оренбургской (56,59‰),

Новгородской (55,59‰), Читинской (54,31‰), Ярославской (53,81‰), Р. Алтай (52,23‰), Ивановской (52,20‰), Кемеровской (50,28‰), Р. Башкортостан (50,08); наименьшие – в 2000 г. в Р. Дагестан (7,06‰), Ямало-Ненецком АО (4,26‰) Эвенкийском АО (6,28‰) Корякском АО (6,19‰), а в 2005 г. – в Чеченской р. (15,24‰), Таймырском АО (13,28‰), Чукотском АО (24,30‰), Р. Саха (26,53‰), Сахалинской (27,26‰), Р. Дагестан (23,66‰), Ростовской (25,93‰).

Показатели распространенности первичной инвалидности граждан в возрасте 18 лет и старше из числа лиц, проживающих в городских поселениях и сельской местности вследствие болезней костно-мышечной системы вырос за 6 лет (2000–2005 гг.) на 72,45%; в ФО: Центральном – на 78,00%, Северо-Западном – на 42,40%, Южном – на 40,76%, Приволжском – на 94,0%, Уральском – на 73,33%, Сибирском – на 92,63%, Дальневосточном – на 47,63%.

Первичная инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы была выше среднероссийского показателя в 2000 г. в Центральном ФО в 1,09 раза, Северо-Западном – в 1,9 раза, в Сибирском – в 1,07 раза. Несколько ниже были анализируемые показатели в Южном, Приволжском, Уральском и Дальневосточном ФО.

Наиболее высокие уровни первичной инвалидности были в следующих регионах: в 2000 г. – в Новгородской (15,0‰), Вологодской (13,25‰) и Псковской (12,24‰), в Белгородской (17,49‰), Тамбовской (16,95‰), Ульяновской (11,29‰) и Кировской (9,54‰), Амурской области (7,3‰) областях, в республиках Алтай (19,06‰), Северная Осетия-Алания (12,06‰) и Мордовия (12,22‰), в Чеченской (11,46‰) и Карачаево-Черкесской (10,9‰) республиках, в Приморском крае (7,4‰) и Еврейской автономной области (7,26‰), в отдельных субъектах они варьировали незначительно: от 3,83‰ в Ямало-Ненецком АО до 8,26‰ в Тюменской области, а самый низкий показатель установлен в Мурманской области (4,72‰); в 2005 г. – в Тамбовской обл. (31,75‰), Новгородской обл. (29,06‰), Р. Северной Осетии-Алании (23,50‰), Кировской обл. (20,88‰), Тюменской обл. (12,42‰), Р. Алтай (48,57‰), Амурской обл. (11,62‰), а самые низкие показатели установлены в г. Москве (6,44‰), Мурманской (7,84‰), Астраханской обл. (4,02‰), Саратовской обл. (5,76‰), Ямало-Ненецком АО (5,41‰), Таймырский АО (4,61‰), Магаданская обл. (5,51‰).

Анализ показателей первичной инвалидности по причине болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани по возрасту свидетельствовал о том, что у молодых был вы-

ше в 2000 г. в Центральном, Южном, Сибирском ФО, а в 2005 г. в 2-х ФО: Центральном и Сибирском; у лиц среднего возраста по России выше цифры были у населения в следующих ФО в 2000 г.: в Центральном, Северо-Западном, Южном, Сибирском, а в 2005 г. – в Центральном, Северо-Западном и Сибирском; у пожилых показатель выше уровня в 2000 г. был в Северо-Западном ФО, а в 2005 г. в следующих округах: Приволжском, Сибирском и Дальневосточном.

Заключение. Таким образом, подводя итоги изучения сведений о первичных освидетельствованиях гражданах старше 18 лет, проживающих в городской и сельской местностях РФ следует заключить, что самые высокие показатели имеют лица старшего (пенсионного или пожилого) возраста преимущественно со II-й группой инвалидности, проживавшие в 2000 г. в Северо-Западном, Центральном и Приволжском федеральных округах, а именно в Москве, Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Московской, Ленинградской и Нижегородской областях, а в 2005 г. – в Центральном федеральном округе – в Белгородской обл., Тамбовской обл., Рязанской обл., Липецкой обл., Тульской, Воронежской, Костромской обл., в Южном федеральном округе – в Р. Северная Осетия Алания, в Сибирском федеральном округе – в Р. Алтай.

Выше общероссийского показателя числа первично освидетельствованных в 2000 г. имели два федеральных округа – Северо-Западный и Центральный, в первую очередь, за счет самых крупных городов России как Москва и Санкт-Петербург и, где велика доля лиц пожилого и старческого возраста в социально-демографической структуре жителей этих мегаполисов. В 2005 г. – показатель был выше общероссийского в Приволжском, Центральном, Северо-Западном ФО и был близок к общероссийскому – в Сибирском ФО.

В разрезе субъектов РФ установлено, что наибольшие показатели первично освидетельствованных наблюдались в 2000 г. в республике Тыва, а в 2005 г. – в Белгородской области. В то же время наименьшие показатели имели в 2000 г. такие территории как Тверская, Астраханская, Саратовская, Томская, Магаданская области, а также республика Коми и Ямало-Ненецкий АО, а в 2005 г. ниже средних по РФ были показатели по Калужской, Мурманской, Ростовской, Саратовской, Ямало-Ненецкому АО, Таймырскому, Магаданской обл.

Среди молодого населения чаще освидетельствовались жители Южного и Сибирского федеральных округов, а в 2005 г. – Центрального, Южного и Сибирского ФО. В группах среднего возраста – Южного, Центрального и Северо-Западного и пожилых – Северо-Западного, Центрального и Дальневосточного, Приволжского (2004 г.) и Сибирского (2005 г.).

Основными причинами первичной инвалидности населения РФ в 2000–2005 гг. были болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, болезни костно-мышечной системы, а также последствия травм и отравлений и психические расстройства.

Болезни системы кровообращения и костно-мышечной системы как причины инвалидности получили наибольшую распространенность в Северо-Западном и Центральном Федеральных округах, а злокачественные новообразования – в Центральном и Северо-Западном ФО.

Наиболее высокие показатели инвалидности вследствие болезней системы кровообращения выявлены в 2000 г. в г. Санкт-Петербург, республике Карелия, г. Москва, Вологодской, Нижегородской и Тамбовской областях, а в 2005 г. самый высокий уровень первичной инвалидности, вследствие болезней системы кровообращения, зарегистрирован в Белгородской обл. (289,56‰).

Наиболее высокие уровни инвалидности в результате злокачественных новообразований установлены в 2000 г. в Центральном и Северо-Западном ФО превышал показатель по РФ, в 1,17 и 1,04 раза соответственно, а в 2005 г. в Центральном, Приволжском и Сибирском – превышал показатель по РФ в 1,09, 1,04 и 1,03 раза соответственно. В следующих субъектах Федерации установлены максимальные уровни инвалидности в результате злокачественных новообразований: в 2000 г. Брянская, Калужская, Рязанская области, г. Москва, Смоленская область, в 2005 г. – Новгородская область (Приволжский ФО).

Превышение среднего показателя распространенности первичной инвалидности по России от болезней костно-мышечной системы зарегистрировано в республике Алтай, Белгородской, Тамбовской, Новгородской, Вологодской областях, а также республике Северная Осетия-Алания.

Summary

The analysis of data on initial clinical examinations of citizens over 18 years of age living in the city and rural districts of the Russian Federations for the period of 2000–2005 shows the increase of number of people recognized as invalids for the first time both in the Russian Federation – by 1.58 times, and separately in city and countryside – by 1.49 and 1.86 times, respectively.

The highest parameters of primary physical inability have elder persons (pension or old people) (186.2 in 2000 and 423.63 in 2005) mainly with II-group of physical inability (139.7 in 2000 and 272.39 in 2005), living in 2000 in Northwest, Central and Privolzhsk federal districts, namely in Moscow, Saint-Petersburg, Nizhni Novgorod, Moscow, Leningrad and Nizhniy Novgorod areas, and in 2005 – in the Central federal

district (Belgorod Tambov, Ryazan, Lipetsk, Tula, Voronezh, Kostroma areas), in the Southern federal district (R. Severnaya Ossetia Alaniya) and in the Siberian federal district (R. Altay).

Principal causes of primary physical inability of the population of the Russian Federation in 2000–2005 were diseases of systemic blood circulation, malignant new formations, diseases of skeletal-muscular sys-

tem, and also consequences of traumas and poisonings and mental disorders. Diseases of systemic blood circulation and skeletal-muscular system as the causes of physical inability have received the greatest prevalence in the Northwest and Central Federal districts, and malignant new formations – in the Central and Northwest federal district.

ОХРАНА И УКРЕПЛЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НОРМАТИВНОГО ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

О.Е. Сергеев, И.М. Ахметзянов, В.Н. Зинкин, В.И. Свидовый

Законодательное Собрание Санкт-Петербурга

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

Донозологическая диагностика, наряду с мониторингом функциональных резервов и своевременной коррекцией функционального состояния организма, является составной частью методологии охраны здоровья здорового человека. Данная стратегия, интегрирующая современные подходы в использовании системного анализа, принята медицинской общественностью в качестве наиболее оптимальной и реализована в Решении Коллегии Министерства здравоохранения РФ от 25 июня 2002 года «О Концепции охраны здоровья здоровых в Российской Федерации».

Названная концепция, как известно, легла в основу отраслевой программы «Охрана и укрепление здоровья здоровых на 2003–2010 годы» (утверждена приказом Минздрава России от 21 марта 2003 года № 114), направленной на реализацию стратегии организации и развития системы охраны и укрепления здоровья у здоровых и практически здоровых лиц. В ходе её выполнения предполагается разработать нормативную правовую документацию, предусматривающую создание службы охраны и укрепления здоровья здорового человека, включая все необходимые ее составляющие: структуру профильных организаций и подразделений, табель оснащения, стандарты оздоровительных услуг, ресурсное обеспечение, подготовку кадров, порядок финансирования и взаимодействия со страховыми компаниями, преемственность с другими службами и организациями системы здравоохранения.

При этом выполнение отраслевой программы в части, касающейся нормативного правового обеспечения системы охраны и укрепления здоровья здоровых, предусматривает разработку:

- отраслевых стандартов на медико-профилактические и спортивно-оздоровительные услуги в системе охраны здоровья здоровых людей;

- требований и норм использования немедикаментозных средств и методов коррекции в целях охраны здоровья здоровых;

- профессиональных стандартов для всех уровней деятельности по охране здоровья здоровых;

- государственного образовательного стандарта для специалистов, задействованных в системе охраны здоровья здоровых;

- системы образовательных стандартов предмета «Здоровье здорового человека» для до и последиplomной подготовки специалистов системы охраны и укрепления здоровья здорового человека.

Данные направления деятельности вошли в «План мероприятий по реализации отраслевой программы «Охрана и укрепление здоровья здоровых на 2003–2010 годы». Выполнение их возложено на Минздравсоцразвития России, поскольку в соответствии с «Положением о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (утверждено постановлением Правительства РФ от 30 июня 2004 года № 321) принятие видов, объемов и стандартов качества специализированной медицинской помощи, оказываемой в учреждениях государственной или муниципальной системы здравоохранения, а также квалификационных требований к работникам и номенклатуры специальностей в соответствующей сфере, отнесено к полномочиям МЗСР РФ.

Однако в вышедших уже после принятия указанного «Плана мероприятий ...» «Положении об организации медицинской помощи» и «Схеме организации медицинской помощи, оказываемой в учреждениях здравоохранения», утвержденных приказом МЗСР РФ от 13 октября 2005 года № 633 «Об организации медицинской помощи», медико-профилактические и спортивно-оздоровительные услуги в системе охраны здоровья здоровых не рассмат-

риваются ни в рамках первичной медико-санитарной помощи, ни в рамках специализированной медицинской помощи.

При подготовке данных документов исходили из того, что охрана здоровья здорового человека – предмет ведения такой профилактической медицинской дисциплины как «гигиена». Данный подход закреплен в Федеральном законе от 30 марта 1999 года № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», который оперирует такими понятиями, как «благоприятные условия жизнедеятельности человека», «безопасные условия для человека», «социально-гигиенический мониторинг». Несомненно, санитарно-эпидемиологическое благополучие населения, как состояние здоровья населения, среды обитания человека, при котором отсутствует вредное воздействие факторов среды обитания на человека и обеспечиваются благоприятные условия его жизнедеятельности, имеет самое прямое отношение к системе обеспечения охраны и укрепления здоровья популяции здоровых людей. Однако проведение мероприятий по донозологической диагностике состояния здоровья отдельного человека связано непосредственно с осуществлением лечебно-профилактических мер в рамках первичной медико-санитарной помощи или специализированной медицинской помощи силами и с применением средств и методов лечебно-профилактических учреждений здравоохранения.

Возникший разрыв между клиническим и профилактическим направлениями приводит к тяжелым последствиям для медицины страны. Анализ состояния здоровья работающих свидетельствует о существенном ухудшении здоровья населения России за последние годы. В Государственном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2004 году» отмечается рост профессиональной заболеваемости. За последнее десятилетие зарегистрировано свыше 120 тысяч больных с впервые установленным диагнозом профзаболевания. При этом 97% приходится на хронические заболевания, влекущие за собой ограничения профессиональной пригодности и трудоспособности. Отмечается утяжеление течения заболеваний и рост числа неблагоприятных исходов. В промышленности, строительстве, транспорте и связи более 3,6 миллионов человек занято на работах в условиях повышенной запыленности и загазованности воздуха рабочей зоны, 2,5 миллиона – на работах с повышенным уровнем шума, ультра- и инфразвука, около полутора миллиона – под воздействием повышенного уровня вибрации. Решение проблемы охраны здоровья лиц, подвергающихся воздействию вредных и опасных факторов труда, и снижения уровня профессиональной заболеваемости нам видится во внедрении методических подходов

донозологической диагностики профессиональной патологии в практику медицинских профилактических осмотров, которые проводятся в соответствии с требованиями приказа Минздравмедпрома РФ от 14 марта 1996 г. № 90.

С целью обоснования целесообразности и возможности внедрения методологии донозологической диагностики в практику медицины труда было проведено исследование состояния здоровья лиц, подвергающихся воздействию шума как одного из вредных (опасных) факторов труда, включенных в соответствующий перечень приказом Минздравсоцразвития России от 16 августа 2004 года № 83. Известно, что при воздействии интенсивного шума отмечаются неблагоприятные изменения не только со стороны органа слуха, но и целого ряда других систем организма человека. Между тем при анализе состояния здоровья работников шумовых профессий и планировании лечебно-профилактических мероприятий специалисты руководствуются «Списком профессиональных заболеваний» (утвержден приказом Минздравмедпрома РФ от 14 марта 1996 года № 90), где указано, что систематическое воздействие шума на производстве приводит к развитию нейросенсорной тугоухости (и только).

В ходе исследования проведено углубленное медицинское обследование 80 специалистов инженерно-технического состава (ИТС) наземных служб аэропорта (основная группа), которые, занимаясь обслуживанием авиационной техники на аэродроме или в производственной зоне, подвергаются воздействию интенсивного широкополосного шума, уровни которого зачастую превышают предельно допустимые значения. Кроме того, обследовано 20 человек, не связанных с обслуживанием авиационной техники и не имевших контакт с высокоинтенсивным шумом (контрольная группа). Средний возраст контрольной группы составил $35,5 \pm 1,9$ года, а основной группы – $34,3 \pm 0,6$ года ($p=0,45$). В основной группе в зависимости от стажа работы с авиационной техникой было выделено четыре группы по 20 человек в каждой – со стажем работы от 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет и свыше 15 лет. Обследование проводили с привлечением таких специалистов, как оториноларинголог, терапевт, невропатолог, участие которых определено требованиями приказа Минздравмедпрома РФ от 14 марта 1996 года № 90, а также офтальмолог и клинический физиолог. Выполнялось инструментальное исследование функции внешнего дыхания, а также осуществлялась регистрация электрокардиограммы, реоэнцефалограммы, аудиограммы и механокардиограммы.

В структуре заболеваемости преобладают следующие классы болезней: болезни органов дыхания (41,1% у ИТС и 29,0% в контроле),

болезни системы кровообращения (11,4% и 2,8%), болезни органов пищеварения (10,5% и 7,1%), болезни кожи и подкожной клетчатки (6,5% и 3,0%), болезни нервной системы (6,5% и 4,1%). У 58% обследованных специалистов ИТС определены заболевания, имеющие патогенетическую связь с шумом. Нейросенсорная тугоухость выявлена у 48% обследуемых, артериальная гипертензия – 13%, дисциркуляторная энцефалопатия – 4%. В структуре клинической патологии можно выделить группу с изолированным поражением органа слуха, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, доля которых составила 65%, и группу сочетанного поражения двух или трех органов и систем, удельный вес которой 35%.

На основании корреляционного анализа выявлено, что среди двух исследуемых параметров (возраст обследуемых и стаж работы с шумом) более сильную связь (в 1,5–2 раза) с физиологическими показателями имел последний. Дисперсионный анализ показал, что стаж работы в условиях воздействия шума имеет высокую степень влияния (89–99%) на физиологические показатели, тем самым, свидетельствуя о существенном воздействии данного физического фактора на функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и слуховой систем. Рассчитанные регрессионные модели физиологических показателей обладают высокой информативностью. В двух случаях модели (для среднего гемодинамического давления и среднего значения порогов слуха на частотах 0,5, 1, 2 и 4 кГц) можно считать эффективными ($R^2 > 0,5$), что позволяет данные модели использовать для прогнозирования. На основании полученных математических моделей проведен расчет значения длительности работы с шумом, приводящей к достижению верхней границы нормы для некоторых физиологических показателей.

Из результатов прогностических расчетов следует, что приближение значения среднего гемодинамического давления к верхней границе нормы следует ожидать всего через 3,5 года работы в условиях воздействия авиационного шума, дальнейшее пребывания в этих условиях будет сопровождаться развитием артериальной гипертензии. Контакт с авиационным шумом на протяжении 4,2 года приведет к повышению порогов слуха до верхних границ нормы, а в последующем – к развитию нейросенсорной тугоухости. Работа в условиях воздействия шума в течение 5,7 лет будет сопровождаться достижением верхней границы нормы для показателя тонуса мелких артерий, а продолжение профессиональной деятельности может привести к формированию недостаточности кровообраще-

ния сосудов головного мозга, то есть дисциркуляторной энцефалопатии.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что ведущее место в клинической патологии специалистов ИТС наземных служб аэропорта, подвергающихся при обслуживании авиационной техники воздействию непостоянного высокоинтенсивного широкополосного шума, занимают такие болезни, как нейросенсорная тугоухость, артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия, поэтому слуховой анализатор, сердечно-сосудистую и нервную систему необходимо рассматривать в качестве критических систем и органов при воздействии высокоинтенсивного авиационного шума. Это позволяет определить данный симптомокомплекс – нейросенсорная тугоухость, артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – как проявление шумовой патологии со стороны целостного организма, как синдром шумового воздействия.

Для целей донозологической диагностики шумовой патологии в качестве критериев оценки неблагоприятного действия высокоинтенсивного шума рекомендуется использовать следующий минимальный перечень информативных методов и показателей: аудиометрия – среднеарифметическая значение порогов слуха на частотах 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц (в норме не выше 10 дБ); механокардиография – среднее гемодинамическое давление (в норме не выше 90 мм рт. ст.) и систолическое артериальное давление (в норме не выше 140 мм рт. ст.); функция внешнего дыхания – форсированная жизненная емкость легких и средняя объемная скорость в интервале 25–75% ФЖЕЛ (в норме выше 80%); реоэнцефалография – показатель тонуса мелких артерий головного мозга (в норме не выше 65%).

Использование некоторых из приведенных методов предусмотрено существующими федеральными стандартами медицинской помощи, утвержденными соответствующими приказами Минздравсоцразвития России. В их числе, например, «Стандарт медицинской помощи больным кондуктивной и нейросенсорной потерей слуха», «Стандарт медицинской помощи больным артериальной гипертензией».

Вместе с тем с 1 января 2006 года Федеральным законом от 31 декабря 2005 года № 199-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием разграничения полномочий» внесен ряд изменений в «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 года № 5487-1. В частности, органам государственной власти субъектов Российской Федерации дано право установления региональных стандартов медицинской помощи на уровне не ниже

стандартов медицинской помощи, установленных федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения. Поэтому разработку медицинского стандарта Санкт-Петербурга для донозологической диагностики мы рассматриваем как одно из возможных направлений деятельности медицинской общестественности. О перспективности и целесообразности проведения дальнейших клинических исследований по определению критериев донозологической диагностики применительно к различным нозологическим формам свидетельствуют представленные в данной работе результаты.

Данное направление работы, а именно обоснование предложений в федеральные стандарты (технические регламенты) на медико-профилактические и спортивно-оздоровительные услуги в системе охраны здоровья здоровых людей, а также разработка региональных стандартов медицинской помощи в рамках системы охраны здоровья здоровых, в том числе – диспансеризации населения, весьма перспективны для Санкт-Петербурга. Нормативная правовая база для проведения диспансеризации основывается на положениях приказа Минздравсоцразвития России от 22 марта 2006 года № 188. В соответствии с этим документом по итогам диспансеризации в зависимости от состояния здоровья пациенты могут быть отнесе-

ны к одной из пяти групп здоровья. По всей видимости, основная роль донозологической диагностики должна быть отведена при работе с пациентами второй и третьей групп здоровья (вторая – граждане с риском развития заболевания, которые нуждаются в проведении профилактических мероприятий; третья – нуждающиеся в дополнительном обследовании, установлении более точного диагноза или лечения в амбулаторных условиях).

Разработка и принятие соответствующих Законов Санкт-Петербурга, федеральных и региональных стандартов медицинской помощи в рамках системы охраны здоровья здоровых является неперенным условием для оптимального функционирования целостной системы мероприятий, направленных на обеспечение безопасных условий труда, комфортных условий отдыха здорового человека, и позволит реализовать в Санкт-Петербурге в полном объеме цель и задачи приоритетного национального проекта «Здоровье».

Summary

To solve the problem of healthy people's health protection in Saint Petersburg is possible only by way of solving issues of regulatory nature with the purpose to eliminate the cleavage between the clinical and prophylactic areas of medicine and to develop the relevant federal and regional standards of medical assistance within the system of healthy people's health protection.

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В КОМПЛЕКСНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ФОНОВОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНАХ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ОБЪЕКТОВ УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Е.Н. Нечаева, В.А. Филиппов, Ю.В. Филиппова, Л.Н. Бежина,
Н.В. Криницын, Н.А. Егоров

*НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства,
Санкт-Петербург*

Рост интереса к вопросам качества жизни связан с разработкой теории глобальных проблем современности, вызванных расширением угрозы перенаселенности, кризиса здоровья населения, снижение топливно-энергетических ресурсов. Игнорировать этот аспект, как показывают новейшие исследования растущей неудовлетворенности населения условиями современной жизни, значит обрекать на неудачу отдельные попытки, направленные на улучшения жизнедеятельности человека [1]. Жизнь человека, включая духовную, производственную, игровую, творческую и т. д. сопровождается исчерпа-

нием биологических, психофизиологических, социальных резервов организма и личности. Все это составляет период предболезни. Качество жизни, как интегральный показатель физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанный на его субъективной оценке, – является важным инструментом утверждающим антропоцентрический подход в медицинской практике. В нем раскрывается и индивидуальное, и общественное (системно-социальное) разнообразие потребностей человека, его потенциал всестороннего, гармонического творческого развития.

Для использования инструментов оценки качества жизни в научных исследованиях и клинической практике необходимо, чтобы они обладали набором психометрических свойств [5]. Перед использованием опросника качества жизни следует проверить такие психометрические характеристики, как надежность, валидность и чувствительность [2].

Произвольность конструкции качества жизни достаточно четко прослеживается при анализе социальных показателей [3]. В число основных индикаторов попадают: общие данные, состав семьи, бытовые условия, образование, отдых, питание, труд, социальная деятельность, медико-санитарное обслуживание, физическая активность, факторы риска (вредные привычки), социальная поддержка (материальное положение).

Цель работы. Оценки качества жизни в комплексном исследовании фонового состояния здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий объектов уничтожения химического оружия

Материал и методы исследования. Нами проводилось изучение качества жизни населения, проживающего в зоне защитных мероприятий в период 2004–2006г. г. Социально-демографическая характеристика исследуемого населения представлена возрастно-половой структурой, структурой по месту жительства, семейному положению, составу семьи. Качество жизни населения определялось комфортностью существования в определенных социально-экономических условиях, в частности удовлетворенностью, состоянием конфликтности, возможности выполнения необходимого объема работы в сфере профессиональной деятельности и в быту, степенью усталости и пр. Общий объем медико-социального наблюдения составил 2885 человек.

Результаты исследования. Выявлено, что среди опрошенных лиц значительное большинство составляли женщины. Структурное распределение исследуемого населения по возрасту показало, что более половины опрошенных были лица в возрасте 50 лет и старше. Подавляющее большинство опрошенных проживало в районных административных центрах (92,6%). Более половины исследуемого взрослого населения имели среднее общее или среднее специальное образование (61,0%).

Семейное положение опрошенного населения выявило, что 63,3% лиц считали себя состоящими в браке. Состав семей преимущественно включал два члена. В то же время каждый пятый респондент ответил, что состав его семьи составлял три члена (20,7%).

Население исследуемых районов проживало преимущественно в благоустроенных отдельных квартирах с большим количеством жи-

лой площади на одного человека в семье. Выявлена прямая, сильная и статистически достоверная корреляция между частотой проживания в отдельной квартире и возрастом ($p < 0,05$, $r = 0,900$). Жилая площадь на одного члена семьи составляла в подавляющем большинстве случаев более 12 метров.

В большинстве случаев в домах имелось центральное водоснабжение (77,8%), газ (86,6%), канализация (81,2%), а также центральное отопление (70,9%). В собственных домах проживало 21,3% опрошенного населения. Подобное распределение имело место в различных возрастно-половых группах. Большая доля населения имела мелкое (огород, птица) или среднее (огород, птица, скот) подсобное хозяйство.

Доход менее прожиточного минимума на одного человека (1500рублей) в месяц был у 16,8% населения. Как показало исследование, проведенное на первом этапе, этот показатель достигал в 2004г. 33,3%. Обращает на себя внимание тот факт, что каждый четвертый опрошенный в исследуемых районах назвал доход на 1 члена семьи свыше 3000руб. По данным средств массовой информации на время осмотра прожиточный минимум для пенсионеров в регионе незначительно превышал полторы тысячи рублей. Наиболее благоприятная ситуация с доходом на одного человека в семье отмечена у лиц старше 60лет. Вероятно с возрастом увеличивается доход за счет государственных дотаций в виде пенсий.

Основным местом работы лиц трудоспособного возраста были административные учреждения: банк, страховые компании, служба социального обеспечения, суд, центр занятости, различные отделы администрации района, райком профсоюзов и другие учреждения управления (26,2%). Промышленные производства называли своим местом занятости 4,6% опрошенных лиц. В сельских хозяйствах (колхозы, лесхозы, агросервис, тепличные и фермерские хозяйства) работали 4,8% лиц. На транспорте было занято 0,3% населения.

Основными специальностями взрослого населения исследуемых районов являлись медсестра, воспитатель, преподаватель, лаборант, фельдшер, библиотекарь, санитарка, тренер и другие специальности учреждений образования, здравоохранения, культуры. Удельный вес работников этих специальностей составил 28,9% опрошенных лиц. Каждый пятый называл инженерно-техническую специальность: технолог, техник-механик, техник-электрик, теплотехник, механик, инженер, программист, экономист, плановик, бухгалтер, конструктор, юрист и пр. Лица рабочих специальностей составили 22,4%. Среди них были аппаратчики, литейщики, операторы, слесари, сборщики, станочники, электрики, плотники, маляры, штукатуры, разнорабочие и пр. Многие рабочие

контактировали в производственных условиях с вредными и опасными факторами. Стаж работы с вредными веществами у большинства рабочих превышал 15 лет. Среди остальных профессиональных групп были работники сельского хозяйства, автотранспорта, работники администрации и сферы обслуживания.

Поведенческий фактор является одной из важнейших составляющих качества жизни. Характер поведенческих реакций определяет курение, употребление алкоголя, отношение к крепким спиртным напиткам, занятия физическими упражнениями, а также режим питания. Проведенное исследование показало, что взрослое население в подавляющем большинстве случаев вело преимущественно здоровый образ жизни. Большинство опрошенных не курило (85,0%). Выявлена прямая, сильная и статистически достоверная корреляционная зависимость числа курящих от возраста опрошенных ($p < 0,05$, $r = 0,899$). При этом число курящих более 1 пачки в день насчитывается до 1,7%. Половина взрослого населения (50,3%) ответили, что алкоголь не употребляют. В тоже время 11,9% населения употребляли алкоголь более одного раза в месяц (умеренно) или более одного раза в неделю (злоупотребляли). Лиц, злоупотребляющих алкоголем, насчитывалось 2,0%.

Большинство опрошенных лиц не занимались физическими упражнениями (61,3%). Вместе с тем, 7,8% занимались физическими упражнениями систематически. Причем мужчины и лица в возрасте до 29 лет указывали на это чаще.

Более половины населения исследуемых районов ответили, что они не всегда соблюдают режим питания (58,7%). Среди возрастной группы от 20 до 29 лет этот показатель был максимальным и составил 75,0%. Вместе с тем каждый третий анкетированный указывал на постоянное соблюдение режима питания с ежедневным приемом горячей пищи (37,7%).

Исследованные нами показатели качества жизни выявили, что подавляющее большинство взрослого населения удовлетворено (полностью или частично) жилищными условиями, материальным положением, взаимоотношениями в семье, а также питанием. При этом большинство опрошенных лиц не отмечали конфликтных ситуаций и в производственных условиях. Частично или полностью были удовлетворены жилищными условиями 83,0% лиц. При этом полностью удовлетворенными жилищными условиями было 36,8% населения. Наибольшее число неудовлетворенных своими условиями проживания выявлено среди лиц обоих полов в возрасте от 30 до 39 лет.

Материальное положение полностью или частично удовлетворяло 62,5% опрошенных лиц. Вместе с тем полностью удовлетворяло материальное положение в обоих районах лишь

каждого десятого опрошенного (10,5%). Среди мужчин удовлетворенных полностью своим материальным положением было больше, чем среди женщин (16,7% и 8,7% соответственно). Максимальный удельный вес лиц, неудовлетворенных материальным положением, выявлено среди лиц обоих полов 40–59 лет.

Полностью или частично удовлетворенных взаимоотношениями в семье выявлено 94% опрошенного населения. Причем более половины лиц отметили полное удовлетворение семейными взаимоотношениями (63,2%).

Питание удовлетворяло 92,3% лиц исследуемых регионов.

Большинство населения дали посредственную оценку своему здоровью. Каждый третий опрошенный (29,8%) отметил, что их здоровье не изменилось за последний год. Лица младших возрастных групп (до 29 лет) чаще отмечали улучшение, а лица старших возрастных групп (50 лет и более) – ухудшение здоровья за последний год. Причинами ухудшения своего здоровья опрошенные лица чаще всего называли загрязнение окружающей среды (45,1%). Среди других причин были отмечены низкий материальный уровень (24,8%), плохие бытовые условия (12,8%), конфликты в семье (10,4%). Каждый десятый мужчина называл среди причин ухудшения своего здоровья вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, низкую профилактическую активность, некачественное и несбалансированное питание). Лица трудоспособного возраста называли среди причин ухудшения здоровья неблагоприятные условия труда и производственные конфликты.

Лица, отметившие отличное или очень хорошее стояние своего здоровья, имели высокую степень удовлетворенности жилищными условиями. Выявлена прямая, сильная и статистически достоверная корреляционная связь самооценки здоровья со степенью удовлетворенности жилищными условиями ($r = 0,890$, $p < 0,05$). Вместе с тем, отмечена сильная, обратная и статистически значимая корреляционная зависимость самооценки здоровья от размера жилой площади, приходящейся на одного человека в семье ($r = 0,910$, $p < 0,05$). Среди лиц, оценивших свое здоровье как «отличное» и «очень хорошее», доля проживающих на площади свыше 12 метров была наименьшей.

Лица с высоким уровнем оценки своего здоровья чаще были неудовлетворены материальным положением и стремились к финансовому благополучию. Корреляционная связь самооценки здоровья и удовлетворенности материальным положением прямая и слабая ($p > 0,05$).

Связь самооценки здоровья и взаимоотношениями в семье не имела статистической достоверности. Можно отметить, что наибольший удельный вес лиц, полностью удовлетворенных

взаимоотношениями в семье, выявлен в группах оценивших свое здоровье как «хорошее» или «очень хорошее».

Среди населения, высоко оценившего свое здоровье, выявлена большая доля лиц, удовлетворенных питанием. Корреляционная связь самооценки здоровья и удовлетворенности питанием – прямая, средней силы ($p > 0,05$).

Заключение. Среди опрошенного населения преимущественно были лица старше 50 лет, проживавшие в районных центрах, имевшие среднее образование, женаты (замужем). Большинство лиц занимали отдельные квартиры с жилой площадью на одного члена семьи более 12 кв. метров и имели доход на 1 человека более прожиточного минимума (1500). Профилактическая активность населения не высокая: не курят и не пьют 76,0%, физкультурой не занимались 54,4%, не всегда соблюдали режим питания 58,7%. При этом выявлена высокая степень удовлетворенности взаимоотношениями в семье, питанием, жилищными условиями и материальным положением. Среди трудоспособного населения большинство лиц были заняты в учреждениях образования, здравоохранения и культуры. Производственные конфликты (иногда или часто) отметили 25,8%. Выявлена прямая, сильная и статистически достоверная корреляционная связь самооценки здоровья и удовлетворенности жилищными условиями и прямая, средней силы связь самооценки здоровья и удовлетворенности питанием.

Список литературы

1. Лучкевич В.С., Захарченко М.П., Петленко В.П. Экология и здоровье: Время действия. – СПб., – 1996. – 56 с.
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб: "Элби". – 1999. – 139 с.
3. Cella D.F. Quality of life: The concept // J. of Palliative Care. – 1992. – Vol. 8. – № 3. – P. 8-13.
4. Quality of life assessment in clinical trials / Ed. M.J. Staquet, R.D. Hays, Fayers – Oxford University Press: Oxford, New York, Tokyo, 1998. – 360 p.
5. Ware J.E. The status of health assessment 1994 // Public Health. – 1995. – Vol. 16. – P. 327-354.

Summary

Materials of the population survey under specially developed program of studying the quality of life of persons living in the buffer zone are submitted. A high degree of satisfaction with mutual relations in family, food, living conditions, and financial position is revealed. Among able-bodied population most people were occupied in educational, public health and culture institutions. Industrial conflicts (sometimes or frequently) were noted by 25,8%. A direct, strong and statistically reliable correlation between self-estimate of health status and satisfaction with living conditions and a direct fair correlation between self-estimate of health status and satisfaction with food are revealed. The preventive activity of the population was not high. Every third mentioned the use of alcohol and smoking. 54,4% were not engaged in physical, and not always followed a diet 58, 7%.

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН

И.А. Баранник, Н.Н. Лавинская, Д.И. Святков, М.Н. Леонтьева

Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Актуальность проблемы. Последние десятилетия характеризуются стремительным ростом заболеваний сердца и сосудов во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [3]. Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в развитых странах. Так, в Российской Федерации распространенность АГ среди мужчин составляет 39,2%, среди женщин – 41,1%. [3,1]. Ввиду чрезвычайно высокого уровня заболеваемости и смертности от АГ и ее осложнений, профилактика и диагностика на ранних этапах развития этого заболевания является одной из первоочередных задач российского здравоохранения. АГ является ведущим фактором риска развития расстройств

мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [2].

Целью исследования является выявление тех изменений показателей системного кровообращения и вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые могут характеризовать состояние и регуляцию сердечно-сосудистой системы и служить индикатором для выявления состояния предрасположенности к АГ.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) клинической патофизиологии кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии. Было исследовано состояние системного кровообращения (в условиях покоя и при пробе с за-

держкой дыхания) и вегетативной регуляции сердечного ритма у 108 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 63 лет, постоянно проживающих в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Критериями включения для обследования являлись: отсутствие субъективных жалоб и объективной неврологической симптоматики, нормальный уровень плазменного холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, отсутствие изменений магистральных сосудов головы и шеи по данным реоэнцефалографии, отсутствие обострений патологического процесса любой локализации, отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, эндокринных и аутоиммунных заболеваний. Все испытуемые не курили, не злоупотребляли спиртными напитками, выполняли умеренную физическую нагрузку и были эмоционально уравновешенными людьми. Длину тела измеряли ростомером в строго вертикальном положении, без обуви, с точностью до 0,5 см. Масса тела определялась на рычажных весах с точностью до 0,1 кг.

Определяли показатели системного кровообращения методом интегральной реографии тела и показатели вариабельности сердечного ритма ВСР – методом кардиоритмографии с пятиминутной регистрацией ЭКГ.

Исследования производили через 1,5–2 часа после еды, в условиях максимально возможного звукового и двигательного покоя, при постоянной температуре воздуха 18–22° С. Период адаптации к условиям исследования составлял 10–15 минут.

Обработку полученной информации и анализ результатов производили с помощью пакета прикладных программ MS Statistica 5.0, используя следующие статистические методы: кластерный анализ, дисперсионный анализ, статистический анализ с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В результате кластерного анализа на основании величин сердечного индекса (СИ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного индекса (УИ), среднего артериального давления (САД) и удельного общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС) вся совокупность мужчин в возрастном диапазоне 18 лет – 63 года разделилась на три кластера (табл. 1).

Статистический анализ с использованием критерия Стьюдента для связанных совокупностей выявил достоверное преобладание среднего значения возраста у субъектов, составивших первый кластер, над средним значением возраста у лиц третьего кластера ($t = 3,18$; $p = 0,002$), достоверное преобладание среднего значения возраста у субъектов, составивших второй кластер, над средним значением возраста у лиц третьего кластера ($t = 4,72$; $p = 0,00009$). Не выявлено достоверного отличия среднего значения возраста у субъектов, составивших первый кластер, от среднего значения возраста у лиц второго кластера ($t = 0,20$; $p = 0,84$).

Дисперсионный анализ выявил достоверные отличия между тремя кластерами практически здоровых мужчин молодого-среднего возраста по средним величинам $pNN50\%$ ($F = 17,46$; $p = 0,000$) и достоверные отличия между кластерами по средним величинам $SDNN$ ($F = 5,03$; $p = 0,008$).

Установлено, что значения $SDNN$ и $pNN50$ в третьем кластере превышали значения указанных показателей первого и второго кластера, что свидетельствует о выраженности парасимпатических влияний на ритм сердца у субъектов данного кластера.

Результаты кластерного и дисперсионного анализов свидетельствуют, что по мере старения у практически здоровых мужчин в диапазоне молодого-среднего возраста в условиях покоя увеличивается сопротивление сосудов на периферии, частота сердечных сокращений и понижа-

Таблица 1

Характеристика кластеров мужчин в возрастном диапазоне 18 лет – 63 года

Кластер	Первый (n = 45)		Второй (n = 17)		Третий (n = 46)	
	X	y	X	y	X	y
СИ, л х мин ⁻¹ х м ⁻²	3,19	0,55	4,56	1,12	3,68	0,73
УИ, мл х м ⁻²	50,08	7,05	54,53	11,52	61,90	10,32
ЧСС, мин ⁻¹	63,66	6,20	83,59	9,04	59,41	7,60
ОПС, мм. Рт. ст. х л ⁻¹ х мин х м ²	7,84	1,84	6,20	1,51	6,83	1,44
САД, мм рт. ст.	98,96	7,44	100,98	8,35	86,01	5,90
Возраст, годы	40,67	10,53	40,06	10,24	29,00	10,89
SDNN, мс	59,03	47,85	36,22	15,49	88,79	72,20
PNN50, %	7,30	8,72	2,61	3,90	17,47	10,84

Примечание. $pNN50$ – число последовательных интервалов R-R, разность длительности которых превышает 50 мсек, выраженное в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоинтервалов; $SDNN$ – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R электрокардиограммы; X – среднее значение; y – среднее отклонение.

ется насосная функция сердца. Данные возрастные изменения фенотипа системного кровообращения связаны с нарастанием симпатических влияний на синоатриальный водитель ритма, проявляющиеся снижением показателей ВСР. У меньшей части практически здоровых мужчин преимущественно среднего возраста, составивших второй кластер, риск заболеваний сердца и сосудов наибольший среди трех кластеров. Об этом свидетельствуют наибольшие величины сопротивления сосудов на периферии и частоты сердечных сокращений при наименьших показателях ВСР среди всех трех кластеров.

Известно, что одновременный рост частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения всегда осуществляется посредством усиления симпатической стимуляции основных эффекторов системного кровообращения. В связи с этим можно считать, что системное кровообращение у лиц, составивших второй кластер, характеризовала наиболее интенсивная адренергическая стимуляция основных эффекторов системного кровообращения.

Во втором кластере средние значения показателей ВСР и удельного общего периферического сосудистого сопротивления были наименьшими среди всех кластеров, а величины средних значений сердечного индекса и среднего артериального давления – наибольшими. Снижение величины ОПС в ответ на увеличение значения минутного объема кровообращения является физиологической реакцией демпфирования роста величины артериального давления в связи с усилением насосной функции сердца. Демпфирование осуществляется посредством действия барорецепторного механизма, а также активацией конститутивной синтазы оксида азота эндотелиоцитов в ответ на усиление трения крови о поверхность эндотелия при возрастании минутного объема кровообращения [4]. Недостаточность реакции демпфирования приводит к развитию первичной артериальной гипертензии на доклиническом этапе, патогенез которой составляет эндотелиальная дисфункция, в частности низкой реакцией активации конститутивной синтазы оксида азота в ответ на возрастание трения крови об эндотелий при усилении насосной функции сердца [5]. У субъектов второго кластера при усилении симпатической стимуляции сердца возрастание минутного объема кровообращения не сопровождалось снижением сопротивления сосудов на периферии, предотвращающим патологический рост артериального давления. Таким образом, фенотип состояния и реактивности системного кровообращения лиц второго кластера характеризовался донологическими проявлениями первичной артериальной гипертензии, обусловленной недостаточностью физиологического снижения со-

противления сосудов на периферии в ответ на усиление насосной функции сердца.

Результаты кластерного анализа свидетельствуют, что по мере старения у лиц в возрастном диапазоне 18–63 года растет общее периферическое сосудистое сопротивление. Связанный со старением в данном возрастном диапазоне рост сопротивления сосудов на периферии у практически здоровых лиц, составивших первый кластер, вызывал ослабление насосной функции сердца в условиях относительного покоя, о чем свидетельствовал наименьший уровень значений сердечного индекса в данном кластере (табл. 2).

Таблица 2

Стандартизированные коэффициенты регрессии (в) при анализе влияний величин удельного общего периферического сосудистого сопротивления на значения сердечного индекса в кластерах субъектов без явной патологии

Кластер	1	2	3
В при анализе влияний величин ОПС на значения СИ	–0,69*	–0,59*	–0,64*

Примечание. * – достоверная регрессионная зависимость

Первый кластер характеризовался не только наивысшим уровнем общего периферического сосудистого сопротивления, но и наиболее выраженными отрицательными влияниями значений ОПС на величины минутного объема кровообращения. Симпатические влияния на сердечный ритм в этом кластере были существенно ниже, чем во втором.

Таким образом, следует считать, что в первом кластере происходили изменения системного кровообращения и показателей ВСР, связанные со старением, лиц второго кластера можно характеризовать как находящихся в состоянии предпатологии АГ. Третий кластер, включающий практически здоровых мужчин наиболее молодого возраста ($29,00 \pm 10,89$ лет), характеризовали величины показателей системного кровообращения и ВСР, соответствующие данному возрасту.

Закключение. Исследование показателей системного кровообращения и вариабельности сердечного ритма у практически здоровых мужчин молодого-среднего возраста позволяет определить не связанную с возрастными изменениями высокую предрасположенность к возникновению АГ у лиц второго кластера, и включить их в группу риска для дальнейшего медицинского наблюдения.

Список литературы

1. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Максимов В.Н., Лисиченко О.В., Малютина С.К., Гафаров В.В.

Артериальная гипертензия и ее связь с наследственной отягощенностью в мужской популяции (программа ВОЗ MONICA) // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 44–45.

2. Ощепкова Е.В. О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» // Атмосфера Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 14–15.

3. Серов В.А., Рузов В.И., Горбунов В.И., Мовчан Е.В., Драпова Д.П. Фармакоэпидемиология гипертонической болезни в Ульяновской области // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 38–40.

4. Just A., Wittman U., Nafz B., Wagner C.D., Ehmke H., Kirchheim H.R., Pontus P.B. The blood pressure

buffering capacity of nitric oxide by comparison to the baroreceptor reflex // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P. 521–527.

5. Vasan R.S. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1291–1297.

Summary

The article presents results of examination of 108 healthy men, aged from 18 to 63 years, who were divided into three clusters according to their blood circulation. It was shown, that the second cluster was pre-disposed to hypertension.

ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ, ОСТАВШИХСЯ БЕЗ ПОПЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ И ВОСПИТЫВАВШИХСЯ В ИНТЕРНАТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

И.Ю. Болотников

Территориальный центр медицинских катастроф Астраханской области

Несмотря на неоспоримую актуальность, до настоящего времени недостаточно разработана проблема состояния здоровья детей, относящихся к группе социального неблагополучия (высокого социального риска). До сих пор не известен удельный вес группы высокого социального риска среди детского населения, особенностей ее здоровья и образа жизни, и, следовательно, не имеется основы для построения эффективной системы социальных организованных, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий по сохранению и укреплению здоровья этой группы детей [1, 3, 4, 5].

Альбицким В.Ю., Ананьиным С.А. [1] разработан и предложен перечень контингентов группы высокого социального риска детей и детского населения.

К таким контингентам были отнесены следующие группы детей:

- дети, воспитывающиеся в интернатных учреждениях (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты);
- дети-сироты, воспитывающиеся дома родственниками родителей;
- дети-инвалиды;
- дети юных матерей;
- дети из многодетных семей;
- дети матерей, не состоящих в браке;
- дети из семей низкого материально-бытового благополучия;
- дети социально неблагополучных родителей (алкоголики, наркоманы, проститутки, осужденные);

– дети из семей с низкой степенью медицинской активности [1].

Целью работы явился анализ образа жизни подростков, оставшихся без родительской опеки и воспитывавшихся в интернатных учреждениях.

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты медико-социального исследования образа жизни одного из представительных контингентов группы высокого социального риска – 306 учащихся школ-интернатов и выпускников этих школ – учащихся ПТУ. На предварительном этапе была составлена специальная анкета, которая содержала 29 вопросов. На заполнение анкеты подростки затрачивали 15–20 минут. Анкетирование проводилось в реабилитационном оздоровительном летнем лагере «Юность» в 2005–2006 годах. Анализ 306 анонимных анкет детей и подростков 7–19 лет показал, что содержание многих показателей, характеризовавших различные стороны образа жизни, не отвечало требованиям, предъявляемым к здоровому образу жизни. Распространенность хронической патологии изучалась по форме № 470\у-02 (207 извещений об установлении диагноза у детей, оставшихся без попечения родителей).

Результаты исследования и их обсуждение. Возрастная структура подростков, ответивших на вопросы анкет, была следующей: дети 7–9 лет составили 5,1%, подростки 10–14 лет – 38,5%, юноши и девушки 15–19 лет – 56,4%; средний возраст юношей-

подростков был равен $14,0 \pm 0,7$ лет, девушек-подростков – $14,96 \pm 0,8$ лет. Из числа всех опрошенных 46,2% воспитывались в интернатных учреждениях, остальные проживали в общежитиях при ПТУ. 32,9% среди подростков были сиротами (мальчиков – 35,9%, девочек – 28,3%). 34,2% ответивших подростков раньше воспитывались в неполных семьях (у 11,1% – мать умерла, отец был лишен родительских прав из-за алкоголизма; у 23,1% – отца в семье не было, мать из-за алкоголизма была лишена прав на ребенка). У 30,8% подростков оба родителя были лишены родительских прав из-за алкоголизма или наркомании; 2,1% родителей находились в тюрьме. Среди всех опрошенных 1,5% были соматически здоровы, лишь 3,8% из них не имели психических расстройств и расстройств поведения; в среднем, на каждого из них приходилось по 3,4 хронических заболевания. С ранним периодом туберкулезной инфекции и с туберкулезом грудных лимфатических узлов было 32,4% подростков.

В семьях воспитанников школ-интернатов был выявлен относительно низкий уровень образования родителей, а также неудовлетворительные условия жизни в семье: бродяжничество матери, равнодушие к собственным детям, голодание детей в семье, физические расправы пьяных родителей с собственными детьми, воровство как детей, так и их родителей. Значительная часть подростков, ответивших на вопросы анкеты, росла в многодетных семьях (66,7%). Среднее количество детей в таких семьях было равно $4,9 \pm 0,7$ человек. Установлено, что дружеские отношения между братьями и сестрами в интернатных учреждениях сложны, не всегда дружественны; родственные связи рвутся, когда одни подростки попадали в интернат, остальные – более взрослые, создавали свои семьи, не заботясь о младших братьях или сестрах.

Важным элементом образа жизни является отношение подростков к вредным привычкам. Изучение распространенности употребления спиртных напитков показало, что среди обследованных групп подростков 61,9% употребляют алкоголь, в том числе юноши – 69,4%, девушки – 57,1%; остальные проигнорировали вопрос. Юноши подростки, по данным анкет, попробовали алкоголь с 4 лет: с 4 до 9 лет попробовали алкоголь 17,7% тех, кто ответил на вопрос, с 10 до 14 лет начали алкоголизацию – 64,5%, с 15 до 19 лет – 17,7%. Девушки-подростки начали алкоголизацию с 11 лет: с 11 до 14 лет их было 41,2%, с 15 до 19 лет – 58,8%. Средний возраст первого приема алкоголя у юношей-подростков – $12,43 \pm 1,56$ лет, девушек-подростков – $14,85 \pm 1,45$ лет.

Из общего числа подростков-юношей причинами первого приема алкоголя были у 48,7% – дни рождений, у 24,1% – компании друзей, 10,5% – «традиционные» праздники, «просто так» попробовали алкоголь 16,7%. У девушек-подростков поводом первого приема алкоголя стали дни рождений – 49,2%, встречи со сверстниками – 9,8%, традиционные праздники – 13,7%, желание попробовать алкоголь – 21,0%, «просто так» – 6,3%. Определенный интерес представляла собой информация о видах алкогольных напитков, употреблявшихся подростками, оставшимися без опеки родителей. В порядке приоритетности они распределялись следующим образом: юноши-подростки предпочитали пиво – 69,3% опрошенных, вино – 17,3%, водку – 1–2%, 3,2% – самогон; у девушек-подростков главными алкогольными напитками были пиво – 72,6%, вино – 19,2%, водка – 8,2%. В дальнейшем, поводом к употреблению алкоголя в свободное время служили компании сверстников.

По мнению Копыта Н.Я., Сидорова П.И. [2], компании друзей осуществляют как бы вторичную социализацию подростков в отношении алкоголя. Влияние подростковой группы на развитие алкоголизации у молодежи отмечают многие исследователи [3, 4, 5].

Курят подростки-юноши, по данным анкет, с 12 лет – 61,4%, девушки-подростки с 13 лет – 43,4%. Причем, среди юношей-подростков по пачке сигарет в день курят 13,9% от числа всех курящих; 11,9% девушек курят также по пачке сигарет в день. Следует указать на то, что имеется коррелятивная связь между увеличением возраста и количеством курящих подростков: в 15–19 лет курят 71,8% юношей и 59,0% – девушек. 7,3% мальчиков-подростков попробовали наркотики (курение конопли, вдыхание паров клея «Момент»).

Половую жизнь подростки-юноши начали с 13 лет, девушки-подростки – с 14 лет. Средний возраст начала половой жизни у юношей – $16,3 \pm 1,94$ лет, у девушек – $16,5 \pm 1,4$ лет. Среди юношей-подростков, ответивших на вопросы анкет, половую жизнь вели 24,5%, среди девушек-подростков – 17,2%. В основном это – учащиеся ПТУ.

При изучении физической активности подростков, оставшихся без родительской опеки и воспитывавшихся в интернатных учреждениях, было установлено, что только треть из них занималась спортом (34,9%); чуть больше трети написали (37,1%), что читали книги. Получены следующие данные об успеваемости подростков: только 7,8% из них соответствуют по возрасту классу обучения в обычной общеобразовательной школе; остальные отстают от учебных программ на 2–3 класса. Безусловно, задержки биологического и психического развития ска-

зывались на состоянии здоровья подростков, в том числе на физическом развитии: резко дисгармоничное развитие отмечено у 45,5% отдохавших в лагере подростков, дисгармоничное – в 37,5%, гармоничное – в 17,0%. Была изучена медицинская активность воспитанников интернатных учреждений, которая является важным элементом образа жизни и включает гигиеническое поведение, отношение к своему здоровью, выполнение медицинских предписаний и назначений. Установлено, что значительная часть воспитанников 7–10 лет не владела гигиеническими навыками (гигиена полости рта, тела, одежды, обуви и т.д.).

Выводы

1. Результаты изучения состояния здоровья учащихся и выпускников интернатных учреждений, а также выделение ряда факторов, на него влияющих, создают предпосылки для целенаправленной лечебно-профилактической работы.

2. Лечебно-профилактическая работа среди подростков, оставшихся без попечения родителей, должно осуществляться в двух направлениях: воздействие на факторы риска и непосредственное оздоровление подростков.

Список литературы

1. Альбицкий Ю.Ю., Ананьин С.А. Особенности образа жизни воспитанников общеобразовательных школ-интернатов и детских домов // Социально-гигиенические и организационные проблемы педиатрии – Л: ЛПИИ, 1989. – С. 96–99.
2. Копыт Н.Я., Скворцова В.С. Алкоголь и подростки. – М.: Медицина, 1984. – 46 с.
3. Курьянова Н.Н., Болотникова Н.И. Анализ употребления алкоголя и наркотических веществ учащейся молодежи г. Астрахани // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 10. – С. 122–123.
4. Лисицын Ю.П., Житников В.Г., Полунина Н.В. Влияние образа жизни на показатели состояния здоровья детей // Комплексные социально-гигиенические исследования. – М., Ростов-на Дону: 2-ой МОЛГМИ, 1983. – С. 78–82.
5. Чумаков Б.Н. Брошенные дети // Основы здорового образа жизни: учебное пособие. – М: Педагогическое общество России, 2004. – С. 268–278.

Summary

The results of health study of pupils and graduates from the boarding establishments and determination of actors influencing it create necessary prerequisites for purposeful preventive-medical work. This work must be realized in two ways: influence on risk factors and immediate improvement of teenagers' health.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ

И.В. Сарвилина

Сектор биомедицинских и лекарственных технологий Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону

В настоящее время крайне актуальной становится проблема выявления и диспансеризации часто болеющих детей (ЧБД) с разработкой новых технологий лекарственной профилактики и оценкой их эффективности и безопасности. По данным различных авторов, ЧБД составляют от 14 до 80% детского населения [1]. В 1980 году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала считать ЧБД тех, кто переносит в год 4 и более респираторных заболеваний. Отечественная педиатрия выделяет категорию «ЧБД», которая характеризуется частыми хроническими заболеваниями ЛОР-органов, бронхолегочной системы, вегето-сосудистыми дистониями и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Сложность диагностики, профилактики и лечения основной патологии у ЧБД определяется множеством причин: наличием более 200 инфекционных агентов, вызывающих острые респираторные заболевания (ОРЗ), вирусно-бактериальных ассоциаций [2], онтогенетических особенностей возраста ребенка [1], дисбаланса в работе нейроиimmunноэн-

докринных сетевых взаимодействий [1], нарушениями микробиоценоза носоглотки, дыхательных путей и ЖКТ [3], нерациональным назначением антибиотиков и иммуномодулирующих лекарственных средств [4, 5].

У ЧБД формируется иммунокомплексная патология вследствие длительного и массивного антигенного воздействия на организм, что требует системного подхода к формированию режимов ее лекарственной профилактики. Ключевым звеном в ее возникновении является недостаточность резервных возможностей синтеза интерферона.

Наряду с экзогенными интерферонами, перспективным классом лекарственных веществ для профилактики иммунокомплексной патологии ЧБД являются интерферогены – вещества природного и/или синтетического происхождения, способные вызывать образование интерферонов в определенных популяциях клеток организма пациента с иммунокомплексной патологией, не требующие многократного введения, не обладающие антигенностью, при

этом у них отсутствуют побочные эффекты интерферонов и они хорошо сочетаются с антибиотиками, иммуномодуляторами [6]. Среди интерферогенов выделяется метилглуканамина акридонат (циклоферон, НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) – низкомолекулярный индуктор синтеза α -, β - и γ -интерферонов в организме человека, характеризующийся широким диапазоном фармакологических эффектов за счет запуска каскада биомолекулярных сигналов, восстанавливающих «цитокинетическую сеть» в организме.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения циклоферона у ЧБД на основе динамики протеомного профиля плазмы крови.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Проведение масс-спектрального анализа основных белков плазмы крови – биомаркеров прогрессирования иммунокомплексной патологии у ЧБД на фоне рекомендованного режима лечения циклофероном.

2. Выявление новых чувствительных и специфичных параметров оценки эффективности и безопасности применения циклоферона в популяции ЧБД.

Материал и методы исследования. Клиническое исследование проводилось в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42–511–99 от 29.12.98г.), «Положением о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств» (№ 291–22/81 от 04.11.99 г.), приказом № 103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекарственных средств» (от 24.03.2000 г.). Включение пациентов в исследование происходило после получения письменного информированного согласия от родителей на проведение медицинских вмешательств (забор крови, выполнение масс-спектрального анализа крови, прием циклоферона). В клиническое исследование включено 37 ЧБД в возрасте от 3 до 10 лет, в том числе мальчиков (21) и девочек (16) по направлению лечебно-профилактических учреждений Ростова-на-Дону, согласно клинко-анамнестической характеристике, представленной в таблице 1.

Контрольную группу составили 12 здоровых детей в возрасте от 3 до 10 лет. Продолжительность исследования эффективности циклоферона составила 1 год. Дети, включенные в исследование, относились к категории «истинно» ЧБД и находились под наблюдением в поликлинике в течение 2 лет. Применялись следующие профилактические схемы введения циклоферона: детям до 7 лет – по 300 мг (2 таблетки) на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее с интервалом в 72 ч еще 5 приемов; детям старше 7 лет – по

Таблица 1

Клинко-анамнестическая характеристика целевой популяции ЧБД

Показатель	Целевая популяция (выборка)
Пол (мальчики/девочки)	21/16
Возраст, годы	6,2 ± 3,0
Инфекционный индекс	2,3 ± 0,6
Группы ЧБД:	
1 группа	22
2 группа	-
3 группа	15
4 группа	-
5 группа	-
Клинические типы истинно ЧБД:	
соматический тип	-
оториноларингологический тип	10
смешанный тип	27

600 мг на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее через 72 ч по 300 мг еще 5 приемов. Пациенты не принимали других лекарственных препаратов.

На основе разработанного в секторе биомедицинских и лекарственных технологий информационно-диагностического компьютерного программного комплекса «Файл пациента» [7] выполнялся анализ результатов исследования, который включал данные анамнеза у ЧБД, клинической симптоматики, оценки инфекционного индекса как отношения суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка, отнесение ребенка к одной из 5 групп ЧБД [1] и одному из 3-х основных клинических типов истинно ЧБД [1], а также данные электрофоретического и масс-спектрометрического методов исследования плазмы крови до приема и на фоне приема циклоферона для оценки его эффективности и безопасности с учетом сопутствующего лечения.

Выделение отдельных белков плазмы крови ЧБД производилось на основе префракционирования плазмы крови с использованием метода изоэлектрофокусировки с помощью MicroRotor Liquid-Phase IEF Cell (BioRad, Франция) и последующего двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (2D PAGE, BioRad, Франция). Относительную электрофоретическую подвижность (R_f) определяли как отношение подвижности вещества к подвижности зоны фореза ($R_f = u_1/u_f$), она пропорциональна скорости; за счет эффекта молекулярного сита подвижность белка пропорциональна соотношению его заряда к молекулярной массе белка (M_r), или, за счет влияния натрия додецилсульфата, приблизительно пропорциональна логарифму массы белка $\log(M) = c \cdot R_f + d$; для определения M_r белка его подвижность сравнивают с подвижностью белков с известной M_r . Получение масс-спектрограмм выделенных

белков и пептидных фрагментов белков выполняли на основе время-пролетной масс-спектрометрии с ионизацией лазерной десорбцией при содействии матрицы (MALDI-TOF-масс-спектрометрия). Приготовление образца (0,5 мкл образца пептида на точку размером 600 мкм и 1 мкл раствора чистого образца белка на точку размером 400 мкм) и нанесение его на AnchorChip™ выполнялось методом сухой капли с использованием 2 мкл раствора HCCA (для пептидов) и 0,5 мкл раствора 2,5-DHB (2,5-дигиброксibenзойная кислота, для белков).

Автоматизированный анализ MALDI-TOF-масс-спектрограммы с идентификацией специфических белков – биомаркеров развития гипотиреоза производился с помощью интегрированной системы компьютерных программ, включающих flexControl/BioTools 2.1.™/MASCOT™ (Bruker Daltonics, США). Идентификацию и анализ аминокислотной последовательности пептидов и белков проводили с помощью Mascot Search в интегрированных базах данных NCBI, SwissProt, MSDB («масс-фингерпринт»). Интенсивность каждого пептидного фрагмента и белка оценивалась на основе программы «PDQuest» (Bio-Rad, США). Вероятность обнаружения всех белков составила $p < 0,05$.

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 клиническом исследовании определялись следующие параметры описательной статистики: средняя (M), стандартная ошибка средней (SEM), t-критерий Стьюдента и U-критерий Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования обнаружено, что назначение циклоферона в соответствии с рекомендованными режимами лечения сопровождалось снижением частоты ОРЗ с 4,9 до 1,2 раза и уменьшением длительности обострения ОРЗ (в среднем с 7,2 дней до 4,3 дней), а также снижением частоты аллергии в 1-й группе ЧБД с 62,1% до 13,5%. В группе ЧБД со смешанным клиническим типом выявлено снижение уровня тревожности, количества отрицательных эмоций, нарушений сна, аппетита, симптомов двигательной расторможенности.

Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков плазмы крови ребенка 6 лет исследуемой группы в диапазоне 4–16 килодальтон (кДа) представлен на рисунке 1.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрического анализа пептидов и белков плазмы крови в утреннее время суток в исследуемой группе ЧБД выявил характерные различия в качественном составе и интенсивности белков-маркеров прогрессирования им-

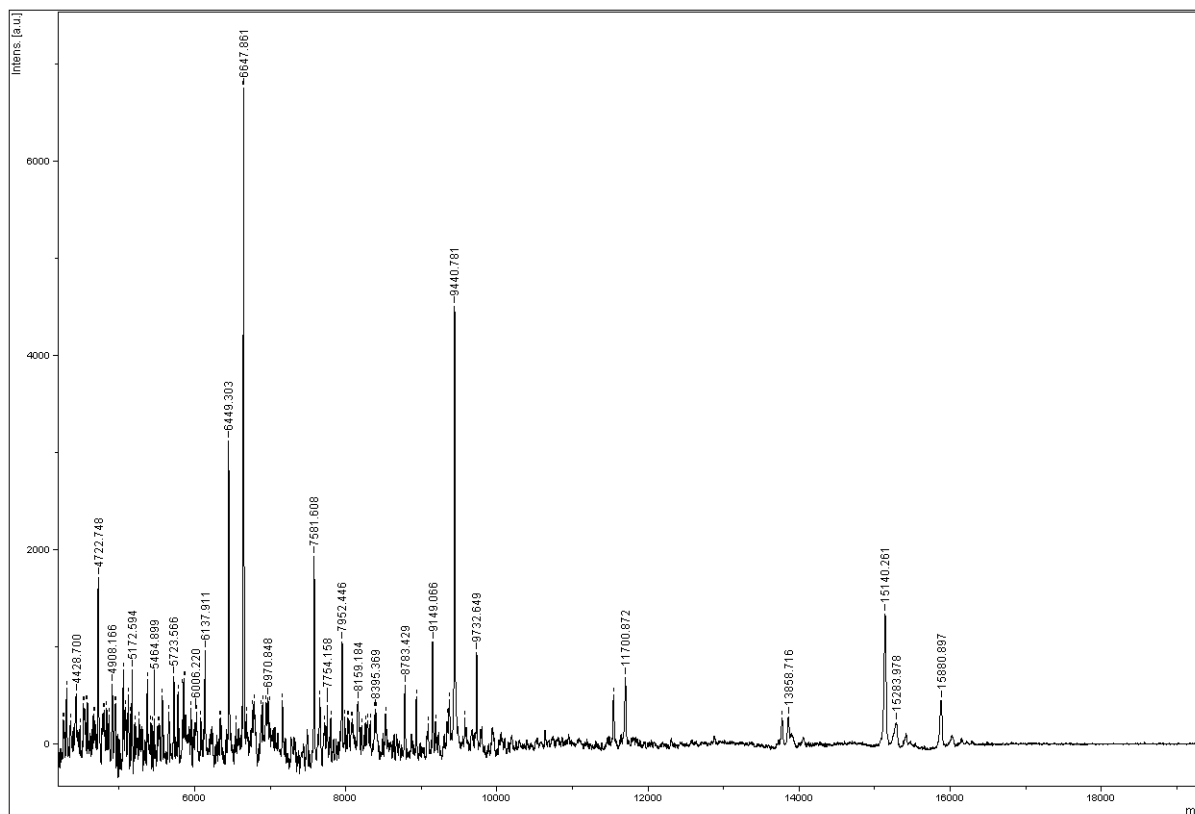


Рис. 1. Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков плазмы крови ребенка 6 лет исследуемой группы (диапазон $M_r = 4\text{--}16$ кДа).

Таблица 2

Протеомный профиль плазмы крови контрольной и исследуемой групп детей

Название белка / Mr (Da)	Контрольная группа (n = 12)	ЧБД (n = 37) M ± SEM	
		исходно	через месяц
Белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз / 28593	1,32 ± 0,03	1,22 ± 0,02 1) ***2) ***	1,27 ± 0,01 3) **4) **
Белок, регулирующий Rho-ГТФ-азную систему / 132525	0,29 ± 0,03	0,16 ± 0,02 1) ***2) ***	0,21 ± 0,03 3) *4) *
Aging-associated protein 2/41305	-	0,11 ± 0,02	0,05 ± 0,01 3) **4) **
Aging-associated protein 14b/28348	-	0,72 ± 0,2	0,54 ± 0,9 3) ****4) ***

Примечание. ` – недостоверные различия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

- 1) вероятность по t-критерию Стьюдента между группами пациентов контрольная/исследуемая до назначения лечения;
- 2) вероятность по U-критерию Уитни между группами пациентов контрольная/исследуемая до назначения лечения;
- 3) вероятность по t-критерию Стьюдента в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения;
- 4) вероятность по U-критерию Уитни в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения.

Таблица 3

Профиль белковых маркеров микроорганизмов в плазме крови контрольной и исследуемой групп детей

Название белка/ Mr (Da)	Контрольная группа (n = 12)	ЧБД (n = 37) M ± SEM	
		исходно	через месяц
L-фукулозофосфат альдолаза- Streptococcus pneumoniae / 24351	-	1,25 ± 0,02	0,14 ± 0,04 1) * 2) *
SpoB-связанный ГТФ-связывающий белок.- Mycoplasma capricolum / 48263	-	0,16 ± 0,02	0,07 ± 0,03 1) **2) **
Липопроtein D – Mycoplasma pulmonis / 37508	-	0,32 ± 0,01	0,2 ± 0,02 1) **2) **
UL130.– Human herpesvirus 5 / 24765	-	0,23 ± 0,03	-
ORF54.– Human herpesvirus 8 / 33167	-	0,18 ± 0,02	-
Белок B13N20.160 – Neurospora crassa / 14932	-	0,17 ± 0,04	0,12 ± 0,03 1) `2) `
Эндопептидаза- Cryptococcus neoformans / 44115	-	0,2 ± 0,08	0,21 ± 0,07 1) `2) `

Примечание. ` – недостоверные различия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

- 1) вероятность по t-критерию Стьюдента в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения;
- 2) вероятность по U-критерию Уитни в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения.

мунокомплексной патологии до назначения и на фоне приема циклоферона (табл. 2).

В условиях таксономического поиска в режиме поисковой системы Mascot Search в ряду вирусов, бактерий и грибов обнаружена динамика интенсивности структурных и функциональных белков микроорганизмов в плазме крови на фоне приема циклоферона (табл. 3).

Рассмотрим механизм действия циклоферона на основе полученных данных о молеку-

лярных эффектах на уровне протеома плазмы крови ЧБД.

Обнаруженное увеличение активности ключевых компонентов Rho-и Ras – сигнального пути (белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз, белок, регулирующий Rho-ГТФ-азную систему) в группе ЧБД на фоне назначения циклоферона может свидетельствовать об эффективной работе интерферона – γ , активирующего Rho-ГТФ-азную и Ras-систему, которые отвечают за противовирусное действие циклоферона.

Одновременно, вероятно, снижается уровень индуцибельной синтазы оксида азота, активирующейся в респираторном эпителии в условиях наличия вирусно-бактериальных ассоциаций, при уменьшении высвобождения лизофосфотидиевой кислоты из эпителиальных клеток, тромбоцитов и фибробластов с последующим снижением повреждения клеток бронхо-альвеолярного тракта. Активность циклоферона в отношении вирусно-бактериальных ассоциаций и грибковой инфекции отразилась в отсутствии через месяц исследования белков-маркеров вирусов (human herpesvirus 5, human herpesvirus 8), обнаруженных до приема циклоферона, при достоверном уменьшении в течение месяца интенсивности белков-маркеров бактериальной (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma capricolum*, *Mycoplasma pulmonis*) и грибковой инфекции (*Neurospora crassa*, *Cryptococcus neoformans*), выявленных у ЧБД до назначения лекарственного препарата.

Уменьшение интенсивности белка 2, связанного со старением, и параллельное увеличение интенсивности белка 14b, связанного со старением, в плазме крови ЧБД на фоне приема циклоферона может отражать реставрацию активности пероксисомальных мембранных переносчиков на уровне клеток иммунной системы и трахеобронхиального дерева, где экспрессия этих белков наибольшая у здоровых лиц.

Следовательно, циклоферон обладает биологическим эффектом в организме ЧБД: он подавляет репродукцию широкого спектра возбудителей ОРЗ и оказывает иммунокорригирующее действие, молекулярные основы которого связаны, в частности, с работой Rho- и Ras-сигнальных путей в клетках органов-мишеней.

Выводы

1. Показана динамика качественного состава и интенсивности молекулярных маркеров прогрессирования иммунокомплексной патологии в плазме крови ЧБД на фоне режимов лечения циклофероном, предполагавшая увеличение интенсивности компонентов Rho-и Ras – сигнальных путей при статистически значимом уменьшении интенсивности белков старения.

2. Чувствительными и специфичными параметрами для оценки эффективности разрабатываемых режимов лечения и профилактики иммунокомплексной патологии у ЧБД являются

показатели интенсивности белков Rho-и Ras – сигнальных путей в протеомном профиле крови.

3. Новые протеомные технологии исследования плазмы крови ЧБД на фоне приема иммуноотропных лекарственных средств позволяют достоверно оценить эффективность и безопасность применения препарата с учетом выявления перспективных мишеней для разработки новых средств для лекарственной профилактики иммунокомплексного состояния у данного контингента пациентов.

Список литературы

1. Часто болеющие дети / Под ред. М. Г. Романцова, Ф. И. Ершова. – М., 2006.
2. Самсыгина Г.А. // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 66–74.
3. Воеводин Д.А. // Журн. микробиол. – 2005. – № 2. – С. 89–92.
4. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций / Под ред. В.М. Тимченко, В.В. Левановича, И.Б. Михайлова. – СПб., 2004.
5. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: пособие для врачей / Под ред. М. Г. Романцова. – СПб., 2006.
6. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Под ред. Ф. И. Ершова, О. И. Киселева. – М., 2005.
7. Горшкова Ю. В., Трегубов А. В., Сарвилина И. В. // Биомедицина. – 2006. – № 3. – С. 121–122.

Summary

The aim of present study was an estimation of cycloferon efficiency on the base of plasma proteom profile in the group of often being ill children. In clinical study are included 37 often being ill children at age from 3 to 10 years, including, boys (21) and girls (16). The control group has formed 12 healthy children at age from 3 to 10 years. They were used recommended schemes of the introduction of cycloferon. On base of the computer complex "File of the patient" was executed analysis of results, which included data of anamnesis, symptoms, estimations of the infectious index, referring child to one of 5 groups of often being ill children and to one of 3d of main clinical types of often being ill children, data of electrophoresis and mass-spectrometry of the plasma before and after acceptance of cycloferon. It was shown that sensitive and specific parameters of estimation of efficiency during development of mode of treatment of immunopathology was factors of intensities of protein Rho-and Ras pathways in plasma proteom profile.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНАЛАПРИЛОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.В. Бекезин, Л.В. Козлова, В.А. Милягин, И.С. Козлова

Смоленская государственная медицинская академия

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особое место отводится нарушению функции эндотелия сосудистой стенки, что не только предшествует развитию патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, но и способствует их дальнейшей прогрессии [4–8; 11, 12]. Этот факт определяет отношение к эндотелиальной дисфункции (ЭД) как к самостоятельному объекту терапевтического воздействия. Имеются доказательства положительного влияния на функции эндотелия многих препаратов, применяемых в кардиологической практике [2, 8, 9].

При этом к препаратам, уменьшающим эндотелиальную дисфункцию, относятся и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в частности, эналаприл [8]. В связи с этим применение ИАПФ при лечении стабильной артериальной гипертензии (АГ) у детей с метаболическим синдромом (МС) является оправданным и с целью уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции [2, 3, 9].

Цель исследования – изучить эффективность медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции эналаприлом у детей и подростков с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 23 ребенка с метаболическим синдромом в возрасте 11–16 лет (табл. 1). У обследованных детей определяли антропометрические (масса тела (кг), длина тела (см), индекс массы тела (ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) (см)), гормональные (иммунореактивный инсулин (ИРИ ($\text{мкЕд}/\text{мл}$)) и лабораторные (гликемия натощак ($\text{ммоль}/\text{л}$), общий холестерин ($\text{ммоль}/\text{л}$), мочевая кислота ($\text{мкмоль}/\text{л}$), суточная протеинурия (мг)) параметры. Для определения иммунореактивного инсулина применялся иммуноферментный метод с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США). Инсулинорезистентность оценивалась по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии и малой модели гомеостаза с определением параметра НОМА-R, вычисляемого по формуле: $\text{УГН (уровень гликемии натощак, ммоль}/\text{л}) \times \text{УИН (уровень инсулина натощак, мкЕд}/\text{мл}) / 22,5$ [1]. При этом у всех обследованных детей индекс НОМА-R был более 4, что свидетельствовало об инсулинорезистентности.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей, включая уровень индекса

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика
обследованных детей

Параметры	Основная группа (n = 23)
Лабораторные данные ($M \pm m$):	
ИРИ базальный ($\text{мкЕд}/\text{мл}$):	$34,5 \pm 3,1$
НОМА-R	$7,4 \pm 0,07$
ОХ ($\text{ммоль}/\text{л}$)	$5,12 \pm 0,05$
Мочевая кислота ($\text{мкмоль}/\text{л}$)	$366 \pm 21,3$
Клинические данные:	
АГ всего, среди них:	8 (34,8%)
лабильная АГ (абс. %),	0 (0%)
стабильная АГ (абс. %)	8 (34,8%)
Сахарный диабет 2 типа (абс. %)	1 (4,3%)
Ожирение (абс. %):	
1 степень	3 (13,1%)
2 степень	7 (30,4%)
3 степень	13 (56,5%)
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) ($M \pm m$)	$33,4 \pm 1,21$
ОТ/ОБ ($M \pm m$)	$0,89 \pm 0,01$

НОМА-R, свидетельствовали о формировании у них метаболического синдрома (табл. 1).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с использованием холтеровского монитора «Кардиотехника – 4000 АД» (фирма ИНКАРТ, г. Санкт-Петербург).

Реовазографию конечностей (предплечье и голень) проводили с применением диагностического комплекса "Кардио" на базе ПЭВМ-586 (г. Тверь, 1993). Для этого синхронно регистрировали реовазограммы сонной, тиббиальной и лучевой артерий и определяли время запаздывания периферического пульса по отношению к центральному – время распространения пульсовой волны (ВРПВ, сек). Измерив расстояние между точками регистрации реовазограммы сонной и тиббиальной (L_2 , м), сонной и лучевой артерий (L_1 , м), рассчитывали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам мышечного типа (на участке сонная—лучевая (каротидно-радиальный сегмент (КРС)) и сонная-тибиальная (каротидно-тибиальный сегмент (КТС)) артерии) по формуле:

$$\text{СРПВ} = L_1 (L_2) / \text{ВРПВ},$$

где СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ВРПВ – время распространения

пульсовой волны; L – расстояние между точками регистрации центрального и периферического пульса.

На втором этапе для уточнения вклада в процесс сосудистого ремоделирования функциональной вазоконстрикции, то есть эндотелиальной дисфункции, у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой (ФН) в утренние часы до очередного приема эналаприла. При этом СРПВ оценивали до и после проведения физической нагрузки (30 приседаний за 1 минуту) с последующим расчетом процента изменения СРПВ ($\% \text{ СРПВ} = ((\text{СРПВ}_{\text{исх}} - \text{СРПВ}_{\text{фн}}) / \text{СРПВ}_{\text{исх}}) \cdot 100$) на КРС сосуда. Признаком ЭД считали уменьшение менее чем на 10% СРПВ на фоне физической нагрузки ($\% \text{ СРПВ}$), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации [3, 13]. При этом выделялись 2 типа патологической ответной реакции: недостаточная степень вазодилатации ($\pm 10\% \text{ СРПВ}$) и вазоконстрикция ($\% \text{ СРПВ}$ от -10% и менее).

Все обследованные дети и подростки с МС получали гипокалорийное питание с учетом индивидуальных характеристик (возраста и пола) и дозированные физические нагрузки (ЛФК). Медикаментозная терапия эналаприлом была проведена у 16 обследованных детей: у 8 детей с АГ (10–15 мг в сутки в течение 3 месяцев) и

8 детей с нормальным уровнем АД (2,5 мг в сутки в течение 1,5 месяцев). 7 детей медикаментозную терапию не получали.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Statgraphics Plus for Windows 98 и Excel 97 фирмы Microsoft с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам СМАД у 8 из 23 обследованных детей регистрировалась стабильная АГ. При этом исходно эндотелиальная дисфункция по результатам пробы с ФН была выявлена на КРС у 100% детей, а на КТС – у 87,5% детей (у 7 детей из 8) с АГ (рис. 1). Следует отметить, что вазоконстриктивный вариант ответа на ФН регистрировался у 7 детей на КРС и у 7 детей на КТС. Больные пациенты с МС, реагирующие вазоспазмом на ФН, исходно имеют нарушение регуляции сосудистого тонуса [4]. При этом можно предположить, что в случаях вазоспастической реакции сосудов мышечного типа, имеется подобная, индуцируемая нагрузкой, реакция и в других сосудах, в том числе, в коронарных артериях. Таким образом, использование высокочувствительных методов позволяет улучшить диагностику ЭД и оптимизировать лечение детей и подростков с кардиоваскулярным МС.

Таблица 2

Динамика СРПВ при проведении пробы с ФН по данным реовазографии у детей с АГ до и после лечения эналаприлом

Период исследования РВГ конечностей	Параметры РВГ (справа)					
	Предплечье (КРС)			Голень (КТС)		
	СРПВ _{исх.}	СРПВ _{фн}	% СРПВ	СРПВ _{исх.}	СРПВ _{фн}	% СРПВ
До лечения эналаприлом (n = 8)	6,94 ± 0,41	7,16 ± 0,50	14,61 ± 0,88	11,62 ± 0,71	11,94 ± 0,83	14,4 ± 1,21
После лечения эналаприлом (n = 8)	5,72 ± 0,39*	5,49 ± 0,41*	21,6 ± 0,79*	9,51 ± 0,68*	9,07 ± 0,83*	23,2 ± 1,12*

* Достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами до и после терапии эналаприлом

В дальнейшем, по результатам исследования было определено, что у детей с АГ в динамике (через 3 месяца после лечения эналаприлом) достоверно ($p < 0,05$) уменьшились показатели СРПВ на КР и КТ сегментах по сравнению с их исходными параметрами (табл. 2).

При этом регистрировались и достоверные различия между параметром $\% \text{ СРПВ}$ до и после терапии эналаприлом ($p < 0,05$) (табл. 2), что подтверждалось уменьшением количества детей с патологической (неадекватная вазодилатация или вазоконстрикция) ответной реакцией сосудов КРС на физическую нагрузку (с 8 до 2 человек). Соответственно, у детей с МС и АГ на фоне терапии эналаприлом отмечалось увеличение частоты регистрации с 12,5% до 75% нормального варианта ответа сосудов КТС на пробу

с ФН (рис. 1). Отмеченная в динамике нормализация эндотелийзависимой вазодилатации у детей с АГ наблюдалась на фоне снижения исходно высоких параметров АД.

Этот факт свидетельствовал об уменьшении у детей с АГ на фоне лечения ИАПФ (эналаприл) доли функциональной (обратимой) вазоконстрикции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, в генезе ремоделирования сосудов, что сопровождалось уменьшением жесткости сосудистой стенки (регистрировалось снижение средних показателей СРПВ в динамике (табл. 2). Таким образом, результаты нашего исследования подтверждали литературные данные о высоких органопротекторных свойствах эналаприла, как одного из представителей ИАПФ [2, 9, 10].

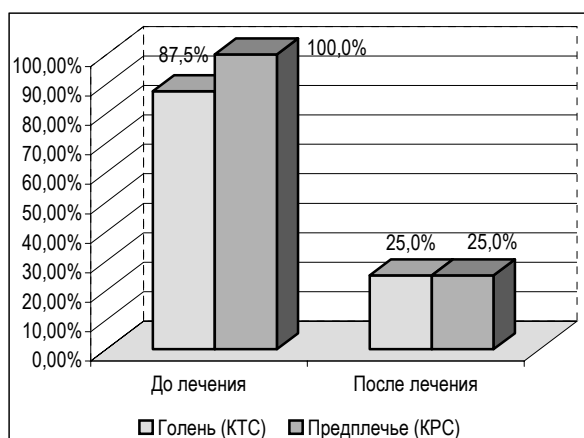


Рис 1. Динамика частоты встречаемости патологической ответной реакции сосудов на пробу с ФН у детей 2-й группы с АГ на фоне лечения эналаприлом

Одновременно с изучением жесткости сосудистой стенки на фоне терапии эналаприлом проводили исследование в динамике показателей суточной протеинурии у всех обследованных детей. Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение среднего уровня суточной протеинурии через 3 месяца терапии (до лечения: $72,4 \pm 3,4$ мг, после лечения: $18,7 \pm 1,4$ мг). При этом ни у одного больного с МС и АГ после лечения эналаприлом не регистрировалась патологическая суточная протеинурия, в то время как до начала лечения такая протеинурия была выявлена у 2-х из 8-ми детей. Эти результаты также свидетельствовали в пользу наличия выраженных органопротекторных свойств у эналаприла.

Учитывая выше сказанное, патогенетически оправданным является назначение ингибиторов АПФ не только для лечения АГ у детей с МС, но и на более ранних (до возникновения стабильной АГ) стадиях – для лечения эндотелиальной дисфункции и профилактики ремоделирования сосудистой стенки.

Показанием к назначению такой терапии могут стать более высокие значения жесткости сосудистой стенки (особенно при патологической пробе с ФН) в сочетании с микроальбуминурией (физиологической протеинурией) или лабильной артериальной гипертензией (рис. 2).

У детей с МС, имеющих нормальное АД по результатам СМАД и отсутствие белка в моче, показанием к назначению ИАПФ следует считать сочетание высоких СРПВ по сосудам КРС (более $M+2SD$ детей контрольной группы, то есть $> 6,61$ м/с) и патологического варианта реакции (вазоконстрикция) со стороны сосудов на ФН (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о наличии у таких детей и подростков стойкой эндотелиальной дисфункции, требующей, в том числе, и медикаментозной коррекции.

Согласно предложенному алгоритму (рис. 2) было проведено лечение эналаприлом 8 детей с МС, которые имели нормальное АД по результатам СМАД на фоне начальных признаков ремоделирования сосудов. Группу сравнения, не получавшую медикаментозную терапию, составили 7 детей с МС и нормальными параметрами АД, но имеющих повышенную жесткость сосудистой стенки. Продолжительность лечения эналаприлом составила 1,5 месяца в дозе 2,5 мг в сутки.

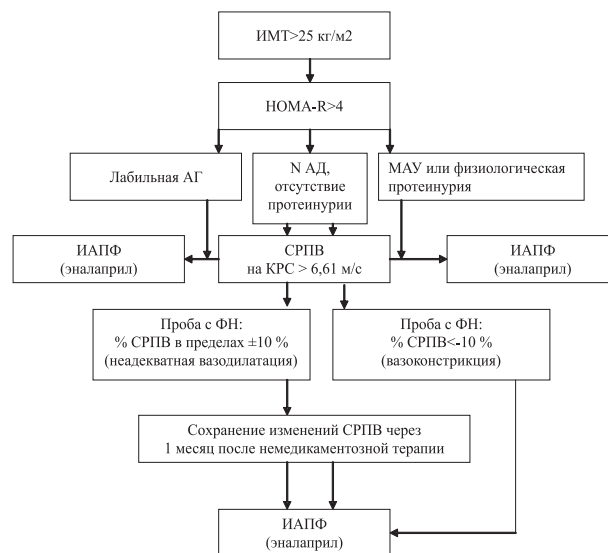


Рис. 2. Алгоритм назначения ИАПФ для коррекции ЭД и профилактики ремоделирования сосудов у детей с МС

При этом у детей, получивших курс эналаприла, отмечалось снижение СРПВ по сосудам КРС как в динамике, так и по сравнению с детьми, не получавшими медикаментозную терапию (табл. 3). На фоне терапии эналаприлом у 6 детей из 8 регистрировался адекватный вариант ответа на пробу с ФН на КРС. У остальных 2 детей патологический вариант ответа на ФН КРС в виде вазоконстрикции сменился на фоне лечения эналаприлом на неадекватную вазодилатацию. Полученные результаты свидетельствовали о положительном влиянии медикаментозной терапии ИАПФ у детей с МС и подтвержденной дисфункцией эндотелия, что сопровождалось уменьшением процессов ремоделирования сосудов за счет нормализации их эндотелиальной функции.

Заключение. Таким образом, эндотелиальная дисфункция, регистрируемая у детей с МС, является одним из самостоятельных факторов риска кардиоваскулярной патологии. Использование у детей с МС и АГ эналаприла приводило не только к нормализации уровня АД, но и нормализации эндотелийзависимой вазодилатации. Полученные положительные результаты при использовании предложенного алгоритма назначения ИАПФ в минимальных

Таблица 3

**Динамика СРПВ при проведении пробы
с физической нагрузкой по данным реовазографии у детей с МС до и после лечения**

Период исследования РВГ конечностей	Группы					
	Лечение эналаприлом (n = 8)			Немедикаментозная терапия (n = 7)		
	Параметры РВГ (предплечье)			Параметры РВГ (предплечье)		
	СРПВисх.	СРПВфн	% СРПВ	СРПВисх.	СРПВфн	% СРПВ
Исходные параметры	6,49 ± 0,39	6,41 ± 0,48	17,6 ± 0,91	6,41 ± 0,43	6,39 ± 0,51	18,4 ± 0,87
Параметры через 3 месяца	5,31 ± 0,32*	5,03 ± 0,31*	27,3 ± 0,85*	6,35 ± 0,35»	6,18 ± 0,39»	20,1 ± 0,84 «

* (p < 0,05) достоверность различий между параметрами до и после терапии

« (p < 0,05) достоверность различий между параметрами у детей обследованных групп

дозах у детей с МС позволяют рекомендовать медикаментозное лечение эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии, что является важным для профилактики процессов ремоделирования сосудов и снижения их роли в возникновении кардиоваскулярной патологии.

Список литературы

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 1. – С. 34–40.

2. Асмар Р. Обратимость структурных изменений на фоне приема ингибиторов АПФ – исследование COMPLIOR // Клиническое исследование лекарственных средств в России. – 2002. – № 1. – С. 18–21.

3. Воробьев С.В., Мишина Е.В., Сирицына Ю.В., Гусова З.Р., Егорова Н.А. Влияние квинаприла на эндотелиальную дисфункцию артерий и функциональное состояние калликреин-кининовой системы у больных артериальной гипертензией // Вестник ВолГМУ. – 2006. – № 1. – С. 41–44.

4. Демченко, Е.А., Вахрамеева, Н.В., Бутомо, М.И., Николаева, О.В., Шляхто, Е.В. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией // Вестник аритмологии. – 2006. – № 41. – С. 33–38.

5. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Колганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Сердечная недостаточность. – 2005. – Том 6. – № 1. – С. 16–18.

6. Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение (обзор) // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.

7. Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В. Атаманчук Н.М., Илюхина М.В. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда // Сердечная недостаточность. – 2003. – Том 4. – № 2. – С. 95–97.

8. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Русский медицинский журнал. – 2001. – Том 9. – № 2. – С. 88–90.

9. Amar J., Ruidavets A., Chamontin B., Drouet L., Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 381–387.

10. Dineen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 1413–1418.

11. Kidawa M., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z., Kaspizak J.D. Arterial disfunction in syndrome X: results and pulse wave propagation tests // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 422–426.

12. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels // Hypertension. – 1999. – Vol. 178. – P. 1047–1058.

13. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (2A). – P. 318–348.

Summary

In article 23 children with a metabolic syndrome (MS) in the age of 11–16 years for which endothelial dysfunction (ED) has been diagnosed are surveyed. It is proved, that application enalapril with the purpose of correction ED was effective both at children with an arterial hypertension, and without those. By results of research the algorithm of purpose enalapril for correction ED at children and teenagers with MS is offered.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

О. С. Кетлинская, Л. Г. Горячева

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

В настоящее время ведущими препаратами в терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) остаются интерфероны, и в первую очередь, препараты рекомбинантного интерферона альфа (IFN- α), который обладает широким спектром иммунологической активности [4, 5]. К сожалению, стабильные положительные результаты удается достичь не более чем у 20–25% больных ХВГС [1, 8]. У детей ХВГС обычно протекает с низкими показателями АЛТ и высокой репликативной активностью вируса, часть из них оказывается резистентной к интерферонотерапии, нередко возникают побочные явления [9].

В последнее время предложена новая стратегия лечения больных ХВГС, основанная на комбинированном применении IFN- α с другими противовирусными и иммуномодулирующими препаратами. Так, Рибавирин повышает эффективность лечения IFN- α до 50–70%, не усиливая его токсичность [7]. Предварительные результаты комбинированного применения в течение 6 месяцев интрона А и тимозина α_1 (задаксин) также свидетельствуют о том, что полный биохимический ответ наблюдается у 42% больных, при этом у 31% – инфицированных генотипами HCV 1a или 1b. Побочные эффекты при комбинированной терапии регистрируются менее чем в 10% случаев, то есть не чаще, чем при монотерапии IFN- α . Однако, эти препараты не разрешены для применения у детей.

Альтернативным подходом в лечении больных ХВГС является использование интерферонов [2, 3, 6], способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного IFN, обладающего рядом преимуществ перед препаратами экзогенного IFN. Одним из индукторов IFN является препарат Циклоферон. В литературе имеются данные об успешной терапии Циклоферона в комбинации с рофероном А у взрослых больных ХВГС [7, 11]. Однако, в педиатрии этот метод еще не нашел широкого применения, хотя препарат разрешен к использованию в детской практике.

В связи с этим нами было проведено многоцентровое открытое контролируемое исследование с использованием 2-х схем терапии: монотерапии – препаратом IFN- α Интералем и комбинированной – Интералем + Циклофероном, в том числе и у детей, не ответивших на монотерапию IFN- α и/или имеющих генотип 1.

Цель исследования – клинико-экономический анализ эффективности противовирусной терапии у детей, больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. Многоцентровое сравнительно-контролируемое исследование было проведено на 4-х клинических базах – НИИ детских инфекций г. Санкт-Петербург, ГДИБ г. Екатеринбург, ОИБ г. Новгород, ГДИБ г. Челябинск. В исследование были включены дети от 1,5 до 15 лет, больные ХВГС в фазе репликации (выявление РНК HCV) с длительностью заболевания ХВГС менее 6 лет, уровнем АЛТ, превышающим норму в 1,5–8 раз. У всех пациентов было получено согласие родителей на участие в исследовании. Всего в исследование было включено 40 детей, однако 5 детей были исключены на 1–2 месяце от начала терапии (двое ввиду отказа родителей и трое из-за несоблюдения условий выполнения протокола и перерыва в приеме препарата более 2 недель).

Полный курс терапии получили 35 детей, которые были разделены (с использованием метода «конвертов») на 2 группы: 1-ая (монотерапия Интералем) – 15 человек и 2-ая (комбинированная терапия: Интераль+Циклоферон) – 20 чел.

Монотерапия назначалась детям, имевшим не 1-й генотип, а детям с 1a и 1b генотипами – комбинированная терапия.

Интераль вводился в/м, 1 раз в сутки, 3 раза в неделю из расчета 3 млн МЕ/м² площади поверхности тела, но не более 3 млн МЕ. Длительность курса 12 месяцев. Циклоферон вводился per os 1 раз в сутки, 2 раза в неделю (вторник, четверг) из расчета 6–10 мг/кг массы тела: детям до 7 лет – 1 таб. (150 мг), от 7 до 12 лет – 2 таб. (300 мг), старше 12 лет – 3 таб. (450 мг). Длительность курса 12 мес.

Оценка эффективности проводилась через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения, а далее через 6 и 12 месяцев после завершения курса.

Количественный уровень РНК HCV определялся в ПЦР с использованием тест систем «АмплиСенс ВГС Монитор» ЦНИИ эпидемиологии (г. Москва).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Достоверность разли-

чий определялась по критерию t Стьюдента. В ряде случаев использовались также критерий Манн-Уитни и угловой критерий ф.

Результаты исследования. Под наблюдением находилось 35 детей, ХВГС в возрасте от 1 года до 15 лет. У детей, включенных в исследование, преобладали 1b и 3a генотипы, которые выявлялись, практически, с одинаковой частотой, лишь в группе самых маленьких пациентов намечалась тенденция к более частой регистрации HCV с генотипом 1b. Монотерапию

Интералем получали дети с 1a, 2a, 3a и смешанным генотипом (1-я группа), а комбинированную Интераль+Циклоферон – с 1b генотипом (2-я группа). Количество пациентов в группах: 18 и 17 пациентов. Однако в связи с отсутствием раннего вирусологического ответа (через 3 месяца от начала терапии) 3 детей из 1 группы были переведены во 2. Других препаратов в этот период больные не получали. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности болезни (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика детей, больных ХВГС, получавших различные схемы терапии

Группа больных	n	Мальчики N (%)	Девочки n (%)	Средний возраст (в годах)	Длительность болезни (в годах)
Интераль	15	7 (46,7 ± 12,9)	8 (53,3 ± 12,9)	8,8 ± 0,9	4,2 ± 0,8
Интераль+ЦФ	20	11 (55,0 ± 11,1)	9 (45,0 ± 11,1)	6,7 ± 0,8	3,7 ± 0,7
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Дети, больные ХВГС, включенные в исследование, имели очень скудную клиническую симптоматику. Периодические жалобы на боли в животе, плохой аппетит и утомляемость отмечались у трети пациентов (соответственно в 33,3% и 30%). Наиболее часто выявляемым симптомом была гепатомегалия, которая регистрировалась в 42,9% случаев (1-я группа – 46,6%; 2-я группа – 40,0%), однако увеличение печени более чем на 2,5 см ниже реберной дуги отмечалось лишь у 20% пациентов в каждой группе. Симптомы нарушения ЖКТ, а также гепатомегалии, во многом, были обусловлены наличием сопутствующих заболеваний (гастрита, гастродуоденита, ДЖВП), которые выявлялись в обеих группах в 20,0% случаев. Другая сопутствующая патология (частые респираторно-вирусные инфекции, онкологические заболевания, заболевания крови, ЦНС, ЛОР-органов) регистрировалась в

6,7–10,0% случаев, но все они были в стадии ремиссии. Больные обеих групп не отличались между собой и по степени активности патологического процесса в печени (уровню АЛТ, билирубина в сыворотке крови, показателям протеинограммы и протромбина). Существенной разницы между группами в частоте их выявления не установлено, хотя у пациентов 2-ой группы отсутствие патологии и регистрировалось в 2 раза чаще (20,0 ± 10,3%; 40,0 ± 11,1%). Признаков спленомегалии, портальной гипертензии, фиброза, цирроза не было ни у одного ребенка.

В ходе исследования каждые 3 месяца проводился контроль клинико-лабораторных показателей. Анализ уровня активности трансаминаз свидетельствовал о положительной их динамике и установлении биохимической ремиссии у большинства пациентов уже к 3 месяцу лечения (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня АЛТ и частоты биохимической ремиссии у детей, больных ХВГС, получавших различные схемы терапии

Сроки обследования	Уровень АЛТ (N до 50,0 ед/л)		Частота биохимической ремиссии (n /%)		Частота ускользания ремиссии (n /%)	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
До лечения	115,7 ± 3,5	107,0 ± 3,0	–	–	–	–
3 месяца терапии	65,2 ± 4,8	43,5 ± 3,4*	13 / 72,2 ± 10,6	12 / 70,6 ± 11,0	–	–
6 месяцев терапии	71,7 ± 5,2	41,5 ± 2,5*	10 / 66,7 ± 12,2	15 / 75,0 ± 9,7	3 / 20,0 ± 10,3	2 / 10,0 ± 6,7
9 месяцев терапии	59,7 ± 5,2	40,3 ± 2,1*	11 / 73,7 ± 11,4	17 / 85,0 ± 7,9	1 / 6,7 ± 6,4	2 / 10,0 ± 6,7
После окончания лечения	49,5 ± 4,3	45,4 ± 3,1	13 / 86,7 ± 8,8	17 / 85,0 ± 7,9	–	2 / 10,0 ± 6,7
Ч/з 6 мес. после лечен.	34,1 ± 3,8	37,8 ± 4,2	15 / 100,0	18 / 90,0 ± 6,7	–	1 / 5,0 ± 4,9
Ч/з 12 мес. после лечен.		39,6 ± 3,7	14 / 93,3 ± 6,4	18 / 90,0 ± 6,7	1 / 6,7 ± 6,4	2 / 10,0 ± 6,7

* Статистически достоверные различия (p<0,05) в показателях 1-ой и 2-ой группы

Как видно из таблицы 2, в каждые последующие 3 месяца ремиссия устанавливалась еще у 5–10% больных. Однако и частота ее ускользания также была близка к этим цифрам.

Таким образом, после завершения курса терапии, частота биохимической ремиссии составила 86,7% и 85,0%. Она не снизилась через год после окончания противовирусной терапии, а напротив, повысилась до 93,3–90,0%. У детей, получавших комбинированную терапию, снижение активности ферментов было интенсивнее, чем при монотерапии Интералем, о чем свидетельствовала разница в показателях уровня АЛТ, которая исчезала после 9 месяца от начала лечения (табл. 2).

Динамика клинических симптомов и других лабораторных показателей на фоне проводимой терапии не была столь демонстративна, поскольку, как уже отмечалось, изначально клиническая картина ХГС была скудной, малосимптомной. Нам удалось выявить существенную разницу лишь в частоте диффузных изменений паренхимы печени при УЗИ и в показателях общего белка сыворотки крови до и после лечения в обеих группах. Число детей с выраженным диффузным поражением ткани печени уменьшилось в 4 раза и при моно-, и при комбинированной терапии. Ни у одного ребенка после лечения не выявлено увеличения печени более 2,5 см ниже реберной дуги, а у 31 из 35 детей печень достигла нормальных размеров. Изменений показателей клинического анализа крови, ее формулы нами не установлено. Однако, регулярно проводимый контроль этих параметров позволил выявить в ходе противовирусной терапии развитие у 6 больных анемии (НВ ниже 100г/л), у 10 – лейкопении (ниже $4,0 \cdot 10^9$ /л), у 3 – тромбоцитопении (ниже $180 \cdot 10^9$ /л). Это были дети, у которых изначально данные показатели не отличались от нормы и их снижение не было связано с наложением вирусной инфекции. Более выраженная тенденция к цитопении отмечена у пациентов 1 группы. Безусловно, изменение этих показателей относится к побочным эффектам используемых препаратов, в частности Интераля. Комбинация его с Циклофероном уменьшает его негативное действие. Изменений показателей билирубина, протромбина, патоло-

гии в анализах мочи установлено не было ни у одного ребенка.

Наиболее значимым в оценке эффективности терапии является вирусологический ответ. Ранний вирусологический ответ – исчезновение РНК HCV или снижение вирусной нагрузки на 2 lg через 3 мес. от начала лечения, поздний – через 6 мес. от начала лечения. Прекращение вирусной репликации, подтверждаемое исчезновением РНК HCV из крови, свидетельствует о вирусологической ремиссии, а ее сочетание с биохимической – о полной ремиссии. Целью любого лечения является установленное не только полной ремиссии, но длительной и стабильной (сохранение полной ремиссии в течение 6, 12 и более месяцев после завершения курса). Оценивая результаты нашего исследования, можно сказать, что у тех больных, у которых была достигнута вирусологическая ремиссия, она всегда была полной. Известно, что больные с 3а генотипом легче поддаются лечению IFN- α . Подтверждением этому явилось то, что в 1-ой группе частота раннего вирусологического ответа была существенно выше, чем во 2-ой группе. Также отчетлива тенденция к более высокой эффективности сразу после завершения курса – $66,7 \pm 11,1$, против $50,0 \pm 11,2\%$ (табл. 3). Монотерапия препаратом Интераль у детей более раннего возраста оказалась эффективнее, чем ранее полученные результаты при лечении детей старшего возраста, больных ХВГС ($66,7 \pm 11,1\%$ против $48,5 \pm 8,7\%$). Однако спустя 6 месяцев после курса терапии все же отмечались случаи ускользания ремиссии. Они были установлены у 2 пациентов в каждой группе, но в этот период у 2 пациентов 2 группы прекратилась репликация вируса, и частота полной ремиссии осталась прежней (табл. 3). В результате этого показатели длительной ремиссии в обеих группах были практически неотличимы (55,5% и 50,0%).

Это указывает на то, что использование комбинации Интераля с Циклофероном значительно повышает эффективность лечения у больных с 1b генотипом. Ранее в нашей клинике у детей с 1b генотипом уже был использован препарат Интераль в качестве монотерапии. Исследования

Таблица 3

Частота установления полной ремиссии в группах детей, больных ХВГС, с различными схемами терапии

Группа	Частота полной ремиссии (%) через:			Ускользание ремиссии в период лечения (n)	Ч/з 6 мес. после оконч. курса	Ускольз. ремиссии после курса (n)
	3 мес. лечения	6 мес. Лечение	12 мес. лечения			
1	$55,5 \pm 11,7$	$61,1 \pm 11,5$	$66,7 \pm 11,1$	-	$55,5 \pm 11,7$	2
2	$17,6 \pm 9,2^*$	$40,0 \pm 11,0$	$50,0 \pm 11,2$	1	$50,0 \pm 11,2$	2

* Существенные различия ($p < 0,05$) в показателях 1-ой и 2-ой группы

Таблица 4

Эффективность различных схем терапии при лечении больных ХВГС с 1b генотипом

Схема терапии	Число обследованных	Возраст (в годах)	Частота полной ремиссии после курса (n / %)
Интераль	15	4–14	4 / 26,7 ± 11,4
Интераль	7	10–17	2 / 28,6 ± 17,7
Интераль+ЦФ	17	2–15	9 / 52,9 ± 12,1

2000–2004гг. включали подростков от 10 до 17 лет, а также детей от 4 до 12 лет. Однако эффективность этой схемы в обеих этих группах была почти в 2 раза ниже результатов, полученных при комбинированной схеме (табл. 4).

Следует также отметить, что из 3-х детей с 3a генотипом, переведенных во 2-ю группу в

связи с неэффективностью Интераля, у 1-го ребенка удалось добиться ремиссии уже к 6 месяцу лечения (через 3 месяца после подключения Циклоферона). Это свидетельствует о том, что применение комбинированной схемы терапии у детей с 3a генотипом может повысить ее эффективность до 80,0% и более.

Таблица 5

Исходный уровень вирусной нагрузки у детей, больных ХВГС

Исходный уровень виремии (копий в 1мл)	Число обследованных больных (n / %)	Из них в:	
		1-ой группе (n / %)	2-ой группе (n / %)
Менее 100000	8 / 22,9 ± 7,1	4 / 26,7 ± 11,4	4 / 20,0 ± 8,9
100000–500000	7 / 20,0 ± 6,8	2 / 13,3 ± 8,8	5 / 25,0 ± 9,7
500000–1 000000	6 / 17,1 ± 6,4	3 / 20,0 ± 10,3	3 / 15,0 ± 7,9
Более 1 000000	14 / 40,0 ± 8,1	6 / 40,0 ± 12,6	8 / 40,0 ± 11,1
Всего	35 / 100,0	15 / 100,0	20 / 100,0

Изучение исходного уровня вирусной нагрузки у детей, больных ХВГС, показало, что высокие уровни виремии (более 1 млн копий в мл) отмечались с одной и той же частотой и в 1-ой, и во 2-ой группе – в 40% случаев (табл. 5). Это указывает на отсутствие связи между уровнем вирусной нагрузки и генотипом вируса. Не установлено нами и корреляции между уровнем виремии и длительностью болезни. Количество вируса более 1млн копий в мл регистрировалось у 50% больных с длительностью заболевания до 3-х лет и лишь в 20% у детей, болеющих 6 и более лет.

Следует отметить, что положительный эффект и значительное снижение уровня вирусной нагрузки нами выявлялось достаточно часто и у больных с высоким уровнем виремии. Так, из 22 детей, достигших полной ремиссии, у 10 (45,5%) уровень виремии был более 1 млн копий в мл. Однако из 13 детей без эффекта от лечения только у 6 уровень виремии значительно снизился. Причем, при использовании комбинированной терапии это снижение было более выраженным. В остальных 7 случаях вирусная нагрузка вернулась к исходному уровню, сохраняясь выше 1млн копий в мл у 4 детей.

Проведенный анализ полученных данных также позволил нам выявить у больных ХВГС достаточно высокую обратную зависимость между частотой установления полной ремиссии

и длительностью болезни ($r = -0,65$). Чем меньше была длительность болезни, тем быстрее наступал вирусологический ответ (рис. 1).

В нашем исследовании начало курса лечения как при монотерапии препаратом Интералем, так и при его комбинации с Циклофероном практически всегда сопровождалось развитием побочных эффектов легкой и средней степени выраженности, которые были обусловлены в основном приемом Интераля. Присоединение к нему второго лекарственного препарата несколько не повышало их частоту. У 31 из

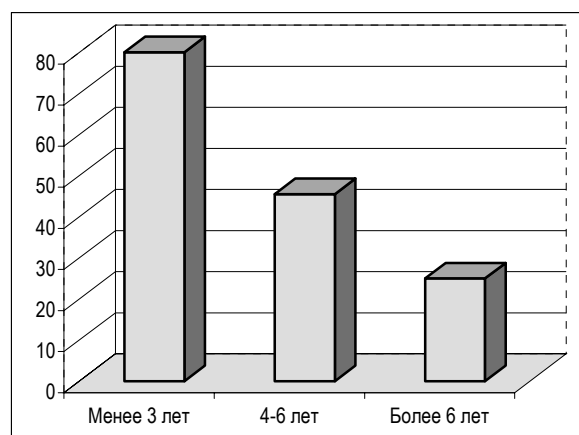


Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии у детей с ХВГС в зависимости от длительности болезни.

35 детей (88,6%) на введение Интерала регистрировался гриппоподобный синдром. Как правило, этот синдром купировался приемом парацетамола и прекращался на 2–3 неделе от начала лечения. Лишь у 1-го пациента была зарегистрирована длительная лихорадка (более 1 месяца). При комбинированной терапии, которую с самого начала получало 17 детей, существенно чаще, чем при монотерапии (35,2% против 5,6%), регистрировался субфебрилитет. У 2-х детей отмечено снижение массы тела на 1,5 и 2 кг, возникшие ближе к концу курса лечения. Им была проведена коррекция питания смесью «Нутридринк». Миелосупрессия в виде умеренной цитопении в периферической крови выявлена у 8 детей (22,9%), миалгии, артралгии у 7 (14,3%), но они не потребовали отмены препаратов или коррекции лечения, в том числе и у детей раннего возраста, начиная с 1 года жизни. Других побочных реакций, а также обострений гепатита с нарушением билирубинового обмена или значительным ростом трансаминаз в сравнении с исходными показателями, а также обострений сопутствующих заболеваний, ни у одного ребенка не было зарегистрировано. Присоединение Циклоферона, напротив, снижало их частоту и повышало устойчивость к вирусным инфекциям. Так, из 35 детей, включенных в исследование, лишь 13 перенесли легкие ОРВИ с кратковременным субфебрилитетом, тогда как в предшествующий год простудные заболевания с высокой гипертермией регистрировались у 29 детей. Таким образом, несмотря на наличие побочных эффектов, ни у кого из 35 детей, включенных в исследование, оно не было прервано, даже временно.

В связи с тем, что добавление Циклоферона в схему терапии детей, больных ХВГС с 1в генотипом значительно повышает терапевтическую эффективность, мы провели фармакоэкономическое исследование для определения экономической целесообразности его применения.

Стоимость курса противовирусной терапии представлена на таблице 6. По данным исследования (табл. 1) средний возраст детей, получавших в комбинированной терапии Циклоферон, составил $6,7 \pm 0,8$ лет. В связи с этим, суточная доза Циклоферона, в соответствии с рекомендациями производителей, соответствовала 150 мг.

Анализируя данные таблицы 7, можно сделать вывод о том, что добавление Циклоферона в схему терапии ХВГС у детей, увеличивает ее стоимость на 665,3 рублей. В таблице 4 приведены данные по анализу затраты-эффективность.

Наименьшие значения отношения затраты/эффективность рассматривались как наилучший показатель фармакоэкономической эффективности. По результатам проведенного исследования, комбинированная схема (Интераль+Циклоферон) терапии у детей, больных ХВГС с генотипом 1в и 3а является не только терапевтически эффективными, но и экономически обоснованными.

Заключение. Использование монотерапии Интералем и комбинированной терапии (Интераль+Циклоферон) у детей, больных ХВГС, выявило высокую их эффективность. Устойчивый вирусологический ответ и длительная ремиссия в сравниваемых группах регистрировались, практически, с одинаковой частотой – в $55,5 \pm 11,7\%$ и $50,0 \pm 11,2\%$ случаев. Использование монотерапии Интералем вполне оправдано только в ле-

Таблица 6

Стоимость лекарственных препаратов, используемых в исследовании

Препарат	Суточная доза на одного больного	Стоимость единицы лекарственного вещества*, рублей	Стоимость лекарственного вещества на курс терапии, рублей
Циклоферон*, 150 мг	150 мг	6,93	665,3
Интераль**, 3 млн МЕ	3 млн МЕ	187 рублей	26928

* стоимость указана по данным ЗАО Протек на 11.08.06 (www.protek.ru)

** стоимость указана по данным производителей

Таблица 7

Фармакоэкономический анализ применения Циклоферона в комбинированной терапии ХВГС у детей

Параметр	Группы пациентов	
	Интераль	Интераль+Циклоферон
Средняя стоимость в расчете на 1 пациента, рублей	26928	27593,3
Частота полной ремиссии у больных ХВГС с 1b генотипом, %	28,7	52,9
Частота полной ремиссии у больных ХВГС с 3a генотипом, %	71,4	80
Анализ затраты/эффективность у больных ХВГС с 1b генотипом	796,7	521,6
Анализ затраты/эффективность у больных ХВГС с 3a генотипом	377,15	344,9

чении больных ХВГС с не 1b генотипом вируса. Применение комбинированной схемы терапии у больных ХВГС с 1b генотипом вируса повышает частоту полной ремиссии в 2 раза – с 26,7–28,7% до 52,9%, а у больных с 3a генотипом лишь с 71,4% до 80,0%. Однако, применение препарата Циклоферон в комбинированной терапии является экономически обоснованным при обоих генотипах HCV. Наиболее высокая частота полной и длительной ремиссии (до 80,0%) регистрировалась у больных с течением ХВГС менее 3 лет. При проведении противовирусной терапии были выявлены побочные реакции, развитие которых было связано с приемом Интерала, но степень их выраженности не потребовала отмены препаратов. Препараты Интераль и Циклоферон могут быть использованы в терапии детей раннего возраста, начиная с 1 года жизни.

Список литературы

1. Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие. – Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 1999. – № 2 (6). – С. 3–10.
2. Волчек И.В. Индивидуальный подбор препаратов для лечения гепатита С / И.В. Волчек, Т.В. Сологуб, Л.А. Белозерова. – Гепатит С (Российский консенсус). – 2000. – С. 22–23.
3. Горячева Л.Г. Вирусный гепатит С у детей и возможности его лечения // «Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова» – 2003. – № 1–2. – С. 174–178.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 21 с.
5. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарств / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 356 с.
6. Кузнецов В.П. Интерферон как средство иммуномодуляции. – Иммунология. – 1987. – № 4 – С. 30–34.
7. Радченко В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов / В.Г. Радченко, В.В. Стельмах, В.К. Козлов. – СПб, 2004. – 165 с /
8. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 1998. – № 1 (2) – С. 3–8.
9. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чердынченко // М.: Новая волна. – 2003. – 431 с.
10. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г.Г. Онищенко // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
11. Alexander G., Walsh K. Chronic viral hepatitis // Int. J. Clin. Pract. – 2000. – Vol. 54 (7). – P. 450–456.

Summary

The article presents results of a multicenter open study with use of 2 schemes of therapy: monotherapy with IFN α (Interal) and combined therapy with Interal & Cycloferon. Application of the combined therapy for patients with 1b a genotype of a HCV raises frequency of full remission in 2 times – from 26,7–28,7% up to 52,9%, and at patients with 3a genotype of HCV only from 71,4% up to 80,0%. Application of Cycloferon in the combined therapy is economically proved at both genotypes HCV.

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА НА РЕАКТИВНОСТЬ СОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ

У.Ю. Руженцова

Медицинский Университет, г. Эссен, Германия

Нижегородская государственная медицинская академия Больница № 25, г. Нижний Новгород

Системная склеродермия (ССК) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов, в основе патогенеза которого лежит активация эндотелиальных клеток, фибробластов и иммунной системы [10].

В исследованиях *in vitro* выявлено, что компоненты базальной мембраны сосудов – ламинин и коллаген 4 типа вызывают пролиферацию Т-лимфоцитов при ССК. Это свидетельствует о том, что базальная мембрана сосудов может служить мишенью клеточных иммунных реакций [4].

Известно, что у взрослых больных ССК уровень INF- γ снижен и степень его снижения не зависит от активности заболевания [11]. Наиболее

низкий показатель выявлен при висцерализации процесса и продолжительности заболевания свыше 7 лет. Дефицит INF- γ свидетельствует о T₂-хелперном пути развития иммунного ответа при ССК и требует назначения заместительной терапии в виде индукторов INF- γ [9].

Нарушения микроциркуляции, развивающиеся на ранних стадиях болезни и предшествующие фиброзным изменениям кожи и внутренних органов, патогенетически связаны с эндотелиальной дисфункцией, в формировании которой принимают участие и провоспалительные цитокины (IL-2, IL-6, TNF- α). Провоспалительные цитокины привлекают лейкоциты к эндотелию, изменяя его гемостатические свойства, что, в конечном итоге, способствует формированию протромботического статуса, индуцированию ос-

трофазных реакций, и, как следствие, возникновению локальной вазоконстрикции. При микроскопическом исследовании кожи, особенно ее нижнего слоя – дермы, выявляется повышенное содержание Т-лимфоцитов, моноцитов, плазматических и тучных клеток [4, 11].

Патогенетические процессы при ССК имеют свои особенности у детей. Результаты исследования рабочей группы Woo P. et al. показали, что уровни эндотелина-1, IL-2 и рецепторов IL-2 находились в пределах нормативных значений, а содержание IL-6, TNF- α и INF- γ зависели от активности патологического процесса [13, 14].

На основании вышеописанного, мы выдвигаем гипотезу, что циклоферон, как синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона, оказывает влияние на эндотелиальную дисфункцию, тем самым улучшая периферическую микроциркуляцию дистальных фаланг пальцев кистей у детей с ССК.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между изменениями капилляроскопической картины микроциркуляторного русла кожи дистальных фаланг пальцев кистей от уровня интелейкина-6, фактора некроза опухоли и интерферона-гамма и оценить влияние циклоферона на эндотелиальную дисфункцию при системной склеродермии у детей.

Материалы и методы исследования. Исследование открытое, рандомизированное, плацебоконтролируемое и выполнено согласно критериям Хельсинской декларации по этике. В исследование включены 12 детей, больных ССК (11 девочек и 1 мальчик) в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст $12 \pm 1,4$ лет), находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в отделении нефрологии клиники внутренних болезней, педиатрической клиники Медицинского университета г. Эссена (Германия), больницы 25 г. Нижнего Новгорода (Россия) в период с 2003 по 2006 гг., 6 больных ССК, со-

ставляющих группу сравнения и получающих базисную терапию, и 12 практически здоровых, сопоставимых по возрасту и полу. Длительность заболевания в основной группе составляла $1,2 \pm 0,2$ лет. Критериями исключения служили больные ССК, получающие терапию ингибиторами фосфодиэстеразы, с дисфункцией щитовидной железы, хроническими обструктивными заболеваниями легких, инфекциями.

При постановке диагноза ювенильной ССК основывались на критерии, рекомендованные Американской ассоциацией ревматологов [10]. Лимитированная форма ССК регистрировалась у 82,4% больных, диффузная форма – у 17,6% больных. Синдром Рейно выявлен у 91,2% обследуемых, поражение опорно-двигательного аппарата выявлено – 15,6%, сердца – у 32,4%, легочная гипертензия – у 22,3%, пищевода – у 31,7%. Реже было диагностировано поражение почек – у 12,2% больных, периферическая нейропатия – у 4,5%.

Для диагностики микроциркуляторных нарушений и оценки изменений кровотока дистальных фаланг пальцев рук мы использовали лазерную доплерографию с применением аппарата (moor LDI V. 3.0, Axminster, Devon, UK), в основе работы которого лежит принцип изменения скорости движущегося объекта (эритроцита) путем определения доплеровского изменения частоты зондирующего гелио-неонового лазера длиной волны 632,8 нм. (рис. 1).

За единицу перфузии принимали величину потока эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани (PU). Перфузию дистальных фаланг пальцев кистей измеряли до лечения и на 3 месяце введения циклоферона. Данный метод обследования рекомендован для диагностики расстройств микроциркуляции у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и отличается высокой производительностью результатов в стандартных условиях

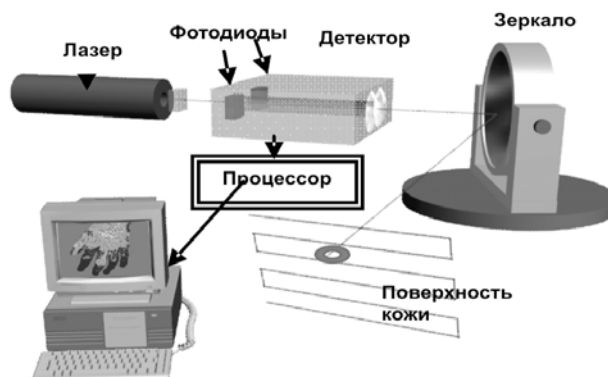


Рис. 1. Принцип работы лазерного сканнера

Таблица 1

Показатели провоспалительных цитокинов
в группе больных ССК в сравнении с практически здоровыми

Параметры	Группа больных ССК (n = 12) (M ± m)	Контрольная группа (n = 12) (M ± m)	P
IL-6 (pg/ml)	61,3 ± 3,1 ***	32,2 ± 1,2	< 0,0001
TNF-α (pg/ml)	30,2 ± 1,8***	3,03 ± 1,13	< 0,0001
INF-γ (pg/ml)	12,2 ± 0,9***	18,1 ± 1,2	0,0002

(0,08 ± 0,04%) [12]. С целью оптимизации получаемых результатов измерение базального кровотока осуществлялось у больного в положении лежа на спине после 30-минутной фазы относительного покоя. Все измерения проводились в едином тепловом режиме помещения (22 ± 1°C), в одно и то же время суток, исключался прием спазмолитиков и вазоактивных препаратов.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла использовали пробу с 1% раствором ацетилхолина (ACh – эндотелий зависимая вазодилатация) и 0,01% раствором нитропруссид натрия (NaNP – эндотелий-независимая вазодилатация), вводимыми методом ионофореза [2].

Содержание IL-6, TNF-α и INF-γ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием реагентов ELISA (Roche Diagnostics, Basel, Швейцария), результаты выражали в пкг/мл.

Циклоферон («Полисан», Россия) вводили внутримышечно 2 мл 12,5% раствора 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8 дни из расчета 6 мг/кг массы тела [1]. Повторные курсы проводились через 2 недели в течение 3 месяцев. Все больные получали общепринятую терапию, а также терапию по поводу сосудистого синдрома, включающего прием вазодилататоров и дезагрегантов. На момент назначения циклоферона 8 пациентов получали базисные препараты, в том числе азатиоприн – 2 человека, метотрексат – 2, сульфасалазин – 3, плаквенил – 4, купренил – 1, 8 больных принимали преднизолон.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы GraphPad Prism V. 5 (USA) параметрическими методами. Определялись величина средней (M) и стандартное отклонение (± SD) различий между группами. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Для сравнения динамики показателей перфузии использовали тест ANOVA с факторами время и медикамент. С целью определения связи между изучаемыми параметрами использовался коэффициент корреляции и метод множественной регрессии.

Результаты исследования. При определении концентрации провоспалительных цито-

кинов (IL-6, TNF-α, INF-γ) у детей с ССК отмечалось статистически достоверное повышение данных показателей в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

В ходе исследования мы установили взаимосвязь между базальным кровотоком кожи и уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при ССК (рис. 2).

Наличие достоверных корреляционных взаимоотношений между показателями периферической перфузии и провоспалительными цитокинами (IL-6: $r = -0,86$, $p < 0,0001$; TNF-α: $r = -0,89$, $p < 0,0001$; INF-γ: $r = 0,73$, $p < 0,0001$) позволяет говорить о системности нарушений микроциркуляции в организме и обосновывает необходимость использования терапии индукторами интерферона.

Проведенное исследование показало, что терапия циклофероном оказывает положительное влияние на субъективные и объективные признаки воспалительных изменений при ССК. Так, исходные показатели перфузии дистальных фаланг пальцев кисти составляли 89 ± 8 PU, а к концу 3 месяца лечения регистрировалось достоверное увеличение перфузии до 238 ± 12 PU ($p = 0,0003$) (рис. 3).

Из 5 больных группы сравнения, получавших только традиционную терапию, у 3 пациентов были выражены признаки прогрессирования процесса (венчик периферического роста, увеличение плотности пораженных участков, субъективные ощущения).

Противовоспалительное действие циклоферона подтверждается данными лабораторных исследований. Через 3 месяца после начала терапии выявлено достоверное снижение содержания IL-6 и TNF-α в сравнении с группой сравнения (IL-6: $43 \pm 1,2$ pg/ml, $p = 0,03$; TNF-α: $19,2 \pm 1,9$ pg/ml, $p = 0,002$). По всей вероятности, при отсутствии противовоспалительного лечения у детей с ССК происходит активация цитокиновой системы, и, следовательно, избыточное содержание цитокинов или их чрезмерный выброс в циркуляцию могут стать дополнительными факторами прогрессирования заболевания и оказывать прямое повреждающее действие на клетки.

В ходе исследования выявлена также коррекция эндотелиальной дисфункции на

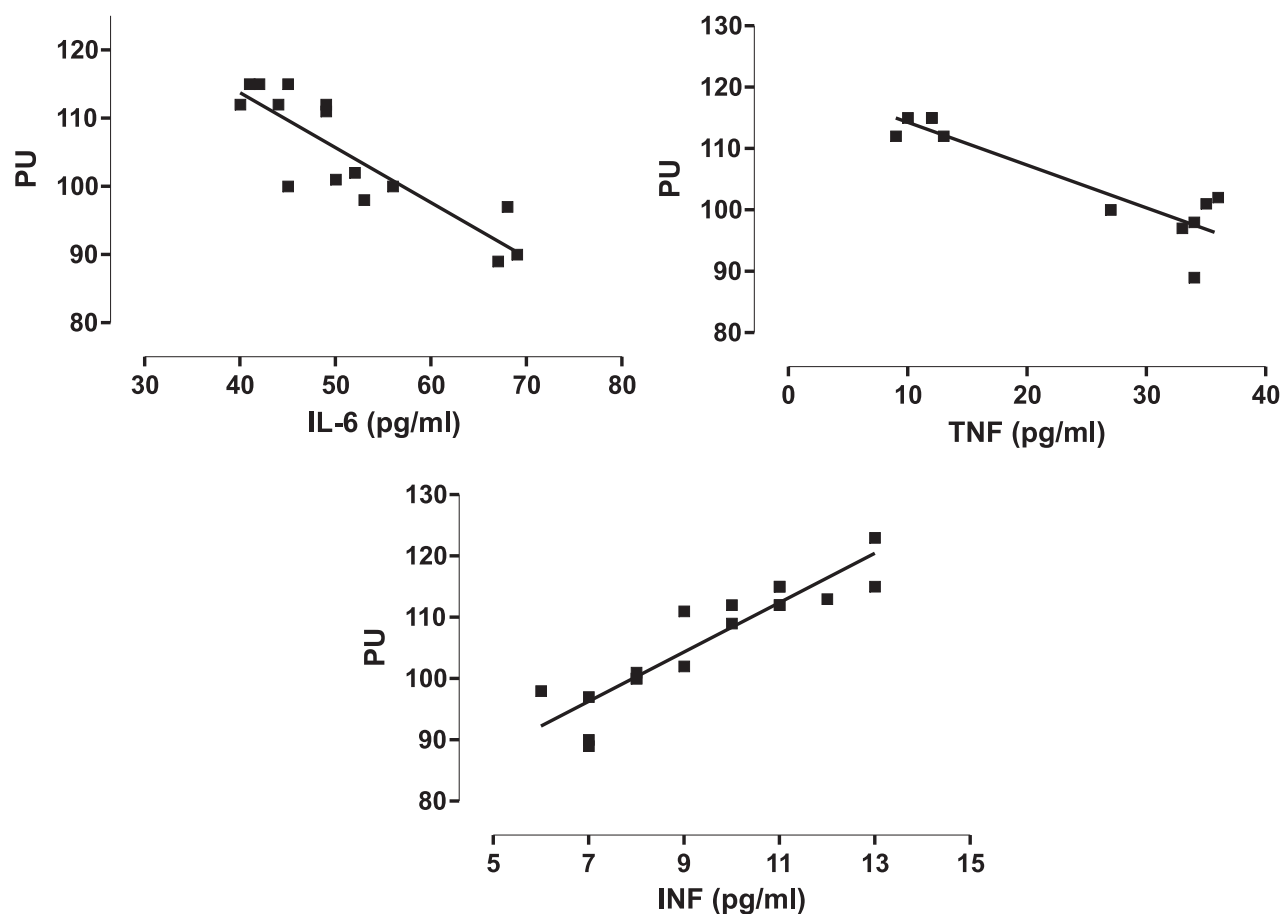


Рис. 2. Взаимосвязь показателей базального кровотока кожи и уровнями провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , INF- γ

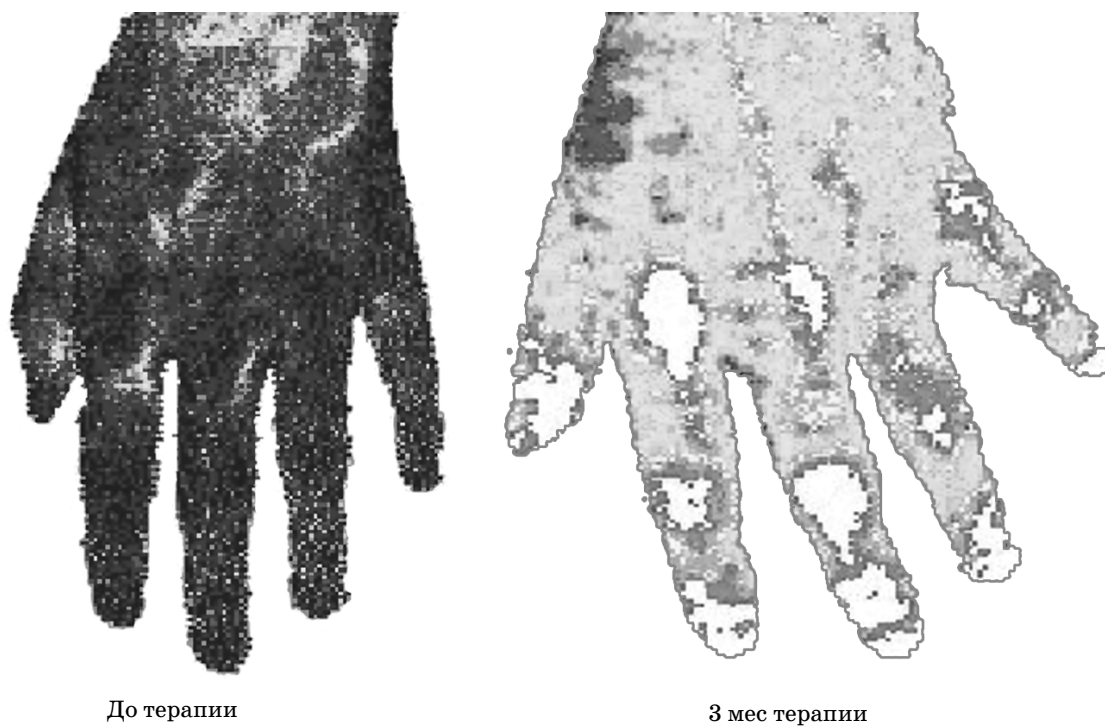


Рис. 3. Динамика показателей микроциркуляции до начала лечения и на 3 месяце терапии циклофероном

фоне приема циклоферона при ССК. Так, исходно, выявлено снижение реактивности периферических микрососудов кожи в пробе с АСН и NaNP, которое проявилось более медленным развитием вазодилаторной реакции, уменьшением ее продолжительности и

снижением амплитуды, тогда как через 3 месяца лечения циклофером регистрировалось статистически достоверное повышение времени и амплитуды периферической вазодилатации в ответ на аппликацию АСН и NaNP (рис. 4, 5).

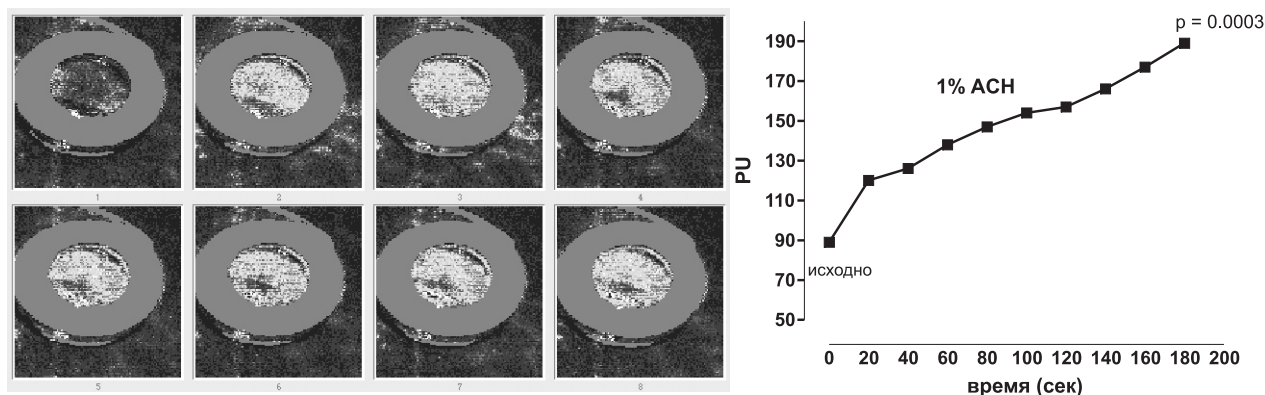


Рис. 4. Динамика показателей эндотелий-зависимой вазодилатации в периферическом кровообращении на фоне циклоферона при ССК

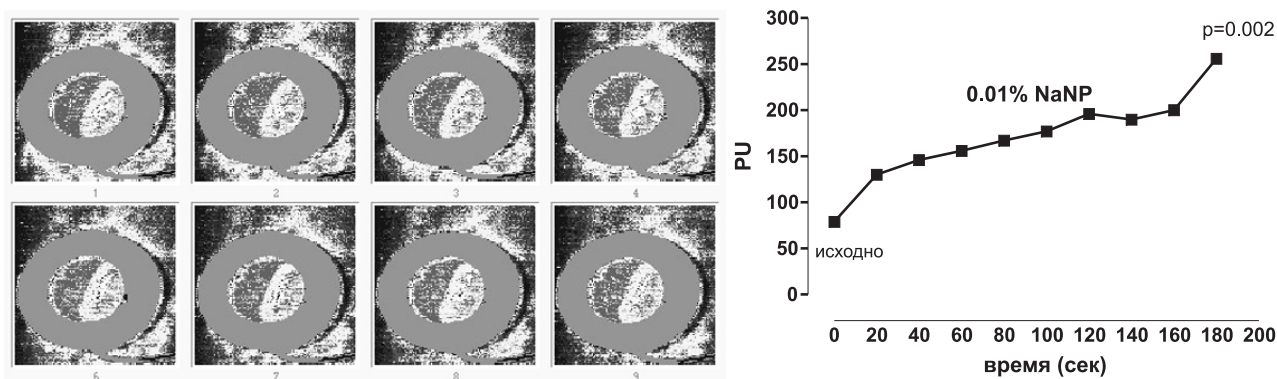


Рис. 5. Динамика показателей эндотелий-независимой вазодилатации в периферическом кровообращении на фоне циклоферона при ССК

Обсуждение результатов исследования. Результаты наших исследований являются еще одним подтверждением важной роли клеточного иммунитета в патогенезе ССК – сходство кожных проявлений ССК и хронической реакции «трансплантат против хозяина», которая опосредована Т-лимфоцитами. Достоверно повышенный уровень провоспалительных цитокинов указывает на роль данных цитокинов в осуществлении механизмов противовирусной защиты и обусловлен стимуляцией мононуклеарных фагоцитов.

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа при ССК является регуляция синтеза INF- γ . Продукция INF- γ Th1 осуществляется благодаря стимуляции так называемыми INF- γ -индуцирующими цитокинами, такими как IL-12, IL-2 и TNF- α [5]. Кроме того, IL-18, являясь потенциальным индуктором синтеза – INF- γ , выступает в роли синергиста IL-12, и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофа-

гальной системы посредством стимуляции выработки INF- γ , который также стимулируется при действии циклоферона [8].

INF- γ представляет собой мощный цитокин антифибротического действия, который блокирует синтез проколлагена фибробластами [3]. Дефицит уровня INF- γ при ССК свидетельствует о необходимости заместительной терапии индукторами интерферона, одним из которых является циклоферон.

На современном этапе в соответствии с Рекомендациями Экспертного совета Союза аллергологов и клинических иммунологов СНГ по использованию иммуностропных препаратов невозможно представить лечение ССК без применения иммуномодулирующих средств. В международной клинической практике существуют немногочисленные клинические исследования применения INF- γ -терапии при ССК в детском возрасте, результаты которых противоречивы. Так, Freindlich B. с соавт. описали клиническое улучшение патологических проявлений кожи

на фоне внутримышечного введения INF- γ в течение 18 недель, однако у 3 пациентов с выраженным склерозом кожи регистрировался ренальный криз [6]. В другом мультицентровом исследовании лечение имукином привело к улучшению микроциркуляции кожи, что доказывают и результаты наших исследований [5]. В другом, плацебоконтролируемом исследовании у больных ССК при интравенном введении INF- γ выявлено снижение фибротических проявлений [7, 9]. Таким образом, можно утверждать, что лечение индукторами INF- γ является одним из принципов терапии первой линии.

Терапия циклофероном, индуцируя выработку интерферонов α - и β - и γ -типа, обеспечивающего иммунорегуляторные и антипролиферативные свойства, приводит к ослаблению воспалительного процесса, являющегося одним из ведущих факторов в патогенезе ССК, способствует коррекции эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений при ССК у детей. Таким образом, основываясь на результатах наших исследований, видится целесообразным включение препарата циклоферона в схему комплексного лечения детей, больных ССК.

Выводы

1. Выявленные корреляции между показателями, отражающими нарушения в капиллярном кровотоке кожи с цитокинами свидетельствуют о системности нарушений в микроциркуляторном русле при ССК у детей.

2. У детей, больных ССК, терапия циклофероном приводит к улучшению морфофункционального состояния микроциркуляторного русла кожи.

3. Применение циклоферона при ССК повышает реактивность сосудов кожи, опосредуемой эндотелием.

Список литературы

1. Романцов М.Г.: Применение циклоферона в педиатрической практике. – 2000.
2. Anderson M.E., Hollis S., Moore T., Jayson M.I., Herrick A.L. Non-invasive assessment of vascular reactivity in forearm skin of patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis // Br. J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 35. – P. 1281–1288.

3. Arnaud P. [The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects] // Rev. Med. Interne. – 2002. – 23 Suppl 4. – 449s–458s.

4. Chung L., Lin J., Furst D.E., Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma // Clin. Dermatol. – 2006. – Vol. 24. – P. 374–392.

5. Fierlbeck G., Rassner G. [Recombinant gamma interferon in psoriasis arthropathica, progressive systemic scleroderma and Behcet disease] // Med. Klin. (Munich). – 1988. – Vol. 83. – P. 695–699.

6. Freundlich B., Jimenez S.A., Steen V.D., Medsger T.A., Jr., Szkolnicki M., Jaffe H.S.: Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. A phase I/II clinical trial // Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 1134–1142.

7. Hunzelmann N., Anders S., Fierlbeck G., Hein R., Herrmann K., Albrecht M., Bell S., Thur J., Muehe R., Adelman-Grill B., Wehner-Caroli J., Gaus W., Krieg T. Systemic scleroderma. Multicenter trial of 1 year of treatment with recombinant interferon gamma // Arch. Dermatol. – 1997. – Vol. 133. – P. 609–613.

8. Grassegger A., Schuler G., Hessenberger G., Walder-Hantich B., Jabkowski J., MacHeiner W., Salmhofer W., Zahel B., Pinter G., Herold M., Klein G., Fritsch P.O.: Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 139. – P. 639–648.

9. Grassegger A., Hopfl R. Significance of the cytokine interferon gamma in clinical dermatology // Clin. Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 29. – P. 584–588.

10. Kleinert S., Tony HP, Kneitz C: [Systemic sclerosis. J. // Internist (Berl). – 2006. – Vol. 47. – P. 1051–1062.

11. Kuwana M., Okazaki Y., Yasuoka H., Kawakami Y., Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 603–610.

12. Rushentsova U., Opazo Saez A.M., Mosel F., Nurnberger J., Gossel M., Mitchell A., Schafers R.F., Philipp T., Wenzel R.R. Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin-1 and their repeatability // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 59. – P. 511–519.

13. Vancheeswaran R., Black C.M., David J., Hasson N., Harper J., Atherton D., Trivedi P., Woo P. Childhood-onset scleroderma: is it different from adult-onset disease // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 39. – P. 1041–1049.

14. Zulian F., Vallongo C., Woo P., Russo R., Ruperto N., Harper J., Espada G., Corona F., Mukamel M., Vesely R., Musiej-Nowakowska E., Chaitow J., Ros J., Apaz M.T., Gerloni V., Mazur-Zielinska H., Nielsen S., Ullman S., Horneff G., Wouters C., Martini G., Cimaz R., Laxer R., Athreya B.H. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 2873–2881.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АСЕПТИЧЕСКИХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

И.Г. Еремеева, Е.В. Михайлова

Саратовский государственный медицинский университет

По данным ВОЗ в настоящее время отмечается рост вирусных инфекций во всём мире. Коррелятивно с этим процессом ежегодно уве-

личивается число зарегистрированных вирусных менингитов и менингоэнцефалитов, 75% заболевших составляют дети [1, 2]. Одними из

наиболее частых этиологических причин асептических менингитов большинство авторов считают энтеровирусные [3, 4]. Течение энтеровирусных менингитов чаще благоприятное, однако, по результатам многих исследований, исходы асептических менингитов зависят от быстроты постановки диагноза и своевременно начатого адекватного лечения [5, 6]. Выздоровлением заболевание заканчивается в 70% случаев [7], в 30% – возможно формирование различных осложнений со стороны ЦНС и развитие затяжного, рецидивирующего течения асептического менингита [8]. Несмотря на значительное усовершенствование методов диагностики и лечения, специфическая терапия энтеровирусных менингитов не разработана. Один из возможных способов лечения асептического менингита состоит в активации и пролиферации неспецифических Т-клеток, синтезирующих и секретирующих провоспалительные цитокины. Последние запускают каскад сигналов, обеспечивающих ранний противовирусный процесс. Препаратом, отвечающим этим требованиям, является индуктор интерферона – циклоферон. Циклоферон – соль акридонуксусной кислоты с N-метилглюкамином. При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Иммунорегуляторные свойства препарата реализуются путём активации g-интерферона. Циклоферон начинает индуцировать ранний интерферон, пик которого отмечается через 8 часов от момента введения препарата. Установлено, что он нормализует выработку интерферона и при иммунодефицитном состоянии, что позволяет его применять при вторичных иммунодефицитах. Циклоферон повышает активность фагоцитов, нейтрофилов. Кроме того, он восстанавливает клеточную чувствительность к интерферону [9, 10]. Полифункциональность циклоферона позволяет рассматривать препарат в качестве средства лечения больных, как со сниженным иммунитетом, так и больных с сопутствующей хронической соматической патологией, а также детей различных «групп риска» [11, 12, 13, 14].

Целью исследования являлась оценка эффективности включения в комплексную терапию асептических менингитов циклоферона.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 86 детей в возрасте от 4 до 14 лет с асептическим менингитом. Диагноз ставился на основании клинико-лабораторных данных, результатов люмбальной пункции. В качестве методов этиологической расшифровки нами использовались:

– метод ПЦР – диагностики с определением РНК энтеровирусов, арбовирусов в ликворе, сыворотке крови;

– вирусологическое исследование проб носоглоточной слизи, фекалий, спинномозговой жидкости;

– метод серодиагностики – исследование парных сывороток.

Для исключения бактериальной этиологии менингита и микст-инфекции проводилось бактериологическое исследование проб ликвора и иммуноиндикация в ликворе наиболее частых возбудителей бактериальных менингитов (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) с помощью реакции латекс – агглютинации.

Все больные были распределены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, тяжести инфекционного процесса, преморбидному состоянию, срокам поступления в стационар и назначения лечения. Первую группу (с циклофероном) составили 46 детей, которые одновременно с традиционной терапией получали Циклоферон. Вторую группу (контроль) составили 40 детей, получавших патогенетическое и симптоматическое лечение соответственно стандартам.

Циклоферон назначали один раз в сутки дозе 10 мг/кг, но не более 250 мг в/м по схеме в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни терапии. Побочных реакций и проявлений гиперчувствительности на вводимый препарат выявлено не было.

Окончательный диагноз – «асептический менингит» ставился после обнаружения РНК энтеровируса в ликворе методом ПЦР, исключения бактериальной природы менингитов путём получения отрицательного результата бактериологического анализа ликвора и реакции латекс-агглютинации на наличие в ликворе наиболее частых возбудителей бактериальных нейроинфекций. Этиология энтеровирусного менингита расшифровывалась ретроспективно.

Изучение иммунного статуса у детей с определением:

– ЦИК сыворотки крови фотометрическим способом;

– Гамма-интерферона и ИЛ-4 в ликворе (как основных показателей Th-1 и соответственно Th-2 – звеньев иммунитета) твёрдофазным иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента по стандартной методике с использованием тест-систем «Pro Con» (ООО «Протеиновый контур»). Учёт результатов проводился с использованием автоматического фотометра «Multiscan» при длине волны 450 нм.

Исследование иммунного статуса проводилось в острый период (в день поступления), на 5–6 и на 15–16 дни от начала лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с применением компьютерной программы SPSS 13.

Критериями эффективности терапии служили – клинико-лабораторные показатели: [синдром интоксикации (лихорадка, вялость, анорексия), длительность общемозговой симптоматики (головной боли, рвоты, светобоязни), менингеального синдрома, сроки санации ликвора, показатели иммунного статуса].

Результаты исследования и их обсуждение. У всех больных при поступлении отмечались лихорадка, вялость, анорексия, катаральные проявления в виде гиперемии задней стенки глотки и дужек. Головная боль различной интенсивности выявлялась в 97,5%, рвота с частотой от 1 до 10 раз у 87,5% пациентов. Менингеальный синдром был выражен умеренно и характеризовался диссоциацией признаков, что в ряде случаев затрудняло постановку диагноза «менингит».

Изучение показателей гамма-интерферона и ИЛ-4 в ликворе на момент постановки диагноза показало, что уровень гамма-интерферона в ЦСЖ был ниже нормы у 66,4% детей, на нижних границах нормы у 33,6% заболевших. Показатели ИЛ-4 у большинства заболевших был на верхних границах нормы и у 33,3% повышен. Контроль соответственно ($32,2 \pm 8,4$ и $23,8 \pm 7,2$ пг/мл). Показатели ЦИК были достоверно выше контрольных показателей ($p < 0,01$) 465 ± 42 ЕД.

При сравнении клинической картины в 2-х группах выявлено, что продолжительность интоксикации, сроки регистрации головной боли и менингеальный синдром были продолжительнее в группе лиц, получавших только базисную терапию (табл. 1).

Таким образом, на фоне лечения циклофероном укорачивались длительность лихорадки

Таблица 1

Влияние циклоферона на продолжительность клинических симптомов и сроков санации ликвора у больных асептическим менингитом ($M \pm m$)

Клинические проявления	1 группа (циклоферон) (n = 46)	2 группа (контроль) (n = 40)
Лихорадка	$2,34 \pm 0,14$	$3,56 \pm 0,21^*$
Рвота	$1,04 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,09$
Головная боль	$2,6 \pm 0,18$	$2,7 \pm 0,17$
Менинг. знаки	$2,9 \pm 0,09$	$3,92 \pm 0,14^*$
Санация ликвора	$14,1 \pm 0,23$	$18,3 \pm 1,04^{**}$

* Сравнимые показатели достоверно отличаются $p < 0,05$.

** Сравнимые показатели достоверно отличаются $p < 0,01$.

($p < 0,05$), менингеального синдрома ($p < 0,05$), почти на 4 суток быстрее санировался ликвор ($p < 0,01$).

В группе больных, находящихся на базисной терапии в 33,8% зафиксирован двухволновый субфебрилитет, а в группе больных, получавших в комплексной терапии циклоферон, отсутствовала 2-ая волна температурной реакции.

Включение в терапию циклоферона показало позитивное его влияние и на иммунный статус.

Достоверно быстрее отмечалось снижение в сыворотке крови ЦИК у больных, получавших циклоферон, что, скорее всего, связано с возросшей фагоцитарной активностью нейтрофилов, способностью утилизировать поражённые вирусами клетки циркулирующие комплексы (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня ЦИК в сравниваемых группах у больных асептическим менингитом ($M \pm m$)

Период обследования	1 группа (циклоферон) (n = 46)	2 группа (контроль) (n = 40)
При поступлении	$466,0 \pm 44$ ЕД.	$464,0 \pm 40$ ЕД.
5–6 день лечения	$455,0 \pm 42,1$ ЕД.	$480,0 \pm 46,6$ ЕД.
15–16 дни лечения	$159,0 \pm 13,7$ ЕД.	$350,0 \pm 29,8$ ЕД. *

* Сравнимые показатели достоверно отличаются $p < 0,01$

Баланс между группами цитокинов Т1- и Т2 хелперов является определяющим в регуляции степени тканевых повреждений и может характеризовать тип последующего иммунного ответа и играть немаловажную роль в развитии воспалительных, аутоиммунных реакций и процессах хронизации. На момент санации ликвора в основной группе, получавших в комплексной терапии циклоферон, уровень ИФН – γ достиг контрольных показателей у 60,9% ($n = 28$) детей, в то время как в группе контроля лишь у 12,5% ($n = 5$) больных данный пока-

затель нормализовался ($p < 0,001$). Снижение содержания ИЛ-4 в сравнении с начальными цифрами более чем на 10 пг/мл в 1 группе наблюдалось у 47,8% ($n = 22$) обследуемых детей, а в группе контроля – у 25% ($n = 10$) ($p < 0,05$). Кроме того, во 2 группе, где циклоферон не применялся, уровень ИЛ-4 на момент санации стал выше нормы у 20,0% ($n = 8$) детей, и лишь у 4,3% ($n = 2$) в группе, на фоне лечения данным препаратом. Положительный баланс между исследуемыми группами цитокинов в сторону Т-хелперов 1 типа у детей в

1 группе наблюдения определяет развитие иммунологических реакций преимущественно по клеточному типу, осуществляя тем самым регуляцию противовирусного иммунитета, снижая риск формирования вторичного иммунодефицита и развития рецидивирующего течения менингита.

Закключение. Таким образом, в результате проведённого исследования показано, что циклоферон является эффективным средством лечения асептического менингита у детей. Его применение приводит к достоверному сокращению продолжительности симптомов интоксикации, менингеального синдрома, более быстрой санации ликвора, а также стабилизации иммунологических показателей (γ -ИНФ и ИЛ-4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма.

Список литературы

1. *Куприна Н.П.* Клинико-иммунологические основы лечения гнойных и серозных менингитов у детей: Автореферат дисс. д-ра мед. наук.— Воронеж, 1999.— 46 с.
2. *Намазова Л.С., Ревякина И.И., Балаболкин И.И.* Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Педиатрия.— 2000.— № 1.— С. 57–62.
3. *Зинченко А.П.* Острые нейроинфекции у детей.— Л.: Медицина, 1986.— 153 с.
4. *Лобзин В.С.* Менингиты и арахноидиты.— Л.: Медицина, 1983.— 208 с.
5. Руководство по инфекционным болезням у детей / Под. ред. В.Ф. Учайкина.— М. 2001.— 809 с.
6. *Скрипченко Н.В. и др.* Серозные менингиты энтеровирусной этиологии: Методические рекомендации.— СПб., 2000.— 32 с.
7. *Сюрин В.Н., Белоусова В.Н., Фомина Н.* В Ветеринарная вирусология.— М.: Агропромиздат, 1991.— С. 222–249.
8. *Сагар С., Сагар С., Мак Гир Д.* Инфекционные заболевания. Неврология. / Под ред. М. Самуэльса.— М.: Медицина, 1997. С. 193–275.
9. *Зарубаев В.В., Зарубаев В.В., Сухинин В.П., Слита А.В.* Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса // Вестн. СПб-ГМА им. И.И. Мечникова.— 2003.— № 4.— С. 102–110.
10. *Селькова Е.П.* Механизм действия препарата циклоферон // Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъёма.— СПб., 2003.— С. 16–19.
11. *Горячева Л.Г., Ботвиньева В.В., Романцов М.Г.* Применение циклоферона в педиатрии.— М.—СПб., 2004. С. 19–28.
12. *Ершов Ф.И., Касьянова Н.Н.* Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций // Consilium medicum.— 2004.— N 1.— С. 51–57.
13. *Романцов М.Г.* Индукторы интерферона: противовирусное и иммуномодулирующее действие // Врач.— 2004.— № 3.— С. 56–57.
14. *Яковлева В.П.* Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций. // Рациональная анти-микробная фармакотерапия.— 2003.— С. 195–201.

Summary

The comparative study of the clinical-laboratory sanifying efficiency of pathogenetic therapy by "Cycloferon" of 86 patients with the aseptie meningitis at the age of 4–14 years old has been carried out.

Use of the given drug has allowed to reduce authentically the duration of a symptomatic intoxication, of the meningeal syndrome, the terms of liquor sanitation, and also to stabilize some immunological parameters.



РОЛЬ ЛЕПТИНА В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

А.А. Яковенко, Ю.Ю. Асанина, А.Г. Кучер, А.Ш. Румянцев, И.В. Бовкун

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

У подавляющего количества больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), в той или иной степени развивается недостаточность питания (НП). По данным М. Walser [26] после пяти лет терапии ГД ее доля составляет 40–50%, с увеличением срока нахождения на ГД частота НП возрастает. У диализных больных с низкими показателями маркеров питания отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций [4]. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения о механизмах развития НП у больных на ГД. Основными причинами НП являются снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой хронической почечной недостаточности (ХПН), а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД [12], в частности, накопление токсической фракции пептидов средней молекулярной массы, в норме выводимой почками, в том числе лептина [12]. Не менее важной представляется роль хронического воспаления в развитии недостаточности питания у больных на ГД [12]. В ходе данной работы нами была проанализирована роль лептина в развитии НП у больных на ГД.

Лептин – это гормон, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Основным свойством лептина является ог-

раничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание липидного обмена на нормальном уровне [1] за счет редукции экспрессии генов и биосинтеза нейропептида Y, белка, родственного белку agouti и меланин-концентрирующего гормона в нейронах, которые стимулируют аппетит, с одной стороны, а с другой – индукция экспрессии генов, стимулирующих выработку нейропептидов (α -меланокортicotстимулирующий гормон и CART (cocaine amphetamine regulated transcript)), снижающих потребление пищи. В настоящий момент также описаны и другие функции лептина: снижение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение натрийуреза и диуреза, повышение активности симпатической нервной системы, индукция синтеза ряда цитокинов, усиление роста опухолей и их инвазии за счет стимуляции ангиогенеза, участие в регуляции репродуктивной системы, регуляция остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов [27, 22]. В некоторых научных работах было подтверждено, что у диализных больных, как у мужчин, так и женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [20, 6], что связано со снижением его экскреции почками. Показано, что после успешной трансплантации почек происходит снижение уровня лептина сыворотки крови [16]. Ввиду того, что лептин подавляет аппетит

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек, приведшей к терминальной ХПН

Диагноз	Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего	86	40	46	52,2 ± 1,3
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	52	28	24	50,1 ± 1,7
Хронический интерстициальный нефрит	19	10	9	57,8 ± 2,2
Сахарный диабет (СД)	4	2	2	61,2 ± 6,0
Прочие	11	4	7	49,4 ± 4,5

и увеличивает расходование энергии, было высказано предположение о том, что гиперлептинемия у больных на ГД, может являться одним из факторов, опосредующих развитие недостаточности питания [24, 9].

Цель исследования. Уточнить значение лептина в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Материал и методы исследования. Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте 52,2 ± 1,3 лет. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии, приведшей к терминальной ХПН, представлены в таблице 1.

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было.

Как видно, преобладали больные с ХГН (60,4%). Число женщин оказалось несколько больше, чем мужчин, однако различия были не достоверны. В группу прочих хронических заболеваний вошли больные гипертонической болезнью, аутосомно-доминантным поликистозом почек, мочекаменной болезнью, хроническим пиелонефритом.

Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение 6,4 ± 1,1 лет. Лечение проводилась бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,2–2,0 м². Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по 4–5,5 часов. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [3]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10–23% от общей массы те-

ла), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела [2]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант», Россия с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1–27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10–23% от общей массы тела) [2]. У 78 пациентов определяли концентрацию лептина плазмы крови посредством радиоиммунного анализа (Active Human Leptin Elisa, 10–23100i, DSL, США). Диапазон нормальных значений для женщин – 1,1–27,5 нг/мл, а для мужчин – 0,5–13,8 нг/мл. Кровь для определения лептина забиралась непосредственно перед сеансом ГД. Плазму отделяли путем центрифугирования при 4° С, а затем замораживали при –20° С до проведения исследования. Оценка состояния питания больного производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [2, 14]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы рекомендованные американской ассоциацией диетологов [5].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета приклад-

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/л	87,69 ± 1,67
Общий белок, г/л	64,62 ± 0,51
Альбумин, г/л	30,51 ± 0,35
Холестерин, ммоль/л	4,62 ± 0,12
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05 ± 0,02
Мочевина, до ГД, ммоль/л	30,02 ± 0,72
Калий, до ГД, ммоль/л	5,76 ± 0,08
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,36 ± 0,32
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,26 ± 0,03
Фосфор, до ГД, ммоль/л	2,03 ± 0,07
Kt/V, у. е.	1,35 ± 0,02

ных программ Statistica, ver 6,0. Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования. В таблице 2 представлены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных.

В целом группа характеризовалась наличием анемии, гипоальбуминемией при сохранении уровня общего белка на нижней границе нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали 3 стадии ХПН. Показатель Kt/V соответствовал норме.

В таблице 3 приведены основные показатели нутриционного статуса в зависимости от пола.

Как по данным калиперометрии, так и по результатом биоимпедансометрии у женщин показатели жировой массы были достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,001$). При этом показатели мышечной массы по данным биоимпедансометрии были достоверно выше у мужчин по сравнению с больными женского пола

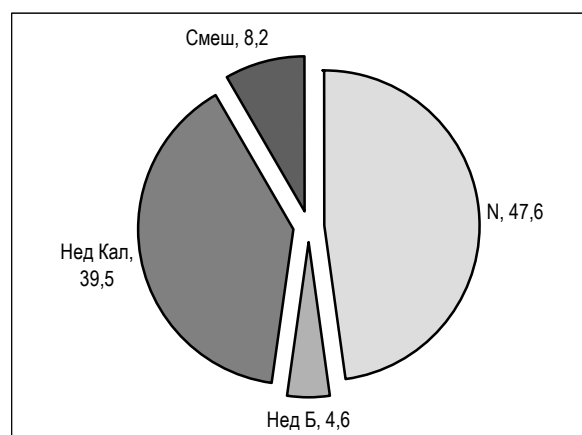


Рис. 1. Распределение больных по типам адекватности питания

N – нормальное питание, Нед Б – недостаточное потребление белка, Нед Кал – недостаточное потребление калорий, Смеш – недостаточное потребление белка и калорий.

Таблица 3

Показатели жировой и мышечной массы тела в зависимости от пола

Показатель	женщины	мужчины	P
Жировая масса по данным калиперометрии, %	34,08 ± 0,83	21,63 ± 0,84	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	22,54 ± 0,70	24,59 ± 0,36	0,840
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	25,98 ± 1,41	16,38 ± 1,42	0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,17 ± 0,22	13,81 ± 0,19	0,001

($p < 0,001$), по данным калиперометрии эти различия были не достоверны ($p = 0,840$).

Результаты адекватности питания представлены на рисунке 1.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли не более половины всех обследованных (47%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточность потребления энергии (40%) ($p = 0,0007$).

У всех пациентов выявлены признаки НП 1 (у 75 больных-87%) или 2 степени (у 11 больных-13%), более тяжелых степеней НП выявлено не было. Характер изменений нутриционного статуса в зависимости от наличия НП представлен в таблице 4.

У всех обследованных отмечалось снижение мышечной массы тела. Жировая масса тела находилась в пределах вариантов нормы. Достоверных различий между величиной жи-

ровой и мышечной массы в зависимости от степени тяжести недостаточности питания выявлено не было.

Результаты оценки основных клинико-лабораторных показателей с учетом степени тяжести недостаточности питания представлены в таблице 5.

Среди представленных показателей лишь концентрация общего белка и альбумина крови снижались по мере прогрессирования НП.

Нормальный уровень лептина был выявлен у 37 больных (47%), у 41 пациента (53%) была выявлена гиперлептинемия.

Уровень лептина у мужчин чаще был нормальным, у женщин – повышенным $\chi^2 = 7,47$ $p = 0,006$ (рис. 2).

Характер изменений нутриционного статуса в зависимости от уровня лептина плазмы крови представлен в таблице 6.

Таблица 4

Показатели жировой и мышечной массы тела в зависимости от степени т

Показатели	Недостаточность питания 1 ст., N = 75	Недостаточность питания 2 ст., N = 11	P
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,52 ± 0,90	26,75 ± 3,4	0,774
ОМП по данным калиперометрии, см	23,98 ± 0,42	21,30 ± 0,79	0,02
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,52 ± 1,24	16,19 ± 2,64	0,161
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,96 ± 0,18	13,61 ± 0,46	0,264

Таблица 5

Лабораторные данные в зависимости от степени тяжести недостаточности питания

Показатели	Недостаточность питания 1 ст., N = 75	Недостаточность питания 2 ст., N = 11	P
Гемоглобин, г/л	87,96 ± 1,75	85,81 ± 5,52	0,1
Общий белок, г/л	65,16 ± 0,46	60,9 ± 2,3	0,005
Альбумин, г/л	30,86 ± 0,33	28,09 ± 1,42	0,008
Холестерин, ммоль/л	4,67 ± 0,13	4,25 ± 0,25	0,1
Креатинин до ГД, ммоль/л	1,07 ± 0,02	0,90 ± 0,07	0,1
Мочевина до ГД, ммоль/л	30,31 ± 0,73	27,9 ± 2,64	0,1
Калий до ГД, ммоль/л	5,77 ± 0,08	5,66 ± 0,26	0,1
Натрий до ГД, ммоль/л	139,35 ± 0,33	139,43 ± 1,03	0,1
Кальций до ГД, ммоль/л	2,25 ± 0,03	2,31 ± 0,05	0,1
Фосфор до ГД, ммоль/л	2,04 ± 0,07	1,89 ± 0,19	0,1

Таблица 6

Данные нутриционного статуса в зависимости от уровня лептина плазмы крови

Показатели	Нормальный уровень лептина, N = 37	Повышенный уровень лептина, N = 41	P
Жировая масса по данным калиперометрии, %	23,82 ± 0,31	31,16 ± 1,04	0,003
ОМП по данным калиперометрии, см	22,71 ± 0,48	24,36 ± 0,66	0,054
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	13,92 ± 1,39	27,47 ± 1,16	0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	14,08 ± 0,18	12,08 ± 0,19	0,001

При гиперлептинемии по результатам калиперометрии ($p < 0,003$) и по данным биоимпедансометрии ($p < 0,001$) уровень жировой массы был достоверно выше по сравнению с больными, у которых отмечался нормальный уровень лептина крови. В противоположность этому у больных с гиперлептинемией показатели мышечной массы были достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых отмечался нормальный уровень лептина крови, по результатам биоимпедансометрии ($p < 0,001$). По данным калиперометрии эти различия были недостоверны ($p < 0,054$). При оценке основных лабораторных показателей в зависимости от уровня лептина плазмы крови были получены следующие результаты, представленные в таблице 7.

Достоверного влияния уровня лептина на основные лабораторные показатели (гемоглобин, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, калий, натрий, кальций, фосфор) выявлено не было. Отмечался достоверно более высокий уровень холестерина ($P < 0,008$) у больных с гиперлептинемией, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем лептина крови.

При проведении корреляционного анализа уровня лептина с показателями нутриционного статуса и лабораторными данными получены результаты, представленные в таблице 8.

Коэффициент корреляции между уровнем лептина плазмы крови и величиной % жировой массы по данным калиперометрии оказался ниже, чем по данным биоимпедансометрии ($p < 0,05$).

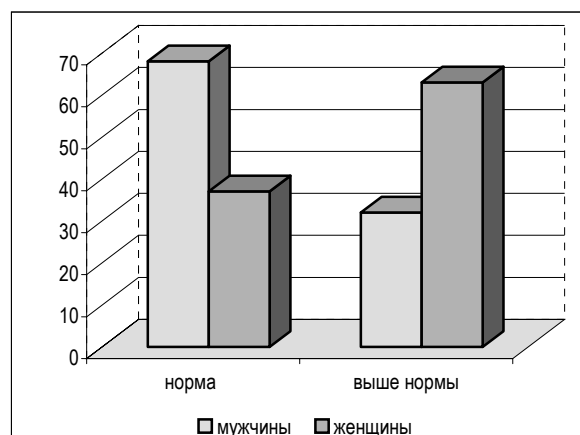


Рис. 2. Частота гиперлептинемии в зависимости от пола

Коэффициент корреляции между уровнем лептина плазмы крови и объемом мышц плеча по результатам калиперометрии был значительно ниже, по сравнению с коэффициентом корреляции между уровнем лептина и % мышечной массой по данным биоимпедансометрии ($p < 0,0002$). В связи с этим при дальнейшем статистическом анализе использовали данные биоимпедансометрии.

Проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовали лептин, а в качестве независимых – длительность ГД, холестерин,

Таблица 7

Лабораторные показатели в зависимости от уровня лептина плазмы крови

Показатели	Нормальный уровень лептина, N = 37	Повышенный уровень лептина, N = 41	P
Гемоглобин, г/л	85,43 ± 2,78	91,0 ± 2,27	0,1
Общий белок, г/л	65,0 ± 0,82	64,51 ± 0,72	0,1
Альбумин, г/л	30,32 ± 0,54	30,56 ± 0,53	0,1
Холестерин, ммоль/л	4,20 ± 0,16	5,16 ± 0,16	0,008
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05 ± 0,03	1,03 ± 0,03	0,1
Мочевина, до ГД, ммоль/л	29,57 ± 1,07	30,45 ± 1,03	0,1
Калий, до ГД, ммоль/л	5,78 ± 0,1	5,75 ± 0,13	0,1
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,76 ± 0,59	138,89 ± 0,38	0,1
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,28 ± 0,04	2,26 ± 0,04	0,1
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,96 ± 0,11	2,08 ± 0,1	0,1

Таблица 8

Результаты корреляционного анализа уровня лептина с показателями нутриционного статуса и лабораторными данными

Показатели	N	R	P
Жировая масса по данным калиперометрии, %	78	0,496	< 0,05
ОМП по данным калиперометрии, см	78	0,258	0,022
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	59	0,702	< 0,05
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	59	-0,732	< 0,05
Длительность ГД, годы	78	-0,226	0,046
Холестерин	78	-0,264	0,019
Калорийность питания	78	-0,39	< 0,05

калорийность питания, % мышечной массы тела по данным биоимпедансометрии, % жировой массы тела по данным биоимпедансометрии. В результате получена следующая модель:

$$\begin{aligned} \text{Лептин} &= 322,7 - 19,2 \times \text{Мышечная масса, \%} - \\ &- 0,9 \times \text{Калорийность питания, ккал/кг} \\ R^2 &= 0,571 \quad F = 37,3 \quad p < 0,000001 \end{aligned}$$

Обсуждение результатов исследования. В ходе проведенного исследования оценивался один из основных показателей нутриционного статуса – процент жировой массы от общей массы тела двумя методами: калиперометрией и интегральной двухчастотной биоимпедансометрией. В ходе анализа данных процент жировой массы по данным калиперометрии был значительно выше по сравнению с результатами биоимпедансометрии. Данный факт и результаты ряда исследований, сравнивающих различные методы оценки состава тела человека [11, 13], склонили нас к выводу о предпочтительности использования биоимпедансометрии для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией, что позволяет получить более достоверную информацию о составе тела пациентов, получающих лечение ГД.

При анализе нутриционного статуса выявлено, что изменение состава тела больных на ГД

в большей степени связано с достоверным уменьшением мышечной массы при сохранении, а в ряде случаев и увеличении объема жировой массы тела по сравнению с нормальными показателями. При этом степень НП достоверно не влияла на процент как жировой, так и мышечной массы. Однако уровень альбумина крови, как наиболее надежного маркера НП [10], достоверно снижался в зависимости от степени тяжести НП. Это подтверждает факт, что гипоальбуминемия более чувствительный по сравнению с инструментальными методами критерий тяжести НП.

У 51% больных, получающих лечение ГД, выявлена гиперлептинемия (у женщин достоверно чаще, чем у мужчин). Оценка влияния концентрации лептина плазмы крови на состав тела выявила диаметрально противоположные результаты в отношении жировой и мышечной масс тела. Так, процент жировой массы оказался достоверно выше при более высоком уровне лептина плазмы крови, в то время как процент мышечной массы был достоверно ниже при гиперлептинемии.

Наши данные полностью согласуются с результатами другого исследования [24], в котором также выявлено значимое снижение мышечной массы у больных с гиперлептинемией

по сравнению с больными, у которых имел место нормальный уровень лептина крови.

Отсутствие влияния гиперлептинемии на % жировой ткани может быть связано с развитием лептинорезистентности на фоне терминальной ХПН [6, 7], генез которой до настоящего момента остается не вполне ясным. Наиболее вероятной причиной лептинорезистентности у больных на ГД является сниженный транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер на фоне уремии, что ведет к блокированию центрального действия лептина, заключающегося во влиянии его на нейропептиды, участвующие в регуляции аппетита. В результате лептин утрачивает способность как ограничивать объем потребляемых пищевых продуктов, так и поддерживать липидный обмен на нормальном уровне. Данная гипотеза нашла свое подтверждение в исследовании W. Cheung et al. [8] и ряде других работ [17, 15]. Снижение мышечной массы на фоне гиперлептинемии, вероятно, объясняется стимулирующим влиянием лептина на синтез ряда провоспалительных цитокинов (таких как TNF- α , IL-1, IL-6 [18, 19]), что в свою очередь приводит к снижению произвольной двигательной активности, снижению синтеза мышечных белков и увеличению их катаболизма [23]. Однако это предположение требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что гиперлептинемия может являться независимым фактором, вызывающим развития НП у больных на ГД. В настоящее время имеется ряд возможностей коррекции гиперлептинемии при помощи как лекарственных препаратов [21], так и при помощи гемодиализа [25]. Дифференцированное их применение позволит сохранить мышечную массу у диализных больных, что, в свою очередь, будет способствовать увеличению длительности и улучшению качества жизни этой сложной для ведения популяции пациентов.

Выводы

1. Биоимпедансометрия является более предпочтительным методом для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией.

2. Гиперлептинемия может являться независимым фактором, вызывающим развития НП у больных на ГД.

Список литературы

1. Панков Ю.А. Лептин – новый гормон в эндокринологии // Успехи физиологических наук.– 2003.– № 34.– С. 3–20.
2. Руководство по диетологии / Под ред. А. Ю. Барановского.– СПб: Питер 2001.– 544 с.– (Серия «Современная медицина»).
3. Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Костерева Е.М. и др. Применение пищевых дневников на гемодиализе. Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 Санкт-Петербург, Россия.– СПб. 1996.– С. 55.
4. Beto JA, Bansal VK, Hart S et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis // J Renal Nutr.– 1999.– Vol. 9.– № 1.– P. 2–8.
5. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines // J of the Am dietetic association (Chicago).– 2004.– Vol. 104.– № 3.– P. 404–409.
6. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? // Nephrol Dial Transplant (Oxford).– 2006.–
7. Vol. 21.– № 4.– P. 1125–1126.
8. Chen K, Li F, Li J, Cai H et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin // Nature medicine.– 2006.– Vol. 12.– № 4.– P. 425–432.
9. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia // J Clin Invest.– 2005.– Vol. 115.– P. 1659–1665.
10. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients // Kidney Int.– 2001.– Vol. 59.– P. 1114–1120.
11. Druml W. Malnutrition is bad, but how can one detect malnutrition? // Nephrol Dial Transplant.– 1997.– Vol. 12.– № 11.– P. 2225–2227.
12. Fornetti WC, Pivarnik JM, Foley JM et al. Reliability and validity of body composition measures in female athletes // The Am Physiological Society.– 1999.– Vol. 8.– P. 1114–1122.
13. Hakim RM, Levin M. Malnutrition in hemodialysis patients // Am J Kidney Dis.– 1993.– Vol. 21.– P. 125–137.
14. Ishimura E., Okuno S, Kim M. et al. Increasing body fat mass in the first year hemodialysis // J Am Soc Nephrol.– 2001.– Vol. 12.– № 9.– P. 1921–1926.
15. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation // Geneva, Switzerland: World Health Organization.– 2003
16. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // J of clinical endocrinology and metabolism.– 2004.– Vol. 89.– № 6.– P. 2548–2556.
17. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early posttransplant period // Nephrol Dial Transplant.– 1998.– Vol. 13.– P. 2276–2280.
18. Koo JR, Pak KY, Kim KH et al. The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic haemodialysis patients // J of Korean medical Seoul.– 1999.– Vol. 14.– № 5.– P. 546–551.
19. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure // Kidney Int.– 1998.– Vol. 54.– P. 1267–1275.
20. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition // Eur J Clin Invest.– 2002.– Vol. 32.– P. 811–817.
21. Plata-Salaman C.R. Leptin and anorexia in renal insufficiency // Nephron Clinical Practice.– 2004.– Vol. 97.– № 3.– P. 73–75.

22. *Pupim L.B., Ikizler T.A.* Uremic Malnutrition: New Insights Into an Old Problem: Review // *Seminars in Dialysis* (Cambridge, Ma).– 2003.– Vol. 16.– № 3.– P. 224–232.

23. *Ren J.* Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function (review) // *J of endocrinology* (Bristol).– 2004.– Vol. 181.– № 1.– P. 1–10.

24. *Siren S.F., Nurhan O.Z., Arat M. T. et al.* Triad of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in hemodialysis // *Nephron* (Basel).– 2002.– Vol. 91.– № 3.– P. 456–462.

25. *Stenvinkel P., Lindholm B., Lonngvist F. et al.* Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass // *J Am Soc Nephrol.*– 2000.– Vol. 1.– P. 1303–1309.

26. *Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV.* Uremic Toxins: removal with different therapies // *Hemodial Int.*– 2003.– Vol. 7.– № 1.– P. 162–167.

27. *Walser M.* Dialysis and protein malnutrition // *Kidney Int.*– 1999.– Vol. 56.– № 1.– P. 353

28. *Zeibel RL.* The role of leptin in the control of body weight // *Nutrition Reviews.*– 2002.– Vol. 60.– № 10.– P. 15–19.

Summary

We have examined 78 patients suffering the end stage renal disease treated with the chronic haemodialysis. The nutritional deficit of the first and the second degree was revealed in all patients while 53% of them had hyperleptinemia. Hyperleptinemia appeared to have a negative effect on the muscle mass of the patients, suggesting that an increased level of leptin affects the nutritional deficit development in the patients on hemodialysis.

ИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРБИДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО ВБЛИЗИ РАЙОНОВ ПАДЕНИЯ ОТДЕЛЯЮЩИХСЯ ЧАСТЕЙ РАКЕТ-НОСИТЕЛЕЙ

Н.А. Мешков

НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН, Москва

Организм человека обладает способностью реагировать на воздействие разнообразных факторов окружающей среды, при этом реакция на факторы, составляющие привычную среду обитания, может рассматриваться как адекватная приспособительная и неспецифическая, проявляющаяся в виде общего адаптационного синдрома, являющегося физиологической реакцией защитного характера [5], суть которой – согласование структуры и функции жизненно важных систем организма.

В случае длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды эта реакция трансформируется в болезни адаптации, проявляясь на начальном этапе донозологическими изменениями обратимого характера, а в последующем, когда происходит рассогласование структуры и функции, – уже в виде заболевания, чаще всего системы кровообращения, которая играет главенствующую роль в реализации адаптационного синдрома, отличаясь высокой реактивностью [3,4,6]. Адаптационные возможности организма в течение довольно продолжительного времени могут маскировать негативное влияние факторов риска, поэтому исследование адаптационного состояния населения, находящегося под их воздействием, позволяет выявить напряжение механизмов адаптации, свидетельствующих о формировании донозологических изменений в основных системах жизнеобеспечения организма.

К наиболее неблагоприятным для здоровья факторам относят антропогенное загрязнение

окружающей среды вследствие производственной деятельности промышленных предприятий, выбросы которых распространяются на значительные расстояния. К таким факторам можно отнести и загрязнение компонентами ракетного топлива территорий, прилегающих к районам падения (РП), при приземлении отдельных частей ракет-носителей (ОЧ РН).

Цель исследования – выявить возможные последствия приземления ОЧ РН в районах падения для здоровья населения.

Объект исследования – население, проживающее вблизи РП № 326, расположенного на территории республик Алтай (Улаганский р-н) и Хакасия (Таштыпский р-н).

Предмет исследования – адаптационное состояние и заболеваемость населения.

Материал и методы исследования. Состояние здоровья населения изучалось когортным методом по результатам комплексного медицинского обследования бригадами врачей. В Республике Алтай были обследованы жители сел Балыкча, Коо и Беле Улаганского района, в качестве контроля послужили жители с. Яйлю Турочакского района. В Республике Хакасия были обследованы жители с. Большая Сея, с. Малая Сея, с. Верхняя Сея Таштыпского района, контрольная когорта – жители с. М. Арбаты этого же района. Характеристика обследованного населения представлена в таблице 1.

Функциональные возможности и адаптационное состояние организма оценивали по индексу функциональных изменений (ИФИ), био-

Таблица 1

Характеристика обследованного населения

Когорты	Республика Алтай		Республика Хакасия	
	Всего обследовано	Средний возраст	Всего обследовано	Средний возраст
Основная	138	38.7 ± 1.2	107	37.5 ± 1.5
Контрольная	54	42.3 ± 2.3	100	42.2 ± 1.9
Итого	192	39.5 ± 1.1	207	39.7 ± 1.2

логическому возрасту (БВ) и темпу старения (ТС) [1, 2].

Оценку патологической пораженности населения проводили по интенсивным показателям (частота выявленных заболеваний на 1000 обследованного населения) с расчетом ошибки репрезентативности ($\pm m$). Полученные данные были сгруппированы по классам болезней в соответствии с МКБ-10. Все данные были получены с помощью общепринятых методов диагностики и аппаратно-программных средств.

Статистическую значимость различий между показателями оценивали с помощью доверительных интервалов (ДИ 95%), t-теста (Стьюдента) и F-теста (Фишера), а достоверность относительного риска – с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования. Реакция организма на длительное воздействие факторов риска в первую очередь проявляется изменением функционального состояния и адаптационных процессов организма. Результаты сравнительного анализа адаптационного состояния обследованного населения по средним значениям БВ и ИФИ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения биологического возраста и индекса функциональных изменений у обследованного населения

Республика	Показатели	Когорты	
		Основная	Контрольная
Алтай	БВ	49.9 ± 1.1	47.3 ± 1.6
	ИФИ	2.8 ± 0.1	2.9 ± 0.1
Хакасия	БВ	47.2 ± 1.3	48.4 ± 1.3
	ИФИ	5.2 ± 0.1*	5.8 ± 0.1

* $p = 0.001$

Как видно из приведенных в таблице 2, средние значения БВ в основной и контрольной когортах в обеих республиках не имели существенных различий ($p > 0.05$). Обращает на себя внимание, что значения ИФИ в Республике Алтай в обеих когортах соответствовали состоянию функционального напряжения, а в Республике Хакасия – о резком снижении функциональных возможностей организма, приводя-

щем к срыву механизмов адаптации, причем более выраженном в контроле.

Анализ средних значений всех исследованных показателей позволяет дать лишь обобщенную оценку влияния изучаемого фактора, поэтому все обследованные были распределены по индексу функционального состояния организма.

Распределение по функциональному состоянию обследованных в Улаганском районе Республики Алтай представлено на рисунке 1.

На рисунке 1 показано, что как в основной, так и в контрольной когортах преобладали лица с напряжением механизмов адаптации. Доля лиц с неудовлетворительной адаптацией занимает второе место. Относительное количество обследованных с удовлетворительной адаптацией выше в основной когорте, а со срывом адаптации – в контрольной. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Распределение по функциональному состоянию обследованных в Таштыпском районе Республики Хакасия показано на рисунке 2.

Распределение в Республике Хакасия, как видно на рисунке 2, совершенно иное – функциональное состояние у подавляющего числа обследованных в обеих когортах характеризовалось резким снижением функциональных возможностей организма или срывом адаптации, причем доля таких лиц в контрольной когорте была выше, чем в основной.

Результаты оценки адаптационного состояния организма представлены в таблице 3.

Положительное значение ТС (ускоренное старение) свидетельствует о снижении адаптационных возможностей организма, а отрицательное (замедленное старение) – об удовлетворительной адаптации. В Республике Алтай темп старения жителей, проживающих вблизи районов падения ОЧ РН, достоверно превышал аналогичный показатель в контрольной когорте, хотя значения БВ у этой категории лиц существенных различий не имели. Отрицательные значения ТС в обеих когортах, как и БВ, были сопоставимы. В Республике Хакасия достоверно различались между собой отрицательные значения ТС при близких значениях БВ.

Распределение всех обследованных по темпу старения представлено на рисунке 3.

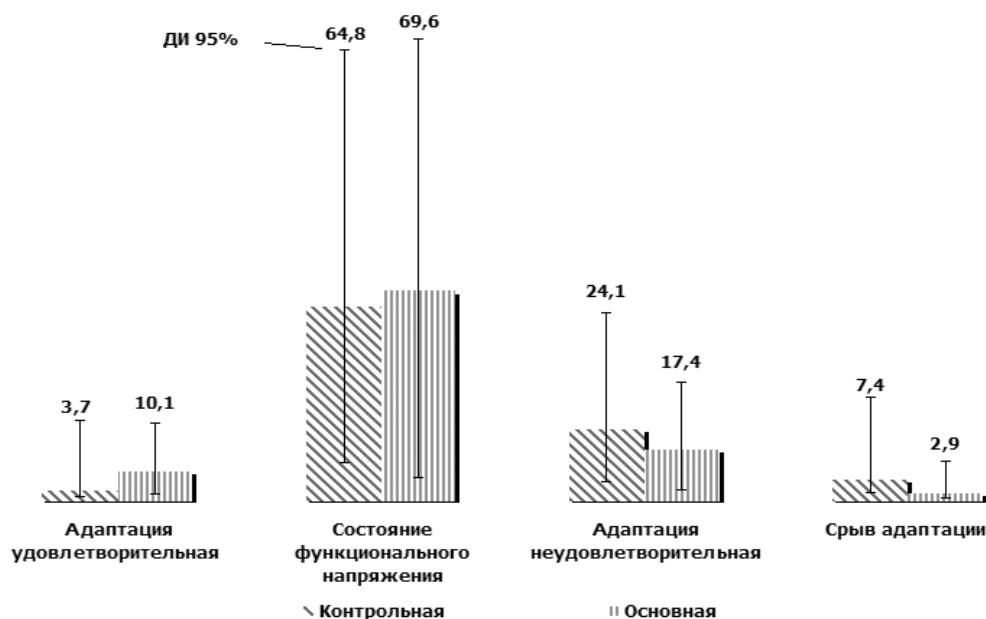


Рис. 1. Распределение обследованного населения Республики Алтай по функциональному состоянию, %

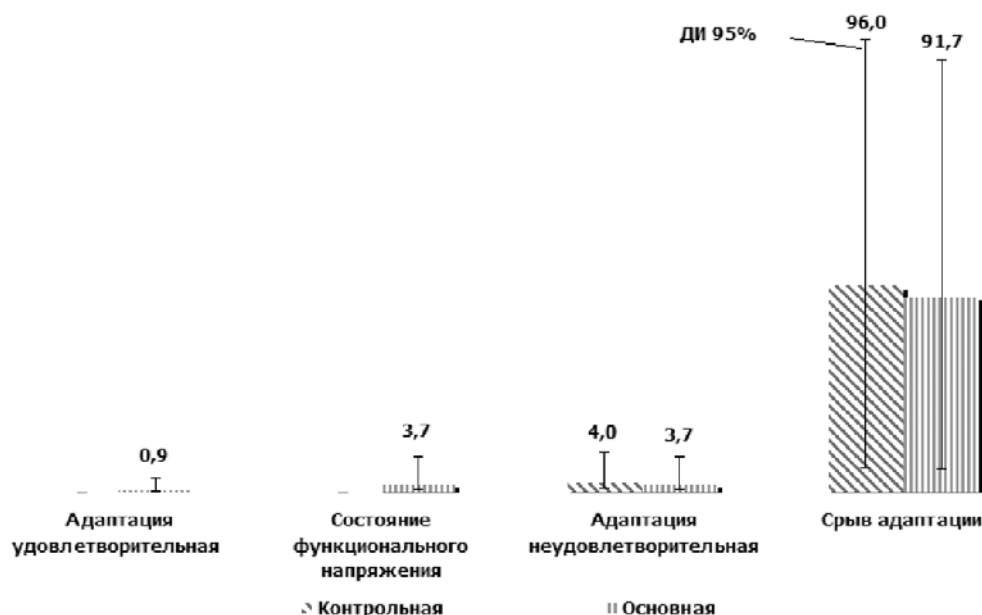


Рис. 2. Распределение обследованного населения Республики Хакасия по функциональному состоянию, %

Как показано на рисунке 3, доли лиц с ускоренным ТС преобладали в основных когортах, а с замедленным – в контрольных.

Таким образом, выявленные изменения в адаптационном состоянии обследованного населения не имели значимых различий между основной и контрольной когортами как в Республике Алтай, так и в Республике Хакасия.

Результаты анализа патологической пораженности обследованного населения в Республике Алтай представлены в табл. 4.

Установлено, что в основной когорте пораженность болезням органов пищеварения (класс XI) значительно выше, чем в контрольной, а пораженность болезнями эндокринной (класс IV) и нервной системы (класс VI) – ниже.

Сравнительный анализ частоты встречаемости отдельных классов болезней среди обследованного населения Республики Алтай представлен в таблице 5.

В основной когорте достоверно чаще встречаются болезни органов пищеварения ($p = 0.01$),

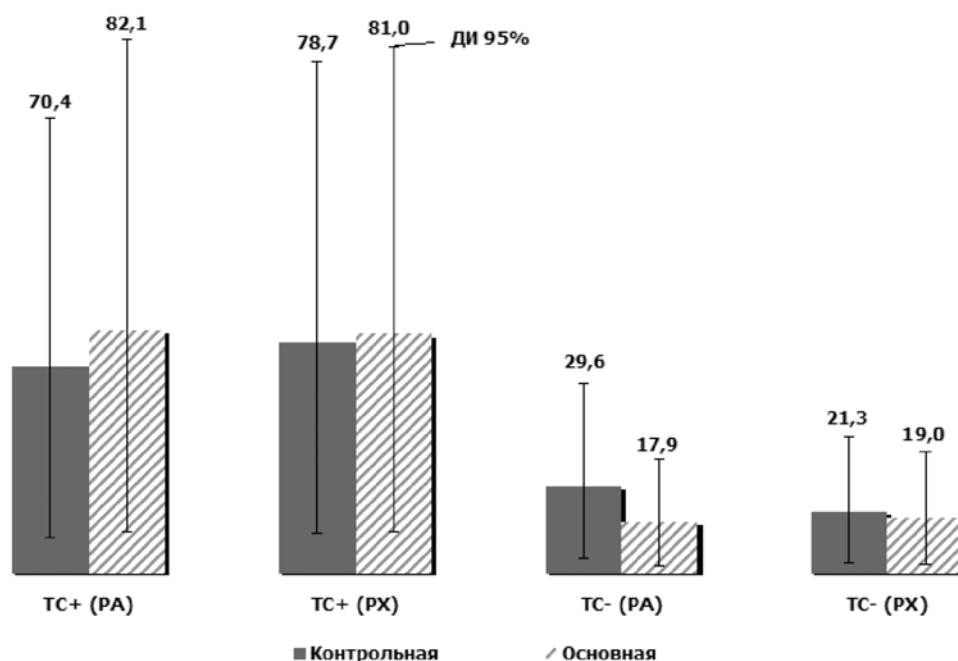


Рис. 3. Распределение обследованного населения по темпу старения, %

Таблица 3

Значения биологического возраста и темпа старения у населения,
проживающего вблизи районов падения ОЧ РН

Республика	Когорта	Темп старения		Биологический возраст	
		ТС+	ТС-	ТС+	ТС-
Алтай	основная	$14.9 \pm 1.1^{*2}$	-4.9 ± 0.7	48.1 ± 1.7	40.6 ± 1.5
	контрольная	9.4 ± 1.0	-5.3 ± 0.8	50.1 ± 1.9	40.6 ± 2.2
Хакасия	основная	11.0 ± 1.0	$-4.1 \pm 0.7^*$	50.2 ± 1.4	38.4 ± 2.4
	контрольная	10.3 ± 0.9	-8.3 ± 1.9	50.5 ± 1.5	40.7 ± 2.4

* $p = 0.05$; $^{*2}p = 0.001$

Таблица 4

Патологическая пораженность населения в Республике Алтай, на 1000 обследованных

Классы		Когорты		
		Основная	Контрольная	t
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	$10,0 \pm 3,1$	$7,8 \pm 2,8$	5,61
IV	Болезни эндокринной системы, расстройство питания, нарушение обмена веществ	$151,7 \pm 11,9^{*3}$	$263,6 \pm 16,0$	
VI	Болезни нервной системы и органов чувств	$301,0 \pm 16,3^*$	$364,3 \pm 18,6$	2,56
IX	Болезни системы кровообращения	$154,2 \pm 12,0$	$124,0 \pm 11,0$	
X	Болезни органов дыхания	$22,4 \pm 4,7$	$31,0 \pm 5,6$	7,64
XI	Болезни органов пищеварения	$164,2 \pm 12,4^{*3}$	$54,3 \pm 7,3$	
XIII	Болезни костно-мышечной системы	$19,9 \pm 4,4^{*2}$	$46,5 \pm 6,8$	
XIV	Болезни мочеполовых органов	$62,2 \pm 7,8$	$54,3 \pm 7,3$	
XVII	Врожденные аномалии	$14,9 \pm 3,9$	$7,8 \pm 2,8$	

* $p = 0.02$;
 $^{*2}p = 0.01$;
 $^{*3}p = 0.001$

Таблица 5

Относительные риски пораженности обследованного населения в Республике Алтай

Классы болезней (МКБ-10)	Показатели		
	ОР	χ^2	P
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	1,26	0,10	0.5
IV. Болезни эндокринной системы, расстройство питания, нарушение обмена веществ	0,58	9,09	0.01
VI. Болезни нервной системы и органов чувств	0,83	2,12	0.5
IX. Болезни системы кровообращения	1,24	0,71	0.5
X. Болезни органов дыхания	0,72	0,77	0.5
XI. Болезни органов пищеварения	3,03	9,05	0.01
XIII. Болезни костно-мышечной системы	0,43	3,83	0.1
XIV. Болезни мочеполовых органов	1,15	0,11	0.5
XVII. Врожденные аномалии	1,90	0,37	0.5

избыточная заболеваемость которыми достигает 67%.

Патологическая пораженность обследованного населения в Республике Хакасия представлена в таблице 6.

Установлено, что патологическая пораженность болезнями органов пищеварения в основной когорте значительно выше, чем в контроле, а пораженность болезнями системы кровообращения, костно-мышечной и мочеполовой систем ниже.

Сравнительный анализ частоты встречаемости заболеваний среди обследованного населения Республики Хакасия по отдельным классам болезней представлен в таблице 7.

В основной когорте значительно чаще встречались болезни органов пищеварения, избыточная заболеваемость которыми составила 24%.

Таким образом, в целом патологическая пораженность обследованного населения, проживающего вблизи западной и северной границ РП № 326, не отличалась от таковой в контроле, за исключением болезней органов пищеварения, которые чаще встречались в основных когортах.

Таблица 6

Патологическая пораженность обследованных в Республике Хакасия, на 1000 обследованных

Классы		Когорты		
		Основная	Контрольная	t
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	0,0 ± 0,0	3,2 ± 2,3	
IV	Болезни эндокринной системы, расстройство питания, нарушение обмена веществ	98,5 ± 11,5	102,9 ± 12,9	
VI	Болезни нервной системы и органов чувств	60,6 ± 9,1	54,7 ± 9,4	
IX	Болезни системы кровообращения	193,2 ± 16,0* ²	260,5 ± 19,8	2,64
X	Болезни органов дыхания	37,9 ± 7,2	51,4 ± 9,1	
XI	Болезни органов пищеварения	424,2 ± 22,9* ²	321,5 ± 21,8	3,25
XIII	Болезни костно-мышечной системы	49,2 ± 8,2*	80,4 ± 11,4	2,22
XIV	Болезни мочеполовых органов	11,4 ± 4,0*	32,2 ± 7,2	2,52
XVII	Врожденные аномалии	0,0 ± 0,0	6,4 ± 3,2	

* p = 0.05;

*² p = 0.01

Обсуждение результатов исследования. Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства обследованных в Республике Алтай как в основной, так и в контрольной когортах, выявлено состояние функционального напряжения, а в Республике Хакасия – резкое снижение функциональных возможностей, причем более выраженное в контроле.

Адаптационное состояние жителей Республики Алтай, проживающих вблизи западной границы РП № 326, отличается более высоким темпом старения при близких величинах БВ. В Республике Хакасия адаптационное состояние населения, проживающего вблизи северной гра-

ницы этого РП, характеризуется менее выраженным замедлением ТС, что свидетельствовало о пониженной активности процессов адаптации.

Патологическая пораженность населения обследованных в обеих республиках сопоставима по уровню, за исключением болезней органов пищеварения, частота которых достоверно выше в основных когортах. Следует отметить, что в обеих республиках выявлена высокая частота заболеваний желчевыводящих путей, что, по-видимому, связано с особенностями питания. Сравнение пораженности обследованного населения показало, что в Республике Алтай характерна более высокая частота заболеваний

Таблица 7

Относительные риски пораженности
обследованного населения в
Республике Хакасия

Классы болезней (МКБ-10)	Показатели		
	ОР	χ^2	P
IV. Болезни эндокринной системы, расстройство питания, нарушение обмена веществ	0,96	0,10	0,5
VI. Болезни нервной системы и органов чувств	1,11	0,02	0,5
IX. Болезни системы кровообращения	0,74	4,04	0,01
X. Болезни органов дыхания	0,74	0,96	0,5
XI. Болезни органов пищеварения	1,32	6,04	0,05
XIII. Болезни костно-мышечной системы	0,61	2,78	0,1
XIV. Болезни мочеполовых органов	0,35	3,81	0,1

эндокринной ($p = 0.001$ и $p = 0.01$), нервной ($p = 0.001$) и мочеполовой ($p = 0.02$ и $p = 0.001$) систем, а для Республики Хакасия – болезней системы кровообращения ($p = 0.001$ и $p = 0.1$), органов пищеварения ($p = 0.001$) и костно-мышечной системы ($p = 0.05$ и $p = 0.01$). Выявленные различия обусловлены, по-видимому, региональными особенностями территорий.

Выводы

1. Функциональные возможности и адаптационное состояние организма у жителей населенных пунктов, расположенных вблизи РП № 326, как в Республике Алтай (ИФИ = 2.8 ± 0.1 ; БВ = 49.9 ± 1.1), так и в Республике Хакасия (ИФИ = 5.2 ± 0.1 ; БВ = 47.2 ± 1.1) не отличались от аналогичных показателей в контрольных когортах (ИФИ = 2.9 ± 0.1 и 5.8 ± 0.1 ; БВ = 47.3 ± 1.6 и 48.4 ± 1.3).

2. Показатели пораженности обследованного населения республик Алтай и Хакасия (100.1 ± 33.2 и 97.2 ± 45.6), проживающего вблизи западной и северной границ РП № 326, сопоставимы с аналогичными показателями в контроле (105.9 ± 41.8 и 101.5 ± 37.7), за исключением болезней органов пищеварения, уровень пораженности которыми был значительно выше в основных когортах ($p = 0.01$ и $p = 0.05$).

3. Влияние последствий ракетно-космической деятельности на состояние здоровья обследованного населения в Республике Алтай и Республике Хакасия не выявлено, а различия между показателями пораженности болезнями органов пищеварения обусловлены, по-видимому, особенностями и характером питания, о чем свидетельствует преобладание заболеваний желчевыводящих путей.

Список литературы

1. Военно-морская и радиационная гигиена. В 2-х томах. Т. I. – СПб.: «ЛИО Редактор», 1998. – 912 с.
2. Мазурин Н.В., Пономаренко В.А., Ступаков Г.П. Гомеостатический потенциал и биологический возраст человека. – М.: Медицина, 1991. – 316 с.
3. Мешков Н.А., Вальцева Е.А. Темп старения как показатель воздействия окружающей среды. Материалы научной конференции «Человек, здоровье, физическая культура и спорт в изменяющемся мире» Коломна, 1997/Тезисы докл. – 1997. – С. 377–378.
4. Мешков Н.А. Влияние различных факторов на функциональное состояние организма в разных половозрастных и этнических группах населения. Человек в авиации и проблемы сохранения его здоровья. / Тез. докл. Второго научн.-практич. конгр. Ассоциации авиационно-космической и экологической медицины России 23–27 октября 2000 г., г. Москва / Под общ. ред. Власова В.Д. – М.: СО «АФЭС», 2000. – С. 62–65.
5. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме: Пер. с англ. – М.: Медгиз, 1960. – С. 51–61.
6. Селье Г. Концепция стресса; как мы ее представляем в 1976 году // Новое в гормонах и механизмах их действия. – Киев, 1977. – С. 27–51.

Summary

The investigation of the influence results of the rocket-cosmic activity on the health of the population, living near to the region of the separating bearing-rocket parts falling down in the Altai Republic and the Khakasia Republic has been fulfilled by cohort method. As to the Altai Republic in the basic and the control cohorts has been found functional tension state, but in the Khakasia Republic there has been sharp reduction of functional possibilities. The pathologic harm to the basic cohorts in the both republics has been characterized by the increased disease of the digestive organs. Perhaps the found differences have been stimulated by the regional peculiarities, but not by rocket-cosmic activity.

КОМПЛЕКСНАЯ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА И ЗДОРОВЬЯ УЧИТЕЛЕЙ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ШКОЛ ЦЕНТРАЛЬНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.А. Гревцова.

Рязанский государственный университет

Существенные изменения, которые претерпела система школьного образования после принятия в 1993 г. Закона РФ «Об образовании», требуют организации и проведения систематизированных исследований по оценке характера и степени влияния комплекса факторов на динамику показателей здоровья главных участников школьного образовательного процесса – учителей и учащихся. В отечественной и зарубежной литературе исследования посвящены в основном характеристике отдельных показателей здоровья лишь одного из участников этого процесса – школьников. Проблемы здоровья учителей не были предметом обсуждения даже в порядке постановки вопроса. Понятие здоровьесберегающие технологии введено в научный дискурс недавно, но оно получило широкое распространение в отношении учащихся, но не учителей. Здоровьесберегающие технологии учителя не приобрели академической респектабельности: по этой теме не читались университетские курсы, не проводились национальные конференции, не издавались сборники. До настоящего времени не изучен комплекс факторов, влияющих на состояние здоровья учителя в новых социально-экономических условиях, не дана оценка и не определен класс условий труда учителей различных специальностей по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса, не разработаны рычаги, направленные на долготелную активную профессиональную деятельность. Возможно, это связано с трудностью организации и проведения подобных исследований, так как профессиональная деятельность учителя жестко регламентирована расписанием школьных занятий.

В этой связи кафедрой охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности Рязанского государственного университета им. С.А. Есенина в 2002 г. разработано и осуществляется новое научное направление в школьной гигиене – «Труд и здоровье учителя общеобразовательной школы». В 2003, 2004 гг. кафедрой организованы и проведены две республиканские конференции, посвященные этой актуальной проблеме, изданы сборники трудов.

Целью исследования является комплексная оценка условий труда и состояния здоровья учителей общеобразовательных школ в ус-

ловиях Центрального федерального округа РФ (ЦФО РФ), разработка мероприятий по оптимизации условий их труда и быта.

Материал и методы исследований. Для достижения поставленной цели выполнены следующие исследования:

- оценка санитарно-гигиенических условий труда учителей (замеры показателей температуры, относительной влажности, освещенности, ЭМП, оценка отделки учебных кабинетов и классов; анализ официальных данных Управлений образования, данных ежегодных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека);

- оценка социально-психологических условий труда учителей (медико-социальное обследование путем анкетирования-интервьюирования более чем в 100 школах ЦФО в количестве более 6 тыс. учителей);

- оценка психофизиологических условий труда учителей (321 хронометражное наблюдение и на их основе определение класса условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса (Р 2.2.755–99), оценка 204 расписаний занятий, оценка фактического питания);

- комплексная углубленная оценка состояния здоровья учителей (анализ заболеваемости с ВУТ за 2001–2005 гг.; состояния сердечно-сосудистой системы в динамике рабочего дня и недели, анализ ЭКГ, оценка показателей гемодинамики; состояния щитовидной железы – осмотр врачом-эндокринологом, биохимическое исследование гормонов, УЗИ; оценка функционального состояния высшей нервной деятельности по таблице В.Я. Анфимова, оперативная дифференцированная самооценка суточной динамики функционального состояния по методике САН, диагностика состояния личностной и реактивной тревожности по Ч. Спилбергеру, оценка степени нервно-психического напряжения по Т. Немчину).

Результаты исследования. Разработка данных показала, что из-за низкой заработной платы и специфики работы педагогические коллективы школ прочно феминизированы. Женщины-педагоги составляют 85,3%, а мужчины – 14,7%. В Тамбовской обл. мужчины-педагоги составляют 19,7%, в Ивановской – 12,1%.

Удельный вес лиц, находящихся в пенсионном возрасте, достаточно высокий – от 9,4% (Белгородская обл.) до 23,2% (Тульская обл.). Средний показатель составляет 14,0%, т. е. каждый 7 учитель – пенсионер.

Условия труда учителя – это не фон, на котором протекает учебный процесс, а его организационная часть. В ЦФО РФ от 80,5% (Владимирская обл.) до 96,0% (Воронежская обл.)

построены по типовым проектам разных лет, остальные расположены в приспособленных зданиях. Имеют мастерские и спортзалы 80,0% школ, пищеблоки и буфеты – 90,0% [4, 5, 6, 7]. Не имеют централизованного отопления 19,5% школ (табл. 1). Требуют капитального ремонта 36,4% школ ЦФО (РФ-5,5%) – каждая вторая городская и каждая третья сельская [3, 6].

Таблица 1

Характеристика санитарно-технического состояния общеобразовательных школ ряда областей ЦФО (в %)

Область	Характеристика			
	Не канализовано	Не имеют централизованного водоснабжения	Не имеют централизованного отопления	Требуют проведения кап. ремонта
Владимирская	17,1	8,0	14,1	22,5
Воронежская	35,2	22,3	22,4	39,2
Ивановская	30,7	13,8	9,6	47,1
Костромская	42,2	21,6	31,1	36,3
Липецкая	27,1	13,3	10,7	43,7
Орловская	34,8	22,8	7,1	30,4
Рязанская	37,1	19,5	16,1	41,6
Тамбовская	51,4	25,7	13,5	38,1
Тверская	44,2	32,2	39,2	29,3
Итого по 9 областям ЦФО (из 17)	36,7	21,2	19,5	36,4

По нашим данным, отделка 78,8% (от обследованных 621) школьных кабинетов не соответствует гигиеническим требованиям. Уровень искусственной освещенности в 27,6% из 3726 замеров ниже установленных нормативов, КЕО – в 19,2%. Удельный вес учреждений, не соответствующих санитарно-гигиеническим нормам по освещенности составляет от 6,0 до 28,3%, по показателям микроклимата – от 2,9 до 21,1%. В каждой третьей из обследованных школ отмечено превышение фактической вместимости над проектной.

Наши исследования показали, что по многофункциональности, разнообразию видов деятельности, нервному и психическому напряжению труд учителя не имеет себе равных. С учетом «Гигиенических критериев оценки и классификации труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса» Р 2.2.755–99, утвержденных МЗ РФ, условия труда учителя оцениваются как вредные и напряженные, 3 класс 1 степени, что аналогично для труда операторов, железнодорожников и авиадиспетчеров, машинистов электропоездов, станочников и других специалистов, получающих за свой вредный труд соответствующие доплаты в соответствии с Постановлением Правительства и Минтруда.

Фактическое питание 546 учителей средних школ изучали анкетно-опросным методом непрерывно в течение 7 дней в зимне-весенний период в соответствии с «Методическими рекомендациями по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания» Минздрава СССР (1984) [1]. Индивидуальное суточное потребление рассчитывали по таблицам химического состава пищевых продуктов [8, 9]. Полученные данные сравнивали с нормами физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения [2]. Результаты анализа по трем основным пищевым компонентам представлены в табл. 2, из которой видно, что общее содержание белков в пищевых рационах ниже физиологической нормы у 1/2 (52,1%) женщин и мужчин (62,3%) учителей и только у 1/3 соответствует оптимальному количеству.

Уровень потребления жиров и углеводов в 50,0% случаев соответствует физиологической норме в обеих группах, но у 1/5 женщин и у 1/3 мужчин – ниже нормы. Обеспеченность витаминами составляет (в% от физиологической потребности): С – 64–77,0%; В1–66,7–82,0%; РР – 81,9–92,2%; В2–76,9–86,7%. Минеральный состав рационов также не сбалансирован: при удовлетворительной обеспеченности Fe отмечается недостаток Са (38–39,3%), Mg (38,5–

Таблица 2

Анализ макронутриентного состава среднесуточного рациона учителей общеобразовательных школ
Центрального федерального округа (отклонения от нормы в %)

Пищевой компонент	Физиологическая норма, г	Процент лиц с содержанием компонента		
		норма	выше нормы	ниже нормы
женщины				
Белки	59 ± 10%	31,6	16,3	52,1
Жиры	63 ± 10%	46,8	34,4	18,8
Углеводы	274 ± 10%	57,2	25,2	17,6
Общая калорийность, ккал	1900 ± 10%	31,0 29,2 39,8		
мужчины				
Белки	68 ± 10%	26,4	11,3	62,3
Жиры	77 ± 10%	43,5	20,2	36,3
Углеводы	335 ± 10%	49,4	20,4	30,2
Общая калорийность, ккал	2300 ± 10%	19,4 17,7 62,9		

47,3%), Р (31,3 – 33,9%). Об углеводистой направленности свидетельствует структура используемого продуктового набора: потребление хлебопродуктов и картофеля в 1,5 раза выше нормы. По основным продуктовым группам (мясо и мясопродукты, молоко, рыба, яйца) наблюдается выраженный дефицит – до 35,0%. Учителя потребляют менее половины (173,2 ± 8,8 г/сут) рекомендуемой ВОЗ нормы (400 г/сут) фруктов и овощей, лежащей в основе профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний [10]. К недостаткам организации и состояния фактического питания учителей следует отнести нерациональное распределение суточной калорийности между отдельными приемами пищи (обед 40–50% калорийности вместо 35,0%, поздний ужин до 30–40% калорийности при норме 25,0%). Только 1/5 (21,6%) принимают пищу 4–5 раз в день. Не придерживается одних и тех же сроков приема пищи 66,8% учителей, для 22,3% характерно отсутствие завтрака. Таким образом, режим питания учителей также является нерациональным.

Эпидемиологическое популяционное обследование 723 женщин-учителей выявило частоту патологии щитовидной железы (ЩЖ) – 48 ± 3,3% (контрольная группа – 46,7 ± 3,3%, $p > 0,05$) в виде диффузного, диффузно-узлового и узлового увеличения ее I и II степени в соответствии с «Классификацией ВОЗ (1994)». Из числа учителей с выявленной патологией ЩЖ диффузный зоб обнаружен у 68,4%, узловой – у 6,6%, смешанный – у 12,0%, аутоиммунный тиреоидит – у 13,0%, лиц с токсическими формами зоба не выявлено. Узловое увеличение ЩЖ среди учителей (6,6%) достоверно выше, чем в контрольной группе (2,8%, $p < 0,05$), по остальным формам зоба достоверных различий не выявлено. Сравнение уровня патологии ЩЖ в промышленном и условно-чистом округах г.

Рязани установило существенное повышение частоты гиперплазии у учителей, проживающих и работающих в промышленном округе (55,7 ± 2,6% против 41,9 ± 2,7%, $p < 0,01$), что позволяет считать техногенную химическую нагрузку мощным струмогенным фактором. Данные УЗИ и гормональной функции (уровень ТТГ, Т₄) также свидетельствуют о влиянии антропогенного загрязнения на нарастание тиреоидной патологии на фоне природного йоддефицита. Показатели гормонального профиля у большинства (97,9%) обследованных учителей свидетельствуют о сохранении функции ЩЖ – эутиреоидном состоянии.

Труд учителя, характеризующийся психоэмоциональным напряжением и гиподинамией, оказывает влияние на частоту артериальной гипертензии (АГ): в основной группе показатель равен 35,6 ± 3,2%, в контрольной – 26,5 ± 2,9%, $p < 0,05$. В ЭКГ – патологии наибольший удельный вес приходится на диффузные изменения миокарда (34,2 ± 3,2%). Второй по частоте патологией является нарушение проводимости (29,0 ± 3,1%), гипертрофические изменения желудочков и предсердий составляют 26,8 ± 3,0%. Достоверных различий с контрольной группой не выявлено.

Заболеваемость с ВУТ в группе женщин в 1,6 раза выше, чем у мужчин (болеющие лица – 44,8 против 27,9; случаи – 69,6 против 43,9; дни – 737,8 против 469,7, $p < 0,01$). Вышеперечисленные показатели в 1,5–2 раза ниже по сравнению с 1976 г. и не отражают истинного состояния здоровья: учителя переносят заболевания «на ногах» из-за низкого уровня развития здравоохранения (очереди в поликлиниках), из-за нежелания потратить муниципальную надбавку в месяц, процент оплаты отпусковых, боязни быть сокращенной.

Нерациональная организация труда учителей и их перегрузка (рабочее время учителя,

нормированное и ненормированное, составляют по данным наших хронометражных исследований 10–11 часов ежедневно) способствуют снижению работоспособности и нарастанию утомления. Изучение нервно-психического напряжения (НПН) по методике Т. Немчина показало, что 2/3 всех обследованных испытывают НПН I степени (86,5% мужчин и 72,2% женщин), 1/3 (27,7%) женщин – учителей испытывает НПН II степени, у мужчин этот показатель вдвое меньше. У женщин – учителей более высокий уровень реактивной и личностной тревожности, чем у мужчин. Это говорит о том, что труд учителя, характеризующийся высоким психоэмоциональным напряжением, предпочтительнее для мужчин, чем для женщин.

Выводы.

1. Условия труда учителя оцениваются как вредные и напряженные, 3 класс 1 степени, следовательно, заработная плата учителя должна адекватно отражать степень напряженности трудового процесса.

2. Современные преобразования и реформы в области образования предполагают организацию здоровьесберегающих технологий труда учителей, под которыми понимается прежде всего улучшение санитарно-гигиенических условий труда, позволяющих повысить эффективность образовательного процесса; для выполнения этого условия необходимо улучшить финансирование данной отрасли.

3. Анализ рационов питания учителей общеобразовательных школ выявил несоответствие их химического состава физиологическим потребностям организма в пищевых веществах и энергии, что отражается на состоянии пищевого статуса и отрицательно влияет на показатели здоровья и работоспособность. Необходима гигиеническая рационализация питания учителей с расширением ассортимента полноценных натуральных продуктов, соблюдением режима питания, что при современном уровне оплаты труда учителя выполнить нереально.

4. Показатели здоровья данной профессиональной группы требуют научного обоснования

частоты и содержания профилактических и диспансерных осмотров, выбора оптимальных форм организации их медицинского обслуживания.

Список литературы

1. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния и состояния здоровья населения в связи с характером питания. – М., 1984. – 28 с.
2. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения // Вопросы питания. – 1992. – № 2. – С. 6–15.
3. Образование Рязанской области: статистический сборник. – Рязань, 2006. – С. 65.
4. О санитарно-эпидемиологической обстановке во Владимирской области в 2005 г.: Государственный доклад. – Владимир, 2006. – 137 с.
5. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Воронежской области в 2005 г.: Государственный доклад. – Воронеж, 2006. – 156 с.
6. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2004 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 269 с.
7. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Рязанской области в 2005 г.: Государственный доклад. – Рязань, 2005. – 191 с.
8. Покровский А.А. Химический состав пищевых продуктов. – М., 1976. – 376 с.
9. Скурихин И.И., Шатерников В.А. Химический состав пищевых продуктов. – М., 1984. – 358 с.
10. Руководство CINDI по питанию. CINDI Guide. WHO, Regional office for Europe, 1999. EUR/00/5018028.

Summary

The research of Teachers' labour and health is carried out by RSU (Ryazan State University) in the Central Region of RF (Russian Federation). 36,4% of schools require capital repairs. The conditions of Teachers' labour are estimated as harmful and strained of the 3rd (third) class of the 1st (first) degree. The deficit up to 35%, is noted in rations of nourishment of main food groups. Basedow's goiter is discovered among 68,4%, nodular goiter – among 6,6% and mixed goiter among 12,0%. The frequency of arterial hypertension makes up 35,6 %.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, РАБОТАЮЩИХ В ШВЕЙНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

В.И. Свидовый, Е.В. Смирнова

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

С давних пор в швейном производстве используется в основном женский труд. Вредными производственными факторами, действующими на женский организм, являются: шум, вибрация, электромагнитные поля промыш-

ленной частоты, перенапряжение зрения, пыль, вынужденная рабочая поза (сидя или стоя). В тех случаях, когда для склеивания тканей используются различные клеи, на работников действуют токсические вещества.

Цель исследования. Изучить особенности условий труда работниц швейного производства и их влияние на репродуктивную функцию.

Задачи исследования. 1. Изучить факторы производственной среды на рабочих местах работниц швейного производства; 2. Дать гигиеническую оценку условиям труда; 3. По данным медико-социологического исследования изучить состояние здоровья женщин.

Материал и методы исследования. Измерение шума и вибрации проводилось аппаратурой типа «ВШВ-003М2», имеющей поверочное свидетельство, в соответствии с ГОСТ 12.1.050–86 «Методы измерения шума на рабочих местах», а гигиеническая оценка согласно СН «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых и общественных зданий и на территории жилой застройки». Оценка вибрации осуществлялась в соответствии с СН «Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий». Для непостоянных уровней вибрации оценивались скорректированные уровни виброскорости. Измерения магнитных полей проводились трехкомпонентным магнитометром «МВС-1», параметры освещенности «Люксметр-Яркомером» типа ТКА-04/3 по общепринятой методике. Гигиеническая оценка осуществлялась в соответствии с СанПиН 2.2.4.1191–03 «Электромагнитные поля в производственных условиях» и СНиП 23–05–95 «Естественное и искусственное освещение». Медико-социологические исследования были проведены методом анкетирования по методике, утвержденной МЗ РФ. Опрошенные работницы были разделены на две группы: контрольная и исследуемая. Анкеты отражали вопросы о гражданском, гинекологическом статусах, профессиональном анамнезе.

Результаты исследований. Проведённые исследования показали, что на раскройном участке источниками шума являются переносные ручные и стационарные раскройные машины. Общий уровень интенсивности звука не превышает нормируемые величины. По спектральным характеристикам при раскрое трикотажного полотна отмечалось незначительное превышение на 3 дБ на среднегеометрической частоте 8000 Гц.

В швейном цехе основными источниками шума являются швейные машины. Шум, создаваемый данным оборудованием, по своим частотным характеристикам высокочастотный, превышения допустимых уровней звукового давления регистрировались в диапазоне частот 500–8000 Гц. Уровни звука при работе этого оборудования колебались от 81 до 93 дБА. Шум по временным характеристикам является непостоянным. Хронометраж рабочего времени показал, что шум воздействует около 5 часов. Остальное время (3 часа) на швею-мотористку

действует шум от расположенного рядом оборудования и составляет 74–78 дБА. Расчёт эквивалентного прерывистого шума показал, что отмечается превышение допустимых уровней звука от 2 до 12 дБА. Таким образом, на организм работниц действует эквивалентный уровень шума от 80 до 92 дБА.

В раскройном цехе при работе стационарных машин уровни виброскорости, регистрируемые на поверхности стола, не превышали допустимых величин. Ручные раскройные машины генерировали максимальные уровни виброскорости на частоте 125 Гц, что превышает допустимый уровень на 1–2 дБ. Корректированные уровни виброскорости от указанного оборудования не превышают допустимых величин.

Источниками локальной вибрации и электромагнитных полей (ЭМП) в швейном цехе являются электродвигатели, которые крепятся непосредственно к крышке стола и не имеют демпфирующих прокладок. Каждая машина, в зависимости от типа, оснащена электродвигателем мощностью от 0,2 до 0,37 кВт, который находится в непосредственной близости от рабочего места на расстоянии 0,15–0,4 м. Вибрация передаётся в основном на поверхность стола и на корпус швейной машины. Учитывая дробность вибрационного цикла необходимо сказать, что фактические скорректированные уровни виброскорости, регистрируемые на швейном оборудовании, укладываются в нормативные параметры. Таким образом, на организм швей-мотористок в течение рабочей смены действует эквивалентный уровень шума с уровнем интенсивности до 92 дБА. Современные швейные машины оснащены как отечественными, так и импортными электрическими машинами, которые размещены вдоль линий конвейера на расстоянии друг от друга 0,5–1 м. По данным литературных источников [2] выявлена более высокая чувствительность женского организма к воздействию низкочастотной общей вибрации, большая частота жалоб женщин на усталость, головную боль, боли в пояснице. Методом реографии обнаружен венозный застой в сосудах малого таза, наиболее выраженный в дни менструаций.

Анализ результатов исследований показал, что для каждой производственной операции характерна своя амплитуда и форма нестационарных вариаций магнитных полей.

Динамические спектры вариаций магнитных полей колеблются в диапазоне частот от 20 до 50 Гц. Уровни вариаций магнитных полей на рабочих местах в области груди и области ног работниц не превышают ПДУ и составляют 0,4–7,0 и 60,0 мкТл соответственно. Ввиду близкого расположения рабочих мест швей-мотористок они подвергаются воздействию магнитных по-

лей в течение смены. Длительное стрессирование организма женщин, работающих в условиях воздействия магнитных полей, приводило к дезадапционным явлениям в фетоплацентарном комплексе и как следствие этого к досрочному прерыванию беременности. Следствием сдвигов в адапционно-метаболических реакциях явилось рождение детей с более низкой оценкой по шкале Апгар, малой массой тела и железодефицитной анемией [1].

Искусственная освещенность оценивалась от источников, представленных люминесцентными лампами типа ЛБ и ЛД, создаваемая как системой комбинированного, так и общего освещения.

Анализировались параметры, влияющие на зрительный анализатор, такие как яркость и равномерность освещения. Результаты измерений показали, что на всех пяти потоках конвейера швейного цеха уровни освещенности на рабочих местах швей-мотористок не соответствует нормируемым величинам, отмечается неравномерность освещенности, что создаёт условия для переадаптации зрительного анализатора, следствием чего происходит утомление зрительного анализатора. Об этом свидетельствуют жалобы работниц на утомление зрения к концу рабочего дня и его снижение с увеличением стажа работы.

Кроме того, неблагоприятное влияние на организм женщин может оказывать вынужденная поза сидя или стоя. Длительное нахождение в рабочей позе приводит к существенным изменениям кровообращения, причем частота случаев застойных сосудистых реакций и варикозного расширения вен ног увеличивается с возрастом и стажем работы. Характер рабочей позы женщины влияет на уровень кровенаполнения в нижней половине тела. Наименее благоприятной рабочей позой для женщин, способствующей увеличению кровенаполнения в малом тазу, является поза сидя, согнувшись [2].

Женщины, работающие в условиях нагревающего микроклимата, в 2 раза чаще имели осложнения беременности, у них рождались маловесные дети и с железодефицитной анемией. Под воздействием вредных условий труда в организме беременных наступают гормональные, иммунологические, метаболические и другие нарушения, которые способствуют раннему (24–26 недель) развитию токсикоза [3].

Нами были проведены медико-социологические исследования на швейных предприятиях Санкт-Петербурга методом анкетирования по методике, утвержденной МЗ РФ. Опрошенные работницы были разделены на две группы: контрольная (инженерно-технический персонал, администрация) и исследуемая (швеи и раскройщицы). Анкеты отражали вопросы о гражданском и гинекологическом статусах,

профессиональном анамнезе. Результаты исследования показали, что: работницы отмечают наличие риска для здоровья в связи с работой.

С увеличением стажа работы в исследуемой группе возрастает гинекологическая заболеваемость (эрозивные изменения шейки матки, миомы матки, кисты яичников, нарушения менструального цикла). Увеличивается частота осложнений беременности и родов (затруднения при желании забеременеть, токсикозы первой и второй половины беременности, спонтанные аборт, внематочная беременность, роды мертворожденным, роды при ягодичном предлежании, роды с использованием щипцов, кесарево сечение, раннее излитие вод, быстрые роды, недоношенная беременность). До поступления на специальности в швейное производство гинекологических заболеваний не отмечалось.

У детей тех, кто работал во время беременности по основной профессии, наблюдаются отклонения от нормы как в физическом, так и психическом развитии (отставание в весе, росте, гиперактивность, неусидчивость, косоглазие).

Таким образом, полученные данные позволяют высказать предположение, что имеющиеся неблагоприятные факторы производственной среды: шум, вибрация, магнитные поля, низкая и неравномерная освещенность рабочих мест, вынужденная рабочая поза могут вызвать нарушение репродуктивной функции.

Выводы

1. Работницы швейного производства подвергаются сочетанному воздействию широкополосного, высокочастотного, непостоянного шума, скорректированных уровней локальной вибрации, вариаций магнитных полей, недостаточной освещенности рабочих мест и рабочей зоны, запыленности воздуха и вынужденной рабочей позы;

2. Эквивалентные уровни непостоянного шума составляют 92 дБА, скорректированные уровни локальной вибрации 115–117 дБ с превышением на частоте 125 Гц на 3–5 дБ. Вариации магнитных полей колеблются в диапазоне частот от 20 до 50 Гц и составляют в области груди и ног работниц 0,4–7,0 мкТл и 60,0 мкТл соответственно;

3. Согласно Руководству 2.2.2006–0,5 условия труда в швейном производстве по тяжести и напряженности соответствуют 3 классу 2 степени (3.2), а по степени профессионального риска относятся к категории 1Б (предполагаемый профессиональный риск);

4. Повышенный уровень гинекологической заболеваемости и увеличение частоты осложнений беременности и родов является следствием сочетанного действия производственных факторов. Частота указанных заболеваний возрастает с увеличением стажа работы.

Список литературы

1. Иванов А.В., Кожин А.А. Репродуктивная функция женщин, работающих в условиях комбинированного действия магнитных полей // Медицина труда и пром. экология. – 1999. – № 3. – С. 26–29.
2. Механтьев И.И., Чувинова Н.В. Влияние производственных процессов на здоровье работающих женщин // Медицина труда и пром. экология. – 2002. – № 7. – С. 29–31.
3. Сивочалова О.В., Радионова Г.К. Медико-экологические аспекты проблемы охраны репродуктив-

ного здоровья работающих России // Медицина труда и пром. экология. – 1999. – № 3. – С. 1–5.

Summary

The given measurements of production factors on sewing manufactures have allowed to establish a prospective professional risk. The carried out sociological research has revealed interrelation between working conditions, gynecologic disease of working women and health of the subsequent generation.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТРАВМАТИЗМА КАК ОСНОВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ БЕЗОПАСНОСТИ ТРУДА ДЛЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ГОРНО-ХИМИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА КОЛЬСКОГО ЗАПОЛЯРЬЯ

И.П. Карначев, В.С. Свинин, О.В. Натаров, А.Н. Никанов

Научно-исследовательская лаборатория ФГУН Северо-Западный научный центр гигиены и общественного
здоровья Роспотребнадзора, г. Кировск

Открытое акционерное общество «Апатит», г. Кировск

Актуальность проблем безопасности труда определяется по состоянию производственного травматизма и профессиональной заболеваемости, количеству аварий и техногенных катастроф. Указанные проблемы губительным образом сказываются на жизнедеятельности трудоспособного населения и при общем снижении численности экономически активного населения в России ведут к ухудшению демографической ситуации. Общая тенденция роста производственного травматизма в различных отраслях экономики России за последнее время обусловлена совокупностью следующих причин «... а) старение и износ технологического оборудования, машин и механизмов; б) невыполнение работодателем необходимых организационных мероприятий по обеспечению безопасных условий труда для непосредственных исполнителей работ; в) отсутствие эффективного надзора за безопасным производством работ со стороны руководителей работ; г) отсутствие ответственных лиц за безопасное производство работ; д) производство работ без разработки необходимой технологической документации; е) неудовлетворительная организация обучения и проверки знаний по охране труда, отсутствие инструктажей по безопасности труда; ж) снижение трудовой и технологической дисциплины [1].

Поскольку предприятия горнодобывающего и перерабатывающего комплекса Мурманской области составляют основу ее социально-экономического потенциала, то вопросам безопасности труда на них должно уделяться особое внимание [2]. Этот акцент обусловлен еще и тем обстоятельством, что указанные предприятия отно-

сятся к числу производств с максимальным классом профессионального риска в соответствии с постановлением Правительства РФ от 31.08.99 № 975 «Правила отнесения отраслей экономики к классу профессионального риска».

Существующая на сегодня система учета производственного травматизма на этих предприятиях дает возможность получить первичный статистический материал для создания моделей оценки безопасности труда и проверки их адекватности на изменения условий труда. Перспективным подходом к решению перечисленных проблем является не просто формализация модели безопасности труда с помощью известных вероятностно-статистических методов, но и прогнозное моделирование для оценки развития производственного травматизма в перспективе и принятия оптимального решения по управлению общей безопасностью на предприятии.

В качестве объекта исследования рассмотрен краткосрочный прогнозный анализ производственного травматизма в ОАО «Апатит», являющегося крупнейшим промышленным предприятием горно-химического комплекса на Северо-Западе России. Краткосрочный прогноз (сроком до одного года) позволяет давать более надежные результаты, поскольку такой период упреждения предполагает, что не происходит существенных изменений условий развития изучаемого явления. Исследования проведены на основе квартальных данных временного ряда производственного травматизма за период с 2000–2004 гг. с помощью методов прогнозного моделирования для временных рядов – экспоненциального сглаживания и экстраполяция

тренда. Указанные способы прогнозирования являются простейшими, весьма эффективными и надежными [3, 5].

Метод экспоненциального сглаживания позволяет произвести анализ тренда (тенденции), отражающий не средний уровень временного ряда, а рассмотреть такой вариант прогноза, при котором более поздним наблюдениям придается наибольший вес. Для учёта тренда в нестационарных рядах применяется специальное двухпараметрическое линейное экспоненциальное сглаживание с учётом тренда (метод Хольта) [3]. Другой метод линейного и сезонного экспоненциального сглаживания (метод Винтера) является трёхпараметрическим, так как включает три сглаживающие константы. Он содержит три уравнения, где к двум уравнениям, сглаживающим наблюдения и тренд, добавляется уравнение для сглаживания сезонных изменений. Однако, поскольку в рассматриваемом временном ряду имеются в наличии периодические колебания, очевидно, что прогнозная модель должна учитывать эти колебания. С этой целью используется гармонический анализ, позволяющий выразить периодическую функцию исследуемого явления в виде ряда Фурье по гармоникам разных порядков [4]. Метод экстраполяции тренда предполагает, что тенденция изменения прогнозируемого показателя за прошлые временные периоды полностью переносится на будущее.

Представленные графики фактического и прогнозного уровней показателей травматизма, при их наложении друг на друга, отражают графическую интерпретацию прогнозных моделей (рис. 1). Однако для оценки меры ошибки погрешности прогноза следует использовать различные аналитические критерии, сравнение которых и определит выбор наиболее адекватной модели.

В качестве таковых рассмотрим наиболее распространенные индексы сравнительной оценки в виде следующих ошибок погрешностей прогноза:

- средняя абсолютная ошибка (MAD);
- средняя квадратичная ошибка (MSE);
- средняя абсолютная относительная ошибка (MAPE);
- средняя относительная ошибка (MPE).

Приведем количественно-качественную характеристику каждого из 4-х показателей погрешности методов прогнозирования. Для удобства анализа результаты вычислений ошибок прогноза по каждому методу сведены в таблицу 1. Если значение MAD равно нулю, то это идеальный прогноз, т. е. чем ближе ее значение к нулю, тем меньше сумма абсолютных величин ошибок и наиболее оптимально выбрана модель прогноза. Параметр MSE является часто используемым индикатором качества подгонки

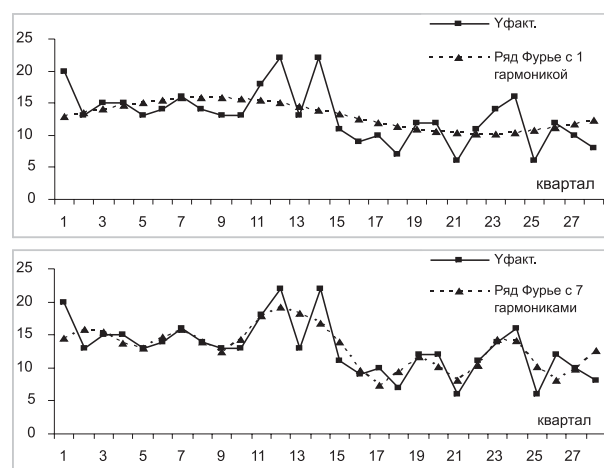


Рис. 1. Пример прогона модели производственного травматизма за период с 2000 по 2004 гг. (поквартально) гармонической функции ряда Фурье с различным числом гармоник (1 и 7).

прогноза и исчисляется как сумма (или среднее) квадратов ошибок. MSE позволяет определить отдельные существенные отклонения (в виде выбросов) от значений фактических данных, если они присутствуют. Для оценки качества подгонки прогноза предпочтительней использовать такой показатель, как MAPE. Для анализа качества модели прогноза по величине смещения прогнозных и фактических уровней, т. е. оценить завышенными или заниженными являются результаты прогнозирования, применяется средняя относительная ошибка MPE. Очевидно, что если показатель MPE близок к нулю, то смещение отсутствует. Если же имеет место завышенность прогноза, то его значение отрицательно и наоборот, при положительном MPE прогнозные оценки занижены.

Таким образом, на основе математико-статистического анализа различных методов прогнозного моделирования описан подход, позволяющий обосновать выбор оптимального типа модели производственного травматизма для краткосрочного анализа безопасности труда для предприятий горно-химического комплекса Кольского Заполярья. Сравнительная оценка результатов использования различных вариантов прогнозного моделирования позволяет сделать следующие выводы:

1) Лучшие результаты экспоненциального сглаживания среди трех вариантов (простое, линейное и с учетом тренда и сезонности) по показателям MAD, MSE, MAPE дает метод простого экспоненциального сглаживания с $A = 0,9$ и модель прогноза по методу Винтера (с учетом тренда и сезонности) с параметрами $A = 0,4$, $B = 0,1$, $C = 0,3$. Несмотря на то обстоятельство, что прогнозная модель по первому методу имеет завышенность по MPE (показатель – 0,0612) в 49,76 ниже, чем заниженная оценка по MPE (показатель 3,0458) модели по методу Винтера,

Таблица 1

Оценка ошибок прогнозирования производственного
для ОАО «Апатит» травматизма по методам прогнозирования

Вид погрешности прогноза	Метод ЛЭС	Метод ЛСЭС (с учетом тренда и сезонности)	Метод ПЭС		Метод ЭТ (по ряду Фурье)
	A = 0,3 B = 0,3	A = 0,4 B = 0,1 C = 0,3	A = 0,3	A = 0,5	13-я гармоника
MAD (средняя абсолютная погрешность)	3,4862	1,5387	2,3100	2,3100	0,3929
MSE (средняя квадратическая ошибка)	20,2022	3,4574	10,5350	5,3750	0,1543
MAPE (средняя абсолютная относительная ошибка)	0,2585	0,1202	0,1440	0,1243	0,0337
MPE (показатель средней относительной ошибки)	0,3166	3,0458	-0,4288	-0,3063	-0,0013

Примечание. Метод ЛЭС – линейного экспоненциального сглаживания; Метод ЛСЭС – линейного и сезонного экспоненциального сглаживания; Метод ПЭС – простого экспоненциального сглаживания; Метод ЭТ – экстраполяции тренда

предпочтение следует отдать второй модели. Для нее необходимо произвести прогон всех возможных вариантов перебора констант А, В, С с шагом 0,05 (что составит 512 вариантов модели Винтера), добиваясь минимизации ошибки по параметру МРЕ);

2). Наиболее оптимальный вариант модели, полученной по результатам сравнительного анализа дает метод гармонического анализа по ряду Фурье, что показал расчет показателей погрешности прогноза по MAD, MAPE, MPE, имеющие самые минимальные значения. Показатель MSE, отражающий большие отклонения прогнозных уровней от фактических данных, также лучше (например, у двух выше перечисленных методов он соответственно составляет 2,2450 и 3,4574, а для ряда Фурье 0,1543).

Очевидно, что для контроля и «управления» показателями травматизма на основании полученных результатов, необходимо продолжить исследования, количественно оценив влияние отдельных факторов на результативную переменную – травматизм, с определением тесноты связи между ними. Определив, таким образом, результативный тип модели процесса, которая позволит выявить тенденцию травматизма во взаимосвязи с причинами их обуслов-

ливающими, можно далее провести аналогичное прогнозное моделирование данного явления не только для предприятия в целом, но и отдельно по крупным структурным подразделениям, несущих основную объективную «нагрузку» по травматизму.

Список литературы

1. Состояние условий и охраны труда в Российской Федерации в 2000 году и меры по их улучшению. Национальный доклад. – М.: Министерство труда и социального развития РФ, 2001. – 50 с.
2. Ильин А.М., Антипов В.Н., Наймарк А.М. Безопасность труда в горной промышленности. – М.: Недра, 1991. – 40 с.
3. Сулицкий В.Н. Методы статистического анализа в управлении. – М.: Дело, 2002. – 520 с.
4. Статистическое моделирование и прогнозирование /Под ред. Гранберга А.Г. – М.: Финансы и статистика, 1990. – 383 с
5. Рабочая книга по прогнозированию /Под ред. Бестужева-Лада И.В. – М.: Мысль, 1982. – 430 с.

Summary

The comparative analysis of prognostication models of industry injures timing line for regional mining enterprises, has been presented. The choice of optimum model type, based on mathematical and statistics of different prognostication methods, errors, has been grounded.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ЯМАЛЬСКОГО РЕГИОНА

Л.И. Кирилук, Е.А. Бахтина, В.А. Шестакова,
Т.Н. Захарина, Н.В. Тринченко, Н.Ю. Подавинникова
НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, г. Надым

Изучение влияния недостатка или избытка микроэлементов (МЭ) в среде обитания на обмен веществ, адаптацию организмов к различным экологическим условиям, а также на возникновение эндемий представляется возможным с позиций биохимической экологии [4]. Доказано, что от химического элементного состава окружающей среды зависит морфологическая и физиологическая изменчивость, рост и развитие организмов. Поэтому нарушение баланса микроэлементов в среде, как это происходит в биогеохимических провинциях, вызывает патологические изменения в организме человека [5]. Поэтому, наряду с биохимическими эндемиями природного происхождения, следует изучать и те заболевания, которые являются реакцией на аномальный состав природной среды, измененной техногенной деятельностью человека.

По многочисленным литературным данным, природа многих заболеваний полиэтиологична [7, 12, 15]. Поэтому задача выявления связи между воздействием одного из факторов, которые могут рассматриваться как причинные (избыток токсичных тяжелых металлов, дефицит эссенциальных элементов), и состоянием здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях является очень сложной.

Наибольшее применение анализы волос на содержание микроэлементов нашли в гигиенической, донозологической диагностике [15]. Хотя для клиники наиболее показательным является анализ крови, тем не менее, в последнее время увеличился интерес к анализу волос, как методу оценки обменных процессов у больных [9, 11, 14].

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе, в основном, представлены данные о взаимосвязи отдельных нозологий и содержания одного – двух химических элементов в волосах [16, 18, 19]. Комплексные исследования, в которых рассматриваются связи между отдельными нозологиями и элементным статусом человека, встречаются значительно реже [12]. Высказано предположение о том, что уровень содержания химических элементов в волосах отражает нагрузку на организм токсичными, а также уровень обеспеченности эссенциальными МЭ.

Описаны заболевания и синдромы, возникающие при грубых избытках и дефицитах многих элементов. Учитывая, что диапазон ре-

ферентных значений для некоторых химических веществ составляет несколько порядков, изменения внутри этого диапазона, в совокупности с другими признаками, тоже могут свидетельствовать о нарушении гомеостаза и об изменении функционирования тех или иных органов и систем, предрасположенности к отдельным заболеваниям, состояниях предболезни и болезни. Такие состояния требуют коррекции элементного статуса в качестве этиологического или патогенетического этапа лечения [1].

Для установления связи содержания МЭ в волосах с заболеваемостью отдельными классами болезней человека нами проведено исследование многоэлементного состава волос пациентов с хроническими заболеваниями вне фазы обострения. Путем анкетирования выявлялись «часто и длительно болеющие» острыми респираторными заболеваниями, аллергией, заболеваниями ЛОР-органов. Диагноз – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – верифицировался врачами в клинике Института.

Содержание микроэлементов (Cu, Zn, Mn, Fe, Ag, Co, Ni, Cr, Cd и Pb) в волосах на покрове жителей Надымского, Пуровского и Приуральского районов Ямальского региона определяли атомно-абсорбционным методом на спектрометре «Spectr AA-50B» фирмы «Varian» (Австралия) согласно методическим рекомендациям [8]. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы «Statistica 6,0». Общее количество обследованных лиц составило 1142 человека из числа коренных и пришлых жителей региона. Среди заболеваний выделены наиболее распространенные на территории Ямальского региона. В структуре общей заболеваемости взрослого населения на первом месте стоят болезни органов дыхания (29,0%) [6], основная доля которых приходится на заболевания верхних дыхательных путей (ВДП). В следующую группу вошли пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Третью категорию составили жители региона с различными видами аллергических заболеваний, возникновение которых, по мнению ряда исследователей, обуславливается действием факторов внешней среды, в том числе химических, поэтому аллергию относят к группе экопатологических заболеваний. В качестве группы сравнения («Контроль») выступали практически здоровые жители региона (табл. 1).

Таблица 1

Содержание микроэлементов (МЭ, мкг/г) в волосах жителей ЯНАО с различными заболеваниями

МЭ	Заболевания ССС (n = 246)	Заболевания ЛОР-органов (n = 202)	Аллергические заболевания (n = 195)	Заболевания ВДП (n = 344)	Контроль (n = 155)
Zn	107,0 ± 1,2***	115,0 ± 2,1	118,2 ± 1,5	117,0 ± 1,8***	136,0 ± 1,49
Cu	2,61 ± 0,15*	2,93 ± 0,2	2,42 ± 0,2	2,22 ± 0,14**	3,76 ± 0,82
Fe	29,6 ± 3,0	24,4 ± 1,2	27,0 ± 2,2	48,4 ± 4,85	33,6 ± 3,44
Mn	3,4 ± 0,9	3,1 ± 1,31	3,7 ± 1,1	5,4 ± 0,6*	3,2 ± 0,6
Ni	0,37 ± 0,2	0,35 ± 0,2	1,0 ± 0,2***	0,89 ± 0,2*	0,26 ± 0,03
Co	0,26 ± 0,05	0,86 ± 0,09***	0,3 ± 0,1	0,34 ± 0,11	0,25 ± 0,04
Cd	0,24 ± 0,01	0,26 ± 0,01*	0,26 ± 0,02	0,38 ± 0,05*	0,15 ± 0,06
Cr	0,32 ± 0,12	0,33 ± 0,1	1,1 ± 0,25**	0,68 ± 0,14	0,29 ± 0,15
Pb	0,45 ± 0,04 **	0,34 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,42 ± 0,1	0,28 ± 0,05
Ag	0,001 ± 0,0001	0,0001 ± 0,0001	0,0001 ± 0,0001	0,0001 ± 0,0001	0,002 ± 0,0002

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ при сравнении с контролем.

При оценке содержания микроэлементов в волосах пациентов с различными хроническими заболеваниями выявлено, что при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей повышены значения марганца (на 35,3%, $p < 0,05$), кадмия (на 60,5%, $p < 0,05$) и никеля (на 70,8%, $p < 0,05$), а также понижены показатели по цинку (на 21,3%, $p < 0,001$) и меди (на 30,6%, $p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. В волосах обследованных жителей с заболеваниями ЛОР-органов отмечено достоверное повышение концентраций кобальта (на 70,9%, $p < 0,001$) и кадмия (на 42,3%), а концентрации хрома (на 74,0%, $p < 0,01$) и никеля (на 73,6%, $p < 0,001$) повышены у лиц, подверженных аллергическим заболеваниям. Независимо от рассматриваемых нозологий существует тенденция к повышению кадмия в волосах и снижению меди и цинка. Дефицит серебра проявляется при развитии всех изученных классов заболеваний. Установлено, что наиболее часто избыточное накопление свинца (37,8%, $p < 0,01$) и недостаток меди (на 30,6%, $p < 0,05$) и цинка (21,3%, $p < 0,001$) отмечены в волосах обследованных лиц с болезнями ССС по сравнению с группой контроля.

По некоторым данным [14], избыточное поступление в организм свинца, кадмия и никеля может провоцировать развитие заболеваний органов дыхания, а также эндокринной и нервной систем. Дефицит железа, меди и цинка связан с риском развития практически всех рассматриваемых классов заболеваний. Недостаток химических элементов не согласуется лишь с увеличением частоты болезней кожи и подковой клетчаткой.

В отношении алергогенного действия хрома и никеля наши данные согласуются с утверждениями В.М. Боева и др. [3] и С.В. Нотовой [9]. При содержании токсичных и потенци-

ально опасных элементов (кадмий) наблюдается понижение метаболической активности при хронических заболеваниях и недостаток биогликоидов, то есть может рассматриваться как показатель неспособности организма выводить металлы.

Однако, объяснить факт относительного снижения серебра у пациентов, страдающих тем или иным заболеванием, достаточно сложно. Так как данные о клинических проявлениях пониженного содержания Ag в организме отсутствуют, можно предположить, что этот элемент наделен определенными эссенциальными свойствами [14]. И терапевтический эффект при лечении некоторых заболеваний объясняется его антисептическими и противовоспалительными функциями.

Снижение содержания цинка и меди при некоторых заболеваниях, возможно, объясняется их влиянием на окислительно-восстановительные процессы [17]. Наиболее выраженное снижение эссенциальных микроэлементов наблюдается при острых респираторных заболеваниях [7], а при аллергических заболеваниях, наоборот, наблюдается повышенное содержание в волосах элементов с невыраженным биогенным характером [3].

По данным большого числа исследователей, при воздействии соединений свинца на организм человека поражаются в первую очередь органы ССС и кроветворения (раннее развитие артериальной гипертензии и атеросклероза, анемия) [2]. Кроме того, свинец является антагонистом целого ряда элементов, необходимых для нормального функционирования организма человека [10]. Поэтому, возможно, при тех или иных заболеваниях ССС наблюдается пониженное содержание меди и цинка.

Ряд авторов рассматривают природные и техногенные микроэлементозы как фактор рис-

ка хронических заболеваний у населения [13]. Поэтому, проведение одновременного изучения химического состава среды обитания и биологических субстратов населения, проживающего в различных по уровню экологической нагрузки регионах, а также установление степени влияния окружающей среды на элементный статус организма будет способствовать разрешению вопросов поддержания здоровья, качества и продолжительности жизни человека.

Список литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Артамонова В.Г., Плющ О.Г., Шевелева М.А. Некоторые аспекты профессионального воздействия соединений свинца на сердечно-сосудистую систему // Мед. труда и промэкология. – 1998. – № 12. – С. 6–11.
3. Боев В.М., Дунаев В.Н., Аверьянов В.Н. Гигиеническая оценка загрязнения воздушной среды по содержанию поллютантов в аккумулирующих средах // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха. – Москва, 2003. – С. 48–50.
4. Ермаков В.В. Геохимическая экология как следствие системного изучения биосферы // Тр. Биогеохим. Лаб. – 1999. – Т. 23. – С. 152–183.
5. Жук Л.И., Кист А.А. Картирование элементного состава волос // Активационный анализ. Методология и применение. – Ташкент. – С. 190–201.
6. Здоровье населения Тюменской области и деятельность учреждений здравоохранения в 2003 году: стат. материалы, Тюмень, 2003. – 291 с.
7. Кузьменко П.Г., Скальная М.Г., Ле Тхи Минь Хыонг. Особенности микро- и макроэлементного состава волос у детей раннего возраста, часто болеющих ОРВИ, рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Весн. РДН. Сер. Медицина. – 1999. – № 2. – С. 84–89.
8. Методические рекомендации по спектральному определению металлов в биологических материалах и объектах окружающей среды. – М., 1986. – 52 с.
9. Нотова С.В. Эколого-физиологическое обоснование методов коррекции элементного статуса и функциональных резервов организма человека. Автореф. дис... доктора. мед. наук. – М., 2005. – 40 с.
10. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 368 с.
11. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Экологическая эпидемиология. – М.: «Академия», 2004. – 384 с.
12. Скальная М.Г. Гигиеническая оценка влияния минеральных компонентов рациона питания и среды обитания на здоровье населения мегаполиса. Автореф. дис... доктора мед. наук. – М., 2005. – 42 с.
13. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементозы в медицине. – 2000. – № 1. – С. 2–8.
14. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 216 с.
15. Скальный А.В., Демидов В.А., Скальная М.Г. Оценка элементного статуса популяции в гигиенической донозологической диагностике // Вест. СПб-ГМА им. И.И. Мечникова. – 2001. – № 2–3 (2). – 64–67.
16. Теддер Ю.Р. Эколого-физиологическая значимость фтора в процессе адаптации организма к холоду: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Архангельск, 1992. – 40 с.
17. Bakulin I.G., Novozhenov V.G., Kalabanova E.V., Skalnaya M.G. The nutritive and trace element status in patients with chronic liver diseases // Abstr. Of 2nd International FESTEM symposium on trace elements and minerals in medicine and biology. May 13–15, 2004, Munich, Germany. – Munich, 2004. – P. 124.
18. Lee J.Y., Cole T.B., Paimiter R.D., Koh J.Y. Accumulation of zinc in degenerating hippocampal neurons ZnT3-null mice after seizures: evidence against synaptic vesicle origin // J. neurosci. – 2000. – V. 20. – № 1. – P. 33–37.
19. Mohan H., Verma J., Singh I., Mohan P. Marwah S., Singh P. Inter-relationship of zinc levels in serum and semen in oligospermic infertile patients and fertile males // Indian. j. pathol. microbiol. – 1997. – V. 40. – № 4. – P. 451–455.

Summary

The research done revealed the interconnection between some nosologies and elementous status in inhabitants of Yamal region. It is stated that in persons with respiratory infections of upper airways, when compared with control group, Mn, Cd and Ni levels are increased while Zn and Cu concentrations are insufficient. Statistically significant increase in Co concentration is defined in hair of persons with ENT-diseases. Cr and Ni concentrations are increased in allergic persons. Regardless of nosologies under consideration, there is a tendency to increased Cd hair-accumulation and decreased Cu and Zn concentrations. Besides, excessive Pb accumulation and insufficient Cu and Zn levels are defined in hair of the examined persons suffering from cardio-vascular diseases.



НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Ягода, О.И. Боева, Е.В. Щеглова

Ставропольская государственная медицинская академия

Эндоотелин-1 (*EDN1*) – представитель семейства эндоотелинов – в физиологической концентрации способствует констрикции системных, почечных и венечных сосудов путем связывания со специфическими эндоотелиновыми рецепторами гладкомышечных клеток [1, 7]. *EDN1* обладает также митогенным влиянием, что свидетельствует о его роли как росткового фактора при заболеваниях, в патогенезе которых имеют значение вазоспастические реакции и повышение митогенной активности отдельных клеточных популяций, таких как гладкомышечные клетки и моноциты в процессе атерогенеза [1, 3]. Эндоотелий коронарных сосудов является одновременно мишенью и медиатором при сердечнососудистой патологии, изменения его функций наблюдают уже на начальных стадиях заболевания [8, 9]. Нарушение образования *EDN1*, как полагают, может быть одним из важных факторов раннего коронарного атеросклероза и тяжёлого течения ИБС [3, 4]. Интенсивность образования и поступления *EDN1* в кровь отчасти зависит от варианта гена, определяющего выработку данного фактора [7]. Популяционные исследования показали, что до 1/3 разнообразия в уровнях *EDN1*, возможно, обусловлены вариантами его гена, мононуклеотидный полиморфизм G/T которого в экзоне 4 в положении 9272, соответствует аминокислотному полиморфизму в положении 198 полипептидной цепи эндоотелина (*Lys198Asn*). Полиморфизм гена *EDN1* у больных ишемической болезнью сердца практически не обсуждался.

Целью исследования было изучение полиморфизма гена *EDN1* в совокупности с концентрациями его активного продукта (эндоотелина-1) в плазме крови больных ИБС и их ассоциации с риском развития и неблагоприятного клинического течения заболевания.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 86 пациентов (73% мужчин) кардиологического стационара в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст $56,2 \pm 9,3$ лет), перенёвших острый коронарный синдром (ОКС). Из них у 46 больных ОКС реализовался в острый инфаркт миокарда, у 42 – в прогрессирующую стенокардию. Клинические формы ИБС выделяли на основании классификации ВКНЦ АМН СССР (1983) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1979). Критериями отбора являлись клинико-биохимические и электрокардиографические признаки стабилизации состояния больных, артериальное давление не более 160/100 мм рт. ст., хроническая недостаточность кровообращения, не превышающая I-II ФК по NYHA, а также отсутствие тяжёлой сопутствующей патологии (сахарный диабет, заболевания печени и почек в фазе обострения, злокачественные новообразования). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе имелся у 54 пациентов, из них 24% переносили его неоднократно.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту, с отрицательным результатом тредмил-теста, отсутствием «классических» факторов риска и проявлений атеросклероза в анамнезе. Все обследованные были жителями Ставро-

польского края и не состояли в родстве. Группы больных характеризовались сходным социально-экономическим и этническим составом.

Содержание активного эндотелина (1–21) определяли в плазме иммуноферментным методом с помощью тест-наборов «Biomedica ENDOTELIN (1–21)» («Biomedica Gruppe», Австрия). Результаты выражали в фмоль/мл. ДНК получали из лимфоцитов периферической крови фенол-хлороформным методом. Определение генотипа проводили с помощью полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ материала выполнен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики при помощи ППП «Statistica 6.0 for Windows». Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Для оценки связи полиморфизма гена *EDNI* с возникновением и различными клиническими вариантами ИБС рассчитывали относительный риск Вульфа по формуле: $RR = ad/bc$, где a – частота аллеля у больных, b – частота в контроле, c и d – суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно. Значения $RR > 1$ рассматривали как положительную связь с заболеванием («фактор предрасположенности»), $RR < 1$ – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»), $RR = 1$ – как отсутствие связи с заболеванием [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение генотипов полиморфного маркера *Lys198Asn* гена *EDNI* в контрольной

группе оказалось следующим: *Lys/Lys* – 23,1%, *Lys/Asn* – 75,4%, *Asn/Asn* – 1,5%. Распределение соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Частоты аллелей *Lys* и *Asn* составили соответственно 0,61 и 0,39. В группе больных вариант *Lys/Lys* встречался достоверно чаще и составил 43,7% ($p < 0,05$), в то время как генотип *Lys/Asn* имели 55,1% больных ($p < 0,05$), а *Asn/Asn* – 1,2%. Частота аллеля *Lys* была равной 0,71, аллеля *Asn* – 0,29. Среди больных ИБС относительный риск RR составил 1,5 для носителей аллеля *Lys* и 2,6 – для лиц, имеющих генотип *Lys/Lys*, свидетельствуя о положительной связи данного аллеля и генотипа с ИБС. Для аллеля *Asn* относительный риск у больных составил 0,64, а для генотипов *Asn/Lys* и *Asn/Asn* – 0,39, что отражает их отрицательную ассоциацию с заболеванием и позволяет рассматривать данный аллель и генотипы как протективные в отношении развития ИБС.

Как следует из таблицы 1, распределение генотипов, связанных с разновидностями *Lys198Asn* гена *EDNI*, не имело достоверной связи с наличием или отсутствием большинства проанализированных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и клинических характеристик в обследованной группе больных. С достоверностью, приближающейся к 70%, можно утверждать, что генотип *Lys/Lys* ассоциировался с ранней манифестацией ИБС и склонностью к развитию инфаркта миокарда в исходе обострения коронарной болезни. Наличие ИМ у родственников 1–2-й степени родства и нормальный вес в соответствии с индексом массы тела Кетле (ИМТ) были достоверно связаны с генотипом *Lys/Lys* гена *EDNI* (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов полиморфного маркера *Lys198Asn* гена *EDNI* у больных ИБС в зависимости от факторов риска и клинических характеристик

Клинико-анамнестические характеристики		Генотип в%		Уровень значимости различий p^*
		<i>Lys/Lys</i> (n = 37)	<i>Lys/Asn Asn/Asn</i> (n = 49)	
ИМТ (кг/м ²)	< 25 (n = 20)	60	40	0,05
	≥ 25 (n = 66)	37,9	62,1	
Общий холестерин	< 5,2 (n = 39)	39,3	60,7	0,4
	> 5,2 (n = 27)	44,8	55,2	
Холестерин ЛВП	> 0,9 (n = 46)	38,2	61,8	0,36
	< 0,9 (n = 18)	42,7	57,3	
Возраст начала ИБС	до 55 лет (n = 28)	50	50	0,3
	с 55 лет (n = 15)	39,7	60,3	
Семейный анамнез ИБС	нет (n = 15)	20	80	0,04
	есть (n = 71)	47,9	52,1	
Исход ОКС	НС (n = 39)	38,5	61,5	0,4
	ОИМ (n = 47)	46,8	53,2	
ИМ в анамнезе	нет (n = 12)	41,7	58,3	0,6
	есть (n = 74)	43,2	56,8	

Примечание. * – односторонний точный критерий Фишера. ЛВП – липопротеин высокой плотности.

Частота аллелей *Lys* и *Asn* при ИМТ < 25 составила 0,77 и 0,17. Лица с отягощённым семейным анамнезом имели частоту аллелей *Lys* и *Asn* 0,74 и 0,26 соответственно. Больные с повышенным ИМТ, но без семейного анамнеза ИБС, достоверно чаще имели генотип *Lys/Asn*. После рандомизации групп по возрасту ассоциация данного генотипа с показателем ИМТ потеряла статистическую значимость.

Уровень *EDN1* в плазме крови пациентов с ИБС ($5,7 \pm 0,11$) более чем в два раза превосходил таковой у здоровых ($2,4 \pm 0,06$, $p < 0,05$ по данным двухвыборочного критерия Колмогоро-

ва-Смирнова), что согласуется с данными других исследователей [5, 6] и подтверждает сведения о роли эндотелина-1 как маркера эндотелиальной дисфункции в патогенезе этого заболевания.

Согласно данным таблицы 2, при анализе концентрации *EDN1* в плазме крови больных в зависимости от факторов риска было отмечено её статистически значимое увеличение у мужчин и пациентов с прогрессирующей стенокардией ($p < 0,05$). Средние значения концентрации *EDN1* у женщин с ИБС не отличались от нормы.

Таблица 2

Содержание *EDN1* в плазме крови больных в зависимости факторов риска и клиничко-анамнестических характеристик ИБС

Клиничко-анамнестические параметры		<i>EDN1</i> , фмоль/мл	Уровень значимости различий, p^*
Пол	муж	$5,4 \pm 0,17$	0,05
	жен	$2,8 \pm 0,03$	
Возраст	< 50	$3,9 \pm 0,12$	0,14
	> 50	$12,6 \pm 1,46$	
Возраст начала ИБС	до 55 лет	$4,6 \pm 0,23$	0,44
	с 55 лет	$4,4 \pm 0,26$	
Курение	да	$5,4 \pm 0,31$	0,25
	нет	$4,0 \pm 0,18$	
ИМ в анамнезе	есть	$12,8 \pm 1,31$	0,1
	нет	$3,6 \pm 0,05$	
Исход ОКС	НС	$5,8 \pm 0,92$	0,03
	ОИМ	$3,1 \pm 0,06$	
Общий холестерин	< 5,2	$5,2 \pm 0,12$	0,26
	> 5,2	$3,8 \pm 0,47$	
Холестерин ЛВП	< 0,9	$4,6 \pm 0,69$	0,36
	> 0,9	$4,0 \pm 0,14$	
<i>Lys/Asn Asn/Asn</i>	(n = 32)	$3,6 \pm 0,08$	0,15
<i>Lys/Lys</i>	(n = 35)	$5,4 \pm 0,38$	

Примечание. * – по данным U критерия Манна-Уитни.

Выявлена отчётливая тенденция к повышению уровня *EDN1* в плазме у курящих пациентов старше 50 лет с ИМ в анамнезе и гиперхолестеринемией. Уровень *EDN1* в плазме существенно зависел и от варианта полиморфизма его гена. В частности, гомозиготность по аллелю *Lys* гена *EDN1* характеризовалась содержанием *EDN1* в 1,5 раза большим, чем при генотипах *Lys/Asn* и *Asn/Asn*.

Отсутствие абсолютных аналогий при анализе взаимосвязи уровня *EDN1* и полиморфизма его гена с наличием или отсутствием обсуждаемых факторов риска возникновения и неблагоприятного прогноза ИБС, особенностями её клинического течения, а, следовательно, отсутствием абсолютной корреляции генотипа и фенотипа, очевидно, связано с тем, что конк-

ретный фенотип является лишь одним из вариантов реализации генотипа в определённых условиях внутренней и внешней среды. Примером взаимодействия наследственности и среды в формировании фенотипа в данном случае является характер влияния проводимой лекарственной терапии на степень эндотелиальной дисфункции, неповторимое сочетание факторов риска в каждом конкретном случае, подверженность признака влиянию нескольких генов и т. п. Общеизвестно, что точное определение генетических маркеров может отражать подверженность предполагаемому фактору риска в течение всей жизни пациента лучше, чем соответствующие анализы плазмы, результаты которых могут изменяться со временем [10].

Учитывая выявленную отчётливую ассоциацию полиморфизма гена *EDN1* с некоторыми проанализированными клинико-анамнестическими параметрами, из группы больных были выделены некурящие с индексом массы тела менее 26 кг/м² и средним возрастом начала ИБС 50,8 ± 5 лет (12 больных, подгруппа 1) и курящие с избыточным весом (21 пациент, подгруппа 2). В 1-й подгруппе обнаружено достоверное сравнительное увеличение частоты встречаемости генотипа *Lys/Lys* в 1,7 раза и уменьшение доли варианта *Lys/Asn* в 2,3 раза по сравнению со второй подгруппой ($p < 0,05$). Частота аллеля *Lys* составила 0,87, что также превышает соответствующий показатель как во 2-й подгруппе больных (0,71), так и в контроле (0,61). Следовательно, среди больных 1-й подгруппы аллель *Lys* встречался в 1,4 раза чаще, чем у здоровых и в 1,2 раза чаще, чем среди пациентов с наличием факторов риска. Относительный риск (RR) в сравнении с контролем для обладателей генотипа *Lys/Lys* составил 11,4 в 1-й подгруппе, 4,3 – во 2-й, а для аллеля *Lys* – 4,3 и 2,7 соответственно. Присутствие аллеля *Asn* характеризовало устойчивость к раннему развитию заболевания. Относительный риск для него в 1-й и во 2-й подгруппах больных в сравнении с контролем составил 0,23 и 0,37 соответственно.

Заключение. Таким образом, анализ распределения аллелей полиморфного маркера *Lys198Asn* гена *EDN1* у больных ИБС позволил выявить существование достоверной взаимосвязи между генотипом *Lys/Lys* и ранней манифестацией заболевания у пациентов с отягощённым по ИМ семейным анамнезом, не имеющих таких факторов риска, как курение и избыточная масса тела. В то же время гетерозиготность по аллелю *Lys* является протективным вариантом генотипа по отношению к ИБС.

Сведения о влиянии генотипов *EDN1* на риск развития коронарной болезни могут прояснить вопрос, почему у некоторых больных повышен риск этого заболевания, несмотря на отсутствие наиболее распространённых модифицируемых факторов риска. В будущем типиро-

вание генетического маркера *EDN1*, возможно, позволит более четко определять показания к различным видам первичной профилактики и терапии ИБС.

Список литературы

1. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертензий // Тер. арх. – 1996. – № 5. – С. 81–84.
2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1993. – 386 с.
3. Cannan C.K., Burnett J.L., Brandt R.R., Leman A. Endothelin in pathophysiological concentrations mediates coronary vasoconstriction via the endothelin a receptor // Circulation. – 1995. – Vol. 92, № 11. – P. 3312–3317.
4. Grossman J.D., Morgan J.P. Cardiovascular effects of endothelin // New Physiol. Sci. – 1997. – Vol. 12. – P. 113–117.
5. Kaski J.C., Elliot P.M., Salomone O. et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms // Brit. Heart J. – 1995. – Vol. 74, № 6. – P. 620–624.
6. Lerman A., Holmes D.R., Bell M.R. et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans // Circulation. – 2003. – Vol. 92. – P. 2426–2431.
7. Levin E.R. Endothelins // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333, № 6. – P. 356–363.
8. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as target and mediator // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 188, (Suppl.). – P. 81–90.
9. Mathew V., Hasdai D., Lerman A. The role of endothelin in coronary atherosclerosis // Mayo Clin. Proceedings. – 1996. – Vol. 71, № 8. – P. 769–777.
10. Ridker P. M., Stampfer M.J. Assessment of genetic markers for coronary thrombosis: promise and precaution // Lancet. – 2000. – Vol. 353. – P. 687–688.

Summary

Polymorphism of endothelin-1 gene and its association with plasma endothelin-1 levels were studied in 86 ischemic heart disease (IHD) patients. Relative risk of IHD came to 1,5 for allele Lys and 2,6 – for Lys/Lys genotype. Reliable positive correlation was revealed between Lys/Lys genotype and increased endothelin-1 plasma level and early IHD manifestation in patients with family history of myocardial infarction.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Е.В. Хорошун, А.А. Шульдяков, В.Ф. Киричук

Саратовский государственный медицинский университет

Одним из ведущих и определяющих звеньев в развитии болезни при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) является геморрагический синдром (ГС) [2, 3, 4, 5, 7,

8]. В последние годы при изучении патогенеза ГС внимание исследователей привлекают нарушения функции эндотелия как одного из ключевых механизмов развития заболеваний, про-

текающих с поражением сосудистой стенки [6]. Решение практических задач диагностики, терапии и профилактики нарушений функции сосудистой стенки при ГЛПС во многом связано с разработкой теоретических аспектов проблемы эндотелиальной дисфункции, глубинных механизмов нарушений гемореологических свойств сосудистой стенки и антитромбогенной активности сосудов.

Цель работы – определение клинико-диагностического значения эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 82 больных с легкой (18 человек), среднетяжелой (34 человека) и тяжелой (30 человек) формами заболевания в олигоанурическом и полиурическом периодах. Мужчин обследовано 71 человек (86,5%), женщин – 11 (13,5%). Средний возраст пациентов составил – $38,6 \pm 1,8$ лет. Больные поступали на $6,8 \pm 0,7$ день от начала болезни.

Диагноз ГЛПС и тяжесть заболевания устанавливались с учетом данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины, степени выраженности основных синдромов (интоксикации и общинфекционный, почечной недостаточности, геморрагический), наличия осложнений [2, 4, 5]. Во всех случаях диагноз подтверждался серологически (метод флюоресцирующих суммарных антител к вирусу ГЛПС с определением парных сывороток и/или исследование специфических IgM и IgG к вирусу ГЛПС в непрямом варианте ИФА). Критериями включения в исследования являлись: подтвержденный серологически случай заболевания; легкая, среднетяжелая и тяжелая формы ГЛПС, больные мужского и женского пола от 20 до 50 лет. Из исследования исключались больные с сопутствующими острыми инфекционными заболеваниями другой этиологии, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, беременные, отказавшиеся от участия в работе на любом этапе.

Эндотелиальная функция оценивалась по окклюзионному тесту – манжеточной пробе (МП) – основанному на воспроизведении кратковременной локальной ишемии, вызванной накладыванием манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и увеличением в ней давления на 10 мм рт. ст. выше систолического [Ойвин И.А., Чекалина С.И., 1964; Балуда В. П. и соавт., 1988]. Антиагрегационную активность сосудистой стенки (АГАСС, усл. ед.) оценивали индексным показателем отношения степени агрегации эритроцитов после МП к степени агрегации до окклюзии (агрегометр «BIOLA Ltd», индуктор агрегации – АДФ, 2,5 мкМ). Антико-

агулянтная активность сосудистой стенки (АКАСС, усл. ед.) выражалась индексом, который определялся как частное от деления параметра активности антитромбина-III в плазме крови [R. Marbet, A. Winterstein, 1959] после МП на активность антитромбина-III до окклюзии. Фибринолитическая активность сосудистой стенки (ФАСС, усл. ед.) оценивали индексным показателем отношения фибринолитической активности крови [Котовщикова М.А., Кузник Б.И., 1961] после МП к фибринолитической активности до окклюзии. Также определялся реологический индекс сосудистой стенки (РИСС) как частное от деления показателей вязкости крови (вискозиметр АКР-2) после МП на параметры вязкости крови до окклюзии [Паршина С.С., 2006]. У практически здоровых людей после МП улучшаются вязкостные свойства и показатели антитромбогенной активности крови [1].

Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу с больными ГЛПС, составили 30 добровольцев.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютера Pentium IV. Использовались пакеты программ для статистической обработки «Statgraphics 3,0» («Manugraphics Inc. »USA, 1988) и «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp»).

Результаты и обсуждение

Нами констатировано, что на современном этапе ГЛПС сохраняет свои основные клинические признаки, которые позволяют диагностировать данную патологию и проводить дифференциальный диагноз.

АГАСС в олигоанурическом периоде ГЛПС значительно снижалась уже при легкой форме болезни. Среднетяжелые и тяжелые формы заболевания характеризовались еще более выраженными сдвигами, при этом различия между группами с легкими и среднетяжелыми формами, а также тяжелыми и среднетяжелыми были статистически достоверны (табл. 1). С наступлением полиурии отмечена четкая тенденция к улучшению АГАСС, однако полного восстановления не происходило, и сохранялись достоверные отличия с группой контроля (таблица 2).

В олигоанурическом периоде АКАСС также страдала при всех формах ГЛПС с четкой прямой корреляцией нарушений в зависимости от тяжести патологии (таблица 1). В полиурии полной нормализации АКАСС не наступало, что свидетельствовало о пролонгированном характере патологических сдвигов (таблица 2).

Течение заболевания у больных ГЛПС сопровождалось снижением ФАСС с максимальной выраженностью сдвигов в олигоанурии и тенденцией к неполному восстановлению в полиурии, с прямой зависимостью степени нарушений от формы заболевания по тяжести (табл. 1, 2).

Таблица 1

Параметры функциональной активности сосудистой стенки
у больных ГЛПС в олигоанурический период ($M \pm m$).

Показатели		Группы			
		Контрольная группа (n = 30)	Легкие формы (n = 18)	Средне-тяжелые формы (n = 44)	Тяжелые формы (n = 30)
АГАСС (усл. ед.)		$1,42 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,01^*$	$0,93 \pm 0,02^*$ **	$0,79 \pm 0,02^*$ ***
АКАСС (усл. ед.)		$1,49 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,02^*$	$0,98 \pm 0,03^*$ **	$0,80 \pm 0,01^*$ ***
ФАСС (усл. ед.)		$1,61 \pm 0,01$	$1,27 \pm 0,03^*$	$0,96 \pm 0,04^*$ **	$0,83 \pm 0,03^*$ ***
РИСС (усл. ед.) при скорости сдвига	20 c^{-1}	$0,85 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,03^*$	$1,22 \pm 0,02^*$ **	$1,29 \pm 0,01^*$ ***
	100 c^{-1}	$0,92 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,02^*$	$1,12 \pm 0,03^*$	$1,15 \pm 0,03^*$
	200 c^{-1}	$0,96 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,02^*$	$1,09 \pm 0,04^*$	$1,11 \pm 0,02^*$

Примечание. * Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля.

** Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении легких и среднетяжелых форм.

*** Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении тяжелых и среднетяжелых форм.

Таблица 2

Параметры функциональной активности сосудистой стенки
у больных ГЛПС в полиурический период ($M \pm m$)

Показатели		Группы			
		Контрольная группа (n = 30)	Легкие формы (n = 18)	Средне-тяжелые формы (n = 44)	Тяжелые формы (n = 30)
АГАСС (усл. ед.)		$1,42 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,01^*$	$1,03 \pm 0,01^*$ **	$0,97 \pm 0,02^*$ ***
АКАСС (усл. ед.)		$1,49 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,02^*$	$1,14 \pm 0,03^*$ **	$1,05 \pm 0,02^*$ ***
ФАСС (усл. ед.)		$1,61 \pm 0,01$	$1,34 \pm 0,02^*$	$1,26 \pm 0,03^*$ **	$1,12 \pm 0,02^*$ ***
РИСС (усл. ед.) при скорости сдвига	20 c^{-1}	$0,85 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,02^*$	$1,11 \pm 0,03^*$ **	$1,19 \pm 0,02^*$ ***
	100 c^{-1}	$0,92 \pm 0,02$	$0,96 \pm 0,02$	$0,99 \pm 0,02^*$	$1,05 \pm 0,03^*$
	200 c^{-1}	$0,96 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,03$	$1,08 \pm 0,03^*$

Примечание. * Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля,

** Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении легких и среднетяжелых форм,

*** Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении тяжелых и среднетяжелых форм

При всех формах ГЛПС РИСС существенно больше повышались на малых скоростях сдвига как в олигоанурический, так и в полиурический периоды, что свидетельствовало о преимущественном поражении именно микроциркуляторного русла и четко согласуется с патогенетической концепцией заболевания [2, 4, 5]. Максимальные изменения при всех скоростях сдвига наблюдались в периоде олигоанурии у больных с тяжелыми формами заболевания.

Определенные нарушения антитромбогенной активности сосудистой стенки и эндотелий-зависимой текучести крови, особенно микро-

циркуляторного русла, свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции у больных ГЛПС, а четкая взаимосвязь показателей функциональной активности сосудистой стенки с тяжестью заболевания, периодом болезни свидетельствуют о патогенетическом значении поражения эндотелия при ГЛПС.

Выводы

Формирование патологического процесса при ГЛПС сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции со значительными нарушениями функциональной активности сосудистой стенки преимущественно в микроциркулятор-

ном русле, которые максимально выражены в олигоанурическом периоде, однако сохраняются и в фазе полиурии.

Выраженность нарушений антиагрегационной, антикоагуляционной, фибринолитической активности сосудистой стенки и эндотелий-зависимой текучести крови четко коррелирует с тяжестью заболевания. Параметры функциональной активности сосудистой стенки позволяют объективизировать критерии тяжести ГЛПС и прогнозировать течение болезни.

Список литературы

1. Киричук В.Ф., Воскобой И.В. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией с гиперлиппротеинемией различных типов // Терапевтический архив. – 2000. – № 12 – С. 47–50.
2. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. – СПб., 2000. – 936 с.
3. Мамон М.А. Клинико-патогенетическое изучение гемостаза и выделительной функции почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в условиях комплексной терапии с применением ниглизина. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 24 с.
4. Покровский В.И., Пак С.Г. с соавт. Инфекционные болезни и эпидемиология / 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. – 816 с.
5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. Том 1–2, 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ВУНМЦ, 1999. – 454 с.
6. Hayasaka D., Maeda K., Ennis F.A. et al. Increased permeability of human endothelial cell line EA.hy926 induced by hantavirus-specific cytotoxic T lymphocytes // Virus Res. – 2007. – Feb. – Vol. 123 (2), – P. 120–7.
7. Hvala A., Ferluga D., Rott T. et al. Peritubular capillary changes in alport syndrome, diabetic glomerulopathy, Balkan endemic nephropathy and hemorrhagic fever with renal syndrome // Ultrastruct Pathol. – 2005. – Nov-Dec. – Vol. 29 (6). – P. 451–9.
8. Kim Y.K., Lee S.C., Kim C. et al. Clinical and laboratory predictors of oliguric renal failure in haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus // J. Infect. – 2006. – Aug 22. Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-Dong, Seodaemun-Gu, Seoul. 120–752, South Korea.

Summary

To determine the clinico-diagnostic and pathogenetic role of endothelial dysfunction in patients with hemorrhagic fever accompanied by renal syndrome (HFRS), 82 patients have been examined during oligoanuric and polyuric periods.

It has been found out that the pathologic process development in HFRS is accompanied by the decrease of the vascular wall anticoagulative, anti-aggregative and fibrinolytic activity with the worsening of hemorheologic properties of predominantly microcirculation blood vessels. These shifts are in obvious correlation with the parameters of the disease, whereas the parameters of the vascular wall functional activity can serve as additional diagnostic criteria in the evaluation of the patients condition.

ЦИКЛОФЕРОН В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЁННЫМ ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Е.Г. Королёва

ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

Детская городская больница Св. Ольги, Санкт-Петербург

В настоящее время микоплазменная инфекция становится особенно актуальной в детском возрасте, в связи с возрастающим участием возбудителя микоплазмы пневмонии в развитии не только острых воспалительных процессов верхних и нижних отделов респираторного тракта, но и у части больных – в формировании рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания, посредством длительного внутриклеточного существования в ретикулогистиоцитарной системе организма и макрофагах [5, 7, 11, 12, 13, 14]. Микоплазма пневмонии оказывает цитопатическое действие на клетки эпителия респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность и нарушает эвакуаторную функцию. Кроме того, возбудитель непосредственно воздействует на метаболизм и на генетическую систему иммуно-

компетентных клеток, форменных элементов крови и их предшественников, нарушая их структуру и функции. С помощью этих механизмов возбудитель закрепляет собственную персистенцию и определяет затяжное и/или рецидивирующее течение воспалительного процесса [6, 7, 9, 10].

Подавление микоплазменных инфекций представляет особую проблему из-за быстрого приобретения резистентности к антибиотикам в результате генетической изменчивости микроорганизма, а также способности микоплазм «уходить» из-под иммунологического надзора организма. В связи с этим, параллельно с разработкой этиотропной терапии, ведутся поиски способов, предотвращающих возможность репродукции персистирующего возбудителя и, следовательно, развития затяжного и/или хрониче-

ческого инфекционного процесса. При этом подбор средств терапии должен осуществляться с целью усиления взаимного эффекта сочетаемых препаратов при одновременном нивелировании отрицательных и побочных эффектов, которые неизбежно встречаются в условиях полипрагмазии, особенно в группах детей часто и длительно болеющих, с отягощённым преморбидным фоном и имеющих низкий индекс здоровья, в том числе с рецидивирующей и хронической бронхолёгочной патологией. В связи с этим, совершенствование схем (методов) терапии этой инфекции представляется чрезвычайно актуальным, особенно для пациентов вышеперечисленных групп риска.

Поэтому, учитывая полученные к настоящему времени данные о свойствах отечественного препарата – низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона – Циклоферон (таблетки), производства НТФФ «Полисан», обладающего полифункциональной биологической активностью (в т. ч. противовоспалительным, интерферониндуцирующим, иммунокорригирующим действием), представилось практически значимым и перспективным применить его при микоплазменной инфекции у детей с отягощённым преморбидным фоном.

Цель работы – оценка эффективности применения Циклоферона при микоплазменной инфекции у детей с отягощённым преморбидным фоном.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 90 детей в возрасте 4–14 лет, госпитализированных в инфекционно-пульмонологическое отделение Детской городской больницы Св. Ольги (ДГБ) с верифицированной микоплазменной инфекцией (моно-; микст-, чаще в сочетании с аденовирусной), протекающей на фоне отягощённого преморбидного анамнеза. Все пациенты принадлежали к контингенту часто и длительно болеющих (ЧБД) острыми респираторными инфекциями (ОРИ), с наличием 2-х и более очагов инфекции ЛОР органов, кроме того, из них – в 86,7% случаев были дети с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания, в том числе с бронхиальной астмой, респираторным аллергозом (т. н. дети «угрожаемые по формированию бронхиальной астмы»), рецидивирующим на фоне ОРИ обструктивным бронхитом. Методом случайной выборки, по очередности поступления (2:1), были сформированы 2 наблюдаемые группы: основная группа – «Циклоферон» – 60 детей получали препарат Циклоферон в таблетках дополнительно к базисной терапии по 10 мг/кг однократно с первых суток заболевания 5–7 дней по схеме, указанной в инструкции и группа сравнения – «Контроль» – составившая 30 человек, которые получали только базисную, патогенетически обоснованную терапию.

Этиологию заболевания устанавливали: экспресс иммунофлуоресцентным методом обнаружения антигенов возбудителей в эпителиальных клетках слизистой носовых ходов и задней стенки глотки с использованием стандартных препаратов флуоресцирующих антител против известных вирусных и микоплазменных возбудителей; серологическим – в РСК, РТГА, РНГА и ИФА для определения уровня антител в парных сыворотках, а также определением в носовых секретах специфических, коротко живущих антител в РНГА.

С целью оценки эффективности Циклоферона проводилось клиничко-лабораторное сопоставление результатов наблюдения, для этого осуществлялся ежедневный осмотр больных с характеристикой и регистрацией в формализованной истории болезни всех клинических симптомов, отражающих особенности клинического течения заболевания, а также показателей лабораторных и инструментальных исследований, данных осмотра врачей-специалистов. Оценку клинической эффективности препарата у детей в выбранных группах проводили по длительности и интенсивности температурной реакции, продолжительности симптомов интоксикации и синдрома бронхиальной обструкции (БОС), динамике развития катаральных симптомов (в носоглотке и лёгких), продолжительности всего заболевания в целом, наличию осложнений.

Рутинные методы лабораторного исследования проводились практически всем детям в динамике заболевания дважды: при поступлении и перед выпиской из стационара. Для оценки степени воспалительного процесса, а также эффекта действия и безвредности применяемого препарата Циклоферон выполнялись биохимические исследования, свидетельствующие о состоянии внутренних органов и степени нарушений метаболических и микроциркуляторных процессов в организме ребенка. Осуществлено определение С-реактивного белка, общего белка и белковых фракций, АлАТ, АсАТ, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины.

Иммунологическое обследование включало определение в носовых смывах секреторного иммуноглобулина А (sIgA), а в парных сыворотках крови – IgA, IgE, фактора некроза опухоли (TNF- α), сывороточного суммарного интерферона (IFN), спонтанного, а также индуцированного интерферона α и γ (IFN- α , IFN- γ), определяемых биологическим методом [1]. Кроме того, осуществляли: определение функциональной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) фирмы Sigma (США) и оценку макрофагальной активности нейтрофилов по величине фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ).

Результаты исследования и их обсуждение. Как показали наши исследования, проведённые ранее, у детей с микоплазменной инфекцией существенное значение имеет наличие неблагоприятного преморбидного анамнеза, на фоне которого протекает респираторный микоплазмоз (особенно у детей с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания, длительно болеющих, с бронхиальной астмой в приступном периоде, с наличием очагов хронической инфекции) [3]. Микоплазменная инфекция в этом случае способна влиять на формирование неспецифической иммуносупрессии с недостаточностью макрофагального звена иммунитета как на протяжении всего заболевания, так и в период реконвалесценции, что, в свою очередь, клинически проявляется в длительном сохранении воспалительного процесса в респираторном тракте, затяжном и, нередко, осложнённом те-

чении инфекции. Удельный вес обнаружения микоплазмы пневмонии у такой категории больных составляет, по нашим данным: в группе часто болеющих, с наличием хронических очагов инфекций – 36,7%, а в группе больных с бронхиальной астмой – 64,2% случаев.

При сравнительном анализе клинической симптоматики в наблюдаемых 2-х группах, было установлено, что при введении в терапию Циклоферона сокращался острый период течения инфекции, при этом достоверно быстрее угасали основные симптомы инфекционного процесса по сравнению с контрольной группой: лихорадочная реакция ($3,4 \pm 0,27$ против $4,3 \pm 0,4$ дня), симптомы интоксикации ($2,9 \pm 0,2$ против $4,5 \pm 0,1$ дня) и катаральный синдром в носоглотке и лёгких ($7,7 \pm 0,7$ против $10,3 \pm 0,4$ дня), в том числе и бронхообструктивный синдром (БОС) ($3,3 \pm 0,4$ против $4,4 \pm 0,3$ дня) (табл. 1).

Таблица 1

Продолжительность клинических симптомов при микоплазма пневмонии инфекции у детей

Наблюдаемые группы	Число детей	Продолжительность клинических симптомов в днях ($M \pm m$)					
		Температурной реакции	Интоксикации	Катарального синдрома в		БОС	Всего заболевания
				носogлотке	лёгких		
Циклоферон	60	$3,4 \pm 0,27$	$2,9 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,4$	$9,6 \pm 0,8$
Контроль $p < 0,05$	30	$4,3 \pm 0,4$ +	$4,5 \pm 0,1$ +	$5,0 \pm 0,4$ -	$10,3 \pm 0,4$ +	$4,4 \pm 0,3$ +	$12,1 \pm 0,2$ +

Как известно, ход инфекционного процесса определяется характером взаимодействия возбудителя с клетками-мишенями в месте его проникновения и иммунокомпетентными клетками, которые вырабатывают различные факторы защиты и иммунорегуляции, определяющие скорость и эффективность иммунного ответа организма на патоген.

В наших предшествующих исследованиях было обнаружено, что характерным для микоплазменной инфекции у детей с отягощённым фоном, является снижение фагоцитарной активности и бактерицидной способности нейтрофилов, а также подавление пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на ФГА как в острый период, так и в период реконвалесценции, с подавлением антигенспецифического клеточно-опосредованного иммунного ответа и переключением на менее эффективный гуморальный путь иммунной защиты с усиленным накоплением ЦИК [3, 4]. Поэтому, в настоящем исследовании логичным представилось выявить эффект действия Циклоферона на способность Т-лимфоцитов трансформироваться в бласты и на фагоцитарную активность макрофагов (табл. 2).

Результаты лабораторного исследования, подтверждающие выводы, полученные нами

ранее, свидетельствуют, что у ЧБД детей с микоплазменной инфекцией, развившейся на фоне рецидивирующей и/или хронической бронхолёгочной патологии в очередной стадии обострения, типичным является иммуносупрессивное состояние иммунитета, обусловленное низкой исходной реактивностью организма и истощением неспецифических факторов защиты, вследствие постоянной антигенной стимуляции [3, 4].

В группе контроля и, даже при приёме Циклоферона, имела место иммуносупрессия выражающаяся, прежде всего, в подавлении фагоцитарных функций нейтрофильных гранулоцитов, а также длительно сохраняющемся угнетении способности Т-лимфоцитов трансформироваться в бласты на всех этапах исследования: определяемые показатели были достоверно ниже нормы. Но, тем не менее, в основной группе больных, получавших Циклоферон, повышение показателей ФЧ отмечали в 16,7% случаев и к сроку II исследования этот показатель был достоверно выше, чем в группе сравнения, в которой ни в одном случае не наблюдали положительной динамики, а наоборот, отмечали достоверное её снижение.

В основной группе отмечено повышение и нормализация поглотительной способности

Таблица 2

Динамика показателей активности иммунокомпетентных клеток при микоплазменной инфекции у детей с отягощённым преморбидным фоном при апробации лечебной эффективности Циклоферона

Показатели	Циклоферон n = 36					Контроль n = 20				
	%			M ± m		%			M ± m	
	повышение (↑)	снижение (↓)	=	I	II	повышение (↑)	снижение (↓)	=	I	II
ФЧ (%)	16,7	38,9	44,4	49,7 ± 3,3*	46,6 ± 2,1*	0	75,0*	25,0	47,3 ± 3,2*	40,5 ± 2,3*
здоровые дети [9]	69,0 ± 4,6									
ФИ (усл. ед)	-	-	-	4,3 ± 0,5*	6,5 ± 0,6*	-	-	-	4,7 ± 0,3*	5,0 ± 0,5*
здоровые дети [9]	6,9 ± 0,9									
индекс ФГА РБТЛ, % (M ± m)	83,3	0	16,7	37,4 ± 3,5*	40,5 ± 2,3*	5,0*	75,0	20,0	35,5 ± 4,5*	31,3 ± 2,5*
здоровые дети [3]	не < 60									

Примечание. I – при поступлении, II – через 10–14 дней; * – различия показателей достоверны при сравнении с нормой, • – различия показателей достоверны по сравнению с основной группой; % – различия показателей достоверны по сравнению с исходным уровнем, ↑ – повышение показателя в динамике; ↓ – снижение показателя в динамике; = – показатель без динамики

макрофагов, выявляемая по величине ФИ, по сравнению и с контрольной группой, и в динамике, что отражает противовоспалительное действие Циклоферона, и на его фоне – активацию фагоцитоза, который, как ранее нами было показано при микоплазменной инфекции у детей с низким индексом здоровья, имел неполноценный характер [3].

Динамика ответа лимфоцитов в РБТЛ на ФГА в 2-х сравниваемых группах характеризовалась типичной для микоплазменной инфекции низкой активностью как в острый период, так и в период реконвалесценции, но в группе, где больные принимали Циклоферон, в 83,3% случаев отмечали активацию способности лимфоцитов трансформироваться в бласты, с достоверным повышением показателей к сроку II исследования (хотя и ниже нормы), а в группе контроля наблюдали дальнейшее их снижение.

При анализе показателей интерфероновой профили у детей с микоплазменной инфекцией респираторного тракта показано, что имело место уменьшение способности лимфоцитов к индуцированной продукции как IFN-α, так и IFN-γ и увеличение уровней сывороточных интерферонов, а также спонтанной их продукции in vitro по сравнению с нормальными показателями. На 2-е сутки после начала лечения отмечалось повышение содержания всех типов IFN, причём с увеличением продукции IFN-α в 1,6 раз, IFN-γ в 1,9 и общего сывороточного IFN в 1,5 раза. При выздоровлении уровни всех типов IFN снижались, но оставались достоверно более высокими, чем у детей в группе контроля (табл. 3).

Введение Циклоферона у 66,7% детей сопровождалось восстановлением и даже достоверным приростом изначально сниженного содержания sIgA в носовом секрете

Таблица 3

Динамика уровня интерферона у детей с микоплазменной инфекцией при апробации лечебной эффективности Циклоферона

Интерферон (IFN)		Норма [1]	Уровень интерферона в группах, МЕ/мл (M ± m)					
			Циклоферон n = 36			Контроль n = 20		
			1	2	3	1	2	3
Индукцированный	α	230–500	44,4 ± 3,2	72,9 ± 6,4	66,7 ± 6,4	46,4 ± 3,5	44,8 ± 3,5*	30,4 ± 1,7*
	γ	110–250	27,3 ± 3,2	45,3 ± 3,2	32,8 ± 3,2	20,8 ± 1,7	18,4 ± 2,5*	14,4 ± 0,9*
Спонтанный		< 10	20,0 ± 1,6	29,3 ± 1,1	21,3 ± 1,1	20,0 ± 2,5	26,4 ± 2,5	20,8 ± 1,7
Суммарный в сыворотке		< 10	19,6 ± 1,6	28,4 ± 1,1	20,4 ± 1,6	25,2 ± 1,7	24,0 ± 1,7*	14,4 ± 2,5*

Примечание. 1 – при поступлении; 2 – на 2-е сутки лечения; 3 – через 10–14 дней, * – различия показателей достоверны при сравнении с «Циклофероном», n – число детей.

($0,7 \pm 0,07$ мкг/мл при I исследовании и $0,9 \pm 0,07$ мкг/мл при II, $p < 0,05$) – как показателя активизации местного иммунитета и фактора неспецифической защиты слизистой носоглотки и бронхиального дерева, в то время как у 1/2 пациентов контрольной группы этот показатель оставался без динамики на низком уровне и/или продолжал снижаться (табл. 4). Низкий уровень sIgA во входных воротах способствовал распространению инфекции в нижние отделы дыхательных путей с развитием воспаления, длительность сохранения которого

подтверждало наличие провоспалительного цитокина TNF- α и низкого уровня IFN- α в сыворотке, не только в острый период, но и в период реконвалесценции. Клинически это было выражено в затягивании симптоматики заболевания. Следует отметить, что положительная динамика sIgA в группе детей, принимавших Циклоферон, коррелировала с положительной динамикой сывороточного IgA, концентрация которого повышалась у 73,3% больных, в отличие от группы контроля, где этот показатель в 50,0% случаев снижался.

Таблица 4

Динамика уровня различных иммунологических показателей у детей с микоплазма пневмонией инфекцией при апробации лечебной эффективности Циклоферона

Показатели	Циклоферон n = 36					Контроль n = 20				
	%			M \pm m		%			M \pm m	
	повышение (\uparrow)	снижение (\downarrow)	=	I	II	повышение (\uparrow)	снижение (\downarrow)	=	I	II
IgE	27,8	38,9	33,3	$113,3 \pm 5,6$	$115,3 \pm 5,9$	70,0*	0	30,0	$108,0 \pm 5,4$	$114,5 \pm 7,0$
TNF- α	6,7	86,6	6,7	$45,7 \pm 2,2$	$41,7 \pm 2,5$	10,0	30,0*	60,0*	$40,6 \pm 3,3$	$40,2 \pm 2,7$
IgA	73,3	20,0	6,7	$1,6 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	20,0*	50,0*	30,0*	$1,6 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3^*$
sIgA	66,7	16,7	16,6	$0,7 \pm 0,07$	$0,9 \pm 0,07^{**}$	50,0	30,0	20,0	$0,7 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,1$

Примечание. n – число детей; I – показатели при поступлении; II – показатели в период выздоровления; * – различия показателей в сравниваемых группах достоверны; ** – различия показателей достоверны по отношению к I исследованию; \uparrow – повышение показателя в динамике; \downarrow – снижение показателя в динамике; = – показатель без динамики

Кроме того, положительное влияние Циклоферона у наблюдаемых детей выражалось и в достоверном снижении уровня фактора некроза опухоли (TNF- α) в 86,6% наблюдений, что свидетельствовало о повышении противовоспалительной активности организма детей, принимавших препарат.

Помимо этого, Циклоферон в комплексе с традиционной этиопатогенетической, противовоспалительной и бронхолитической базисной терапией при бронхиальной астме, оказывал определенное лечебное воздействие, выражающееся, очевидно, в потенцировании синергидного эффекта назначаемых препаратов, что клинически нашло отражение в более быстрой ликвидации симптомов приступного периода, скорейшей нормализации общего состояния, уменьшении бронхореи и количества хрипов в лёгких, что подтверждалось улучшением показателей функции внешнего дыхания (по показателям пикфлоуметрии) в более короткий срок. В период последующего наблюдения за этими детьми, сроком минимум до 6 месяцев, после выписки из стационара с соответствующими рекомендациями, не отмечено ни одного случая

повторной госпитализации в профильное пульмонологическое отделение.

Полученные данные о безопасности лечения Циклофероном наблюдаемых пациентов подтверждались отсутствием увеличения в сыворотке крови концентрации Ig E по отношению к исходному уровню. В отличие от них, у детей из группы контроля в 70,0% случаев фиксировали повышение содержания общего Ig E по отношению к начальному, что усугубляюще влияло на поддержание воспаления у детей с атопией и склонностью к гиперреактивности бронхов с развитием бронхиальной обструкции. Все дети, которым был назначен Циклоферон, родители и медицинский персонал отмечали хорошую переносимость препарата, отсутствие жалоб со стороны пищеварительной и других систем организма, отсутствие побочных реакций и аллергических проявлений. Кроме того, не отмечено существенных изменений в рутинных и биохимических анализах за весь период обследования.

Анализируя клинико-лабораторное сопоставление полученных данных у детей, больных респираторным микоплазмозом на фоне отяго-

ценного преморбидного анамнеза, можно сделать следующие выводы:

1. Включение Циклоферона в комплексную терапию микоплазменной инфекции, протекающей у детей на фоне отягощённого преморбидного анамнеза, способствовало более быстрой ликвидации основных симптомов инфекционного процесса и предотвращало затяжное течение заболевания.

2. Циклоферон активизировал неспецифическую защиту организма, что выражалось в положительной динамике sIgA и интерферонового профиля.

3. Циклоферон оказывал иммунокорригирующее действие, посредством стимуляции продукции IFN- γ , макрофагальной активности, а также потенцировал увеличение индуцированной РБТЛ- ФГА, что способствовало активации цитотоксических механизмов, обусловленных развитием иммунного ответа Th-1 типа, направленных на элиминацию возбудителей, тем самым формировал развитие более стойкого иммунитета к повторным инфекциям.

4. Снижение уровня продукции IFN всех типов, а также TNF- α и общего IgE в сыворотке крови в период реконвалесценции свидетельствовало о снижении антигенной нагрузки и завершении воспалительного процесса в организме.

5. Учитывая полученные результаты исследования, необходимо рекомендовать пациентам группы риска продолжить максимальный курс приёма Циклоферона, рекомендуемый в инструкции, амбулаторно, с контролем основных показателей иммунитета в конце лечения.

6. Настоящим исследованием показано, что введение Циклоферона в комплексную терапию положительно влияет на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, способствует стимуляции интерферонообразования, что особенно важно у детей часто и длительно болеющих, имеющих аллергопатологию в анамнезе, при развитии на этом фоне микоплазменной инфекции.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой эффективности и клинико-лабораторной целесообразности использования Циклоферона в комплексном лечении детей с микоплазменной инфекцией респираторного тракта, протекающей на фоне отягощённого преморбидного анамнеза и низкого индекса здоровья.

Список литературы

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996, 240 с.

2. Железникова Г.Ф. Варианты реакций иммунной системы детей на острые респираторно вирусные инфекции: Автореф. дисс. ...д. м. н. – СПб., 1996. – 38 с.

3. Королёва Е.Г. Роль острой микоплазменной инфекции в формировании и течении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей: Автореф. дисс. ... к. м. н. – Санкт-Петербург, 2003. – 25 с.

4. Королёва Е.Г., Осидак Л.В., Милькин К.К., Голубачёва Е.Г. // Детские инфекции. – 2004. – № 4. – С. 17–22

5. Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В., Алёшкин В.А. // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 15–20.

6. Осин А.Я. // Сб. матер. 8 Нац. Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1998. – С. 136.

7. Раковская И.В. // Вестн. РАМН. – 2001. – № 11. – С. 5–8.

8. Суховская О.А., Телятникова Г.В., Маховенко Л.В. // Терапевт. Архив. – 1998. – № 11. С. 104–106.

9. Чернова О.А. Биохимические аспекты патогенеза при персистенции микоплазм у человека: Автореф. дисс. ...д. б. н. – М., 1997. – 51 с.

10. Чернова О.А., Волкова Е.Н., Чернов В.М. // Генетика. – 1996. – № 6. – С. 754–763.

11. Epler G.R. // Semin. Respir. Infect. – 1995. – V. 10, № 2. – P. 65–77.

12. Kawamoto M. // Kansenshogaku Zasshi. – 2000. – V. 74. № 3. – P. 259–263.

13. Whyte K.F., Williams G.R. // Thorax. – 1985. – № 39. – P. 390.

14. Young T.F., Thacker E.E., Erickson B.Z., Ross R.F. // Vet. Microbiol. – 2000. – V. 71, № 3–4. – P. 269–279.

Summary

Under supervision there were 90 children of 4–14 years from risk groups (respiratory allergic diseases, a bronchial asthma, frequent ARI) with verified sharp a mycoplasma pneumonia respiratory infection. From them – 60 children in complex therapy received Cykloferonum in tablets 10 mg/kg once a day, 30 person – control group, had only basic treatment. Were defined immunological parameters: secretory immunoglobuline A (sIgA) in nasal washouts, IgA, total IgE, TNF- α in the serum of blood, the induced interferon (IFN- α ; IFN- γ), spontaneous and total IFN in the serum, phagocytosis number, phagocytosis index, FGA-RBTL.

At introduction in therapy Cykloferonum the fever, an intoxication reduced to 1,6 days, catarrhal syndrome in a nasopharynx and lungs for 3 days, bronchial obstruction for 1 day and positive dynamics of immunological parameters were registred. Thus, author showed the destination of a Cykloferonum in complex treatment of sharp a mycoplasma pneumonia respiratory infection.

СФИНКТЕРОСОХРАНЯЮЩИЕ И РЕЗЕРВУАРНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА СРЕДНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

П.Н. Зубарев, О.А. Литвинов, И.Г. Игнатович, А.Г. Арустамов, И.А. Соловьев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

МСЧ № 70, Санкт-Петербург

Необходимость совершенствования методов хирургического лечения рака среднеампулярного отдела прямой кишки диктуется не вполне удовлетворительными функциональными результатами сфинктеросохраняющих операций и обусловлены как утратой резервуарной функции прямой кишки, так и нарушением механизма регуляции акта дефекации [3, 4]. Эти нарушения получили название "синдром низкой передней резекции" и могут наблюдаться у 25,0% – 46,0% больных, перенесших различные варианты брюшно-анальной и низкой передней резекции прямой кишки [5, 6]. Улучшение функциональных результатов в таких случаях возможно при формировании толстокишечных резервуаров, что рассматривается в настоящее время как альтернатива традиционным резекциям прямой кишки с наложением колоанальных анастомозов, позволяющая добиться лучшего качества жизни оперированных пациентов [1, 2, 7, 8].

Цель исследования: совершенствование методов хирургического лечения рака среднеампулярного отдела прямой кишки.

Материалы и методы исследования. Работа основана на анализе результатов хирургического лечения 67 больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки: 25 (37%) женщин и 42 (63%) мужчин в возрасте от 36 до 81 года ($62,4 \pm 8,2$ года). Средний возраст мужчин составил $62,6 \pm 2,2$ года (39–79 лет), женщин – $67,2 \pm 3,6$ лет (36–82 года).

Все оперативные вмешательства выполнены в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии и на ее клинических базах (онкохирургическое отделение МСЧ № 70 и госпиталь ГУВД) за период с 1998 по 2006 год.

Интраоперационно оценивали состояние внутренних органов, уточняли размеры опухоли, ее протяженность и взаимоотношения с близлежащими органами и тканями, крупными сосудами и тазовой брюшиной. Окончательное решение о выполнении вида операции принимали после сопоставления данных дооперационного стадирования с результатами интраоперационной ревизии органов брюшной полости и малого таза.

Типичную брюшно-анальную резекцию прямой кишки и брюшно-анальную резекцию с формированием Э-образного толстокишеч-

ного резервуара выполняли при раке среднеампулярного отдела прямой кишки – T1-3N0-2M0-1. Расстояние от анокутанной складки до нижнего края опухоли 6–8 см позволяет отступить при резекции прямой кишки от нижнего полюса новообразования 2–3 см. Соблюдение клиренса дистальной резекции дает возможность выполнять органосохраняющие операции и не увеличивает количество местных рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде.

Переднюю аппаратную резекцию прямой кишки выполняли при раке среднеампулярного отдела – T1-3N0-2M0-1. Виды оперативных вмешательств по поводу рака среднеампулярного отдела представлены в таблице 1.

Таблица 1

Виды оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки (n = 67)

Виды операций	Число больных	
	абс.	%
Брюшно-анальная резекция с низведением сигмовидной	21	31,3
Брюшно-анальная резекция с низведением сигмовидной и формированием Э-образного толстокишечного резервуара	11	16,4
Передняя аппаратная резекция прямой кишки	35	52,3

Результаты исследования. БАР с формированием Э-образного толстокишечного резервуара (приоритетная справка № 2004121539 от 13.07.2004 г.) выполнена 11 пациентам (9 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 40 до 72 лет ($58,6 \pm 2,8$).

Основные этапы брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием резервуара такие же, как и при выполнении типичной брюшно-анальной резекции. Отличия связаны с необходимостью мобилизации более протяженного участка ободочной кишки, достаточного по длине для низведения и формирования толстокишечного резервуара длиной 5 см. После оценки жизнеспособности, дистальный отрезок сигмовидной кишки складывали в форме буквы Э и формировали межпетлевой анастомоз бок в бок длиной 5–6 см двухрядными узловыми швами 3/0 (см. рис. 1, рис. 2).

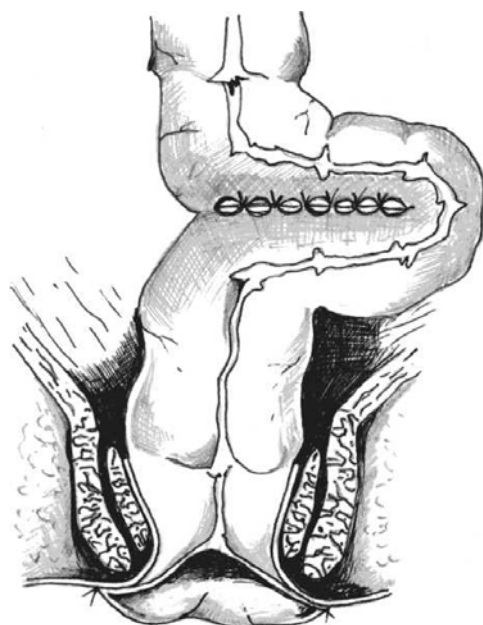


Рис. 1. Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением и формированием Э-образного толстокишечного резервуара.

Дистальный отрезок сигмовидной кишки ниже резервуара протяженностью 10 см проводили трансанально и фиксировали узловыми кетгутowymi швами к перианальной коже на уровне анокутанной складки (без оставления избытка). Разгрузочную колостому не накладывали.

Функциональные результаты сфинктеросохраняющих и резервуарно-пластических операций.

Опрос больных проводили через 1, 3, 6, 12, 36 и 60 месяцев после операции. Анкета содержала следующие вопросы: частота и консистенция стула; наличие предвестников дефекации; функция континенции; характер дефекации (одномоментная, фракционная); для пациентов непенсионного возраста – удалось ли вернуться к трудовой деятельности; субъективная оценка пациентом качества жизни после перенесенного оперативного вмешательства.

Критерии оценки степени тяжести инконтиненции были следующие: I степень – недержание газов; II степень – недержание жидкого стула; III степень – полная инконтиненция. Предвестники акта дефекации в виде появления вздутия живота, чувства тяжести и распирания в нижних отделах живота были выражены в различной степени в каждой из групп оперированных больных.

Для оценки функциональных результатов больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки, которым выполнена передняя аппаратная резекция прямой кишки, разделили на 2 группы: 1 группу составили 22 больных –



Рис. 2. Ирригограмма Э-образного толстокишечного резервуара больного Н.

граница нижнего края опухоли 7–9 см от анокутанной складки; во 2 группу вошли 15 больных – граница нижнего края опухоли от 10 до 12 см от анокутанной складки. Частота стула и континенция в различные сроки после передней аппаратной резекции прямой кишки представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, частота стула и континенция отличаются у больных I и II групп. Синдром «низкой передней резекции» отмечен у 6 больных (30%) I группы и у 3 больных (20%) II группы. Через 3 месяца после операции в I группе больных клинические проявления данного синдрома сохранились у 3 пациентов и были полностью нивелированы к 6 месяцам после операции. Во II группе больных через 3 месяца после операции проявлений синдрома «низкой передней резекции» не отмечено.

Консистенция стула в обеих группах больных была одинаковой – от кашицеобразного в течение 1–3 месяцев после операции до оформленного. Нарушений позыва к дефекации после таких операций не выявлено. Через 3–6 месяцев после операции больные чувствуют себя удовлетворительно и жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта практически не предъявляют. Все больные непенсионного возраста сохранили работоспособность.

После брюшно-анальной резекции с низведением частота стула в течение первого месяца варьирует от 5 до 16 раз в день (в среднем 7–8 раз в день), жидким или кашицеобразным содержимым (табл. 3).

По мере урежения частоты стула и изменения его консистенции до оформленного, конти-

Таблица 2

Частота стула (среднее значение)
и континенция после передней аппаратной резекции прямой кишки (n = 35)

	Частота стула (раз в сутки)						Степень инконтиненции (% больных)			
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	> 5	0	I	II	III
I группа больных (n = 20):										
1-й месяц п/о					+		73	27	-	-
3 месяца п/о				+			91	9	-	-
6 месяцев п/о			+				100	-	-	-
12 месяцев п/о		+					100	-	-	-
36 месяцев п/о	+						100	-	-	-
60 месяцев п/о	+						100	-	-	-
II группа больных (n = 15):										
1-й месяц п/о			+				93	7	-	-
3 месяца п/о		+					100	-	-	-
6 месяцев п/о		+					100	-	-	-
12 месяцев п/о	+						100	-	-	-
36 месяцев п/о	+						100	-	-	-
60 месяцев п/о	+						100	-	-	-

Таблица 3

Частота стула (среднее значение) и континенция после брюшно-анальной резекции с низведением сигмовидной (n = 21)

	Частота стула (раз в сутки)						Степень инконтиненции (% больных)			
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	> 5	0	I	II	III
1-й месяц п/о						+	52	19	19	10
3 месяца п/о						+	62	14	19	5
6 месяцев п/о					+		80	10	10	-
12 месяцев п/о			+				90	10	-	-
36 месяцев п/о		+					95	5	-	-
60 месяцев п/о		+					95	5	-	-

ненция восстанавливается, что имеет важное значение в повседневной жизни. Так, в течение 1 месяца после операции только у 52% больных не отмечено нарушения континенции, у 19% пациентов выявлена инконтиненция I-II степени, у 9,6% – III степени. Континенция восстанавливается обычно через 12 месяцев после операции, однако у одного пациента отмечена инконтиненция I степени даже через 5 лет после операции. Трудоспособность у таких больных восстанавливается позднее, чем в группе после передней резекции прямой кишки.

После брюшно-анальной резекции с формированием Э-образного резервуара функциональные результаты у больных были значительно лучше, чем после традиционной брюшно-анальной резекции с низведением. Так, частота стула в течение первого месяца варьирует от 3 до 6 раз в день (в среднем 4-5 раз в день), преимущественно кашицеобразный (табл. 4).

В данной группе больных нарушение континенции сведено к минимуму, только у одного больного отмечена инконтиненция II степени. Континенция восстанавливается полностью через 6 месяцев после операции. За исключением одного больного, все пациенты не пенсионного возраста сохранили работоспособность. Если сопоставить эти результаты с данными, которые мы наблюдали у пациентов после традиционной брюшно-анальной резекции с низведением, то очевидно, что применение резервуарной техники позволяет улучшить функциональные результаты большинства оперированных больных.

Заключение. Анализ функциональных результатов сфинктеросохраняющих и резервуарно-пластических операций, выполненных у наших больных, показал, что брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением часто приводит к нежелательным последствиям, в значительной мере ухудшающим качество жизни.

Таблица 4

Частота стула (среднее значение) и континенция после брюшно-анальной резекции с низведением и формированием Э-образного резервуара (n = 11)

	Частота стула (раз в сутки)						Степень инконтиненции (% больных)			
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	> 5	0	I	II	III
1-й месяц п/о					+		73	18	9	-
3 месяца п/о			+				82	9	9	-
6 месяцев п/о		+					100	-	-	-
12 месяцев п/о	+						100	-	-	-
36 месяцев п/о	+						100	-	-	-
60 месяцев п/о	+						100	-	-	-

ни пациентов. Формирование Э-образных толстокишечных резервуаров ("неоректум") позволило существенным образом нивелировать функциональные нарушения, развивающиеся у больных после традиционной брюшно-анальной резекции прямой кишки. В наших наблюдениях полная континенция через 6 месяцев отмечена у всех больных при отсутствии у них неудержимых позывов и частоте стула не более 1-2 раз в сутки. Хорошие функциональные исходы отмечены у большинства больных с передней резекцией прямой кишки.

Список литературы

1. Васильев С.В., Нечай И.А., Чания З.Д. и др. Опыт низких передних резекций с формированием толстокишечного резервуара // Актуальные проблемы колопроктологии. – Иркутск, 1999. – С. 198–199.
2. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Царьков П.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций с формированием толстокишечного J-образного резервуара // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 41–47.
3. Одарюк Т.С., Царьков П.В., Севостьянов С.И. и др. Оценка функции запирающего аппарата после сфинктеросохраняющих операций с формированием толстокишечного J-образного резервуара и «прямых» анастомозов // Актуальные проблемы колопроктологии. – Ростов н/Д., 2001. – С. 155–156.
4. Gamagami R., Istvan G., Cabarrot P. et al. Fecal continence following partial resection of the anal canal in distal rectal cancer: Long-term results after coloanal anastomoses // Surgery. – 2000. – Vol. 127, N 3. – P. 291–295.
5. Karanjia N. D., Schashe D. J., Heald R. J. Function of the distal rectum after low resection for carcinoma // Brit. J. Surg. – 1992. – Vol. 79, N 2. – P. 114–116.
6. Lewis W. G., Holdsworth P. J., Stephenson B. M. et al. Role of the rectum in the physiological and clinical results of coloanal and colorectal anastomosis after anterior resection for rectal carcinoma // Brit. J. Surg. – 1992. – Vol. 79, N 10. – P. 1082–1086.
7. Nicholls R. J., Lubowski D. Z., Donaldson D. R. Comparison of colonic reservoir and straight colo-anal reconstruction after rectal excision // Brit. J. Surg. – 1988. – Vol. 75, N 4. – P. 318–320.
8. Parc R., Tiret E., Frileux P. et al. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma // Brit. J. Surg. – 1986. – Vol. 73, N 2. – P. 139–141.

Summary

«The syndrome of a low anterior resection» can be observed at 25,0% – 46,0% of the patients undergoing different variants of abdominal-anal and low anterior resection of the rectum. Improvement of functional results probably at formation colon tanks also allows to achieve better quality of a life of the operated patients.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДОВ ПЕРЕНОСА НАМАГНИЧЕННОСТИ С КОНТРАСТОМ И ВЫСОКОДОЗНОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

А.В. Пахомов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы с диссеминированными очагами воспалительной демиелинизации и прогрессирующей атрофией головного и спинного мозга. Для него характер-

но волнообразное течение с непредсказуемым чередованием нарастания и регресса неврологических симптомов. Заболеванию чаще подвержены молодые люди трудоспособного возраста. По распространенности среди неврологических

заболеваний ЦНС рассеянный склероз занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – второе место после эпилепсии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из наиболее информативных методов диагностики и оценки активности рассеянного склероза. Выявление новых очагов усиления интенсивности сигнала по данным МРТ отражает дисфункцию гематоэнцефалического барьера, отек, воспаление и демиелинизацию, тем самым объективизируя активность процесса.

В последние годы ведется много работ, направленных на совершенствование определения активности патологического процесса у больных с РС, в том числе активно изучается методика высокодозного контрастирования. В ряде исследований было установлено, что МРТ с использованием двойной, а иногда даже и тройной дозой контрастного препарата значительно повышают диагностическую точность метода в выявлении активных повреждений по сравнению с использованием стандартной дозы [3; 10].

В последнее время стало возможным применение различных методов контрастного усиления, в том числе переноса намагниченности (Magnitization Transfer). Данный метод позволяет лучше визуализировать усиление интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала от патологических очагов по сравнению с обычными постконтрастными изображениями, снижая интенсивность МР сигнала от нормальной паренхимы, но не от зон нарушения гематоэнцефалического барьера [8]. Основу метода составляет выявление характера взаимодействия между свободной водой и водой, связанной с биологическими макромолекулами. При этом повышается чувствительность МРТ при патологических процессах, связанных с деструкцией клеточных мембран и изменением характера связи воды с белками. Наиболее чувствительным методом переноса намагниченности оказался к изменениям белого вещества у больных демиелинизирующими заболеваниями [4].

Цель исследования. Изучить возможности методов переноса намагниченности с контрастом и высокодозного контрастирования в определении активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии у больных рассеянным склерозом

Задачи исследования

1. Сравнить возможности импульсных последовательностей с контрастным усилением T1 SE и T1 SE+Magnitization Transfer в определении активности рассеянного склероза.

2. Оценить информативность МРТ в определении активности рассеянного склероза при использовании двойной дозы контрастного вещества.

3. Сравнить между собой информативность методов переноса намагниченности с контрастом и высокодозного контрастирования.

4. Провести сопоставление клинических показателей активности процесса с данными МРТ, выполненной с применением методов переноса намагниченности с контрастом и высокодозного контрастирования.

Материалы и методы исследования. В данной работе проанализированы результаты МРТ обследования головного мозга 25 больных с верифицированным диагнозом рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз. Средний возраст пациентов составил $30,72 \pm \pm 7,40$ лет (от 19 до 43). Женщины составили 72%, мужчины – 28%. В исследование включены пациенты с подтвержденной клинической активностью болезни и наличием не менее одного обострения за предшествующий год. Также критерием отбора пациентов в исследуемую группу являлось отсутствие лечения иммуномодуляторами и кортикостероидами в течение 30 дней перед исследованием. У всех пациентов отсутствовали клинические признаки системных заболеваний и заболеваний с органическим поражением головного мозга. Всем пациентам выполнялась МРТ на магнитно-резонансном томографе General Electric «Signa Infinity» 1.5 Тл по стандартной методике с использованием квадратурной катушки (таблица 1).

Внутривенное контрастирование осуществлялось внутривенным струйным введением контрастного препарата (Magnevist или Omniscan в концентрации 0,5 ммоль/мл) из расчета 0,2 мл/кг массы тела. Для исключения возможных артефактов, связанных с перемещением пациента внутри томографа, для введения контрастного препарата применялся периферический внутривенный катетер, устанавливаемый больному перед началом исследования. После введения контрастного препарата производилась пятиминутная задержка времени с последующим запуском T1 SE+C, T1 SE+MT+C. После выполнения вышеописанных программ больному через внутривенный катетер осуществлялась еще одна инъекция контрастного препарата в дозе аналогичной первой и запускалась последняя программа T1 SE+C (DD).

Анализ полученных изображений предусматривал сравнение очагов, выявленных на постконтрастных изображениях в T1 SE+C, T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD). При этом учитывались размеры и контуры очагов, четкость визуализации изменений.

Результаты исследования и их обсуждение. У 6 пациентов (24%) контрастируемые очаги визуализировались на всех типах постконтрастных изображений, при этом количество очагов усиления интенсивности сигнала на

Таблица 1

Протокол МРТ исследования

Программы	TR	TE	FOV	Матрица	Толщина среза (мм)	Интервал (мм)	Количество срезов
3 PLANE LOC	27.3	1.6	25.0x25.0	256x128	5.0	5.0	9
T2 ВИ	3000	90.7	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46
Pd	3000	22.7	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46
Ax T1 SE	440.0	20.0	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46
Ax T1 SE+MT	440.0	20.0	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46
Ax T1 SE+C	440.0	20.0	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46
Ax T1 SE +MT+C	440.0	20.0	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46
Ax T1 SE+C (DD)	440.0	20.0	25.0x25.0	256x256	3.0	0	46

Примечание. 3 PLANE LOC – 3-х плоскостной локалайзер; T2 ВИ – T2 взвешенные изображения в аксиальной плоскости; Pd – изображения взвешенные по протонной плотности, выполненные в аксиальной плоскости; Ax T1 SE – T1 взвешенные изображения в аксиальной плоскости; Ax T1 SE+MT – T1 взвешенные изображения в аксиальной плоскости с переносом намагниченности; Ax T1 SE+C – постконтрастные T1 взвешенные изображения в аксиальной плоскости; Ax T1 SE+MT+C – постконтрастные T1 взвешенные изображения в аксиальной плоскости с переносом намагниченности; Ax T1 SE+C (DD) – постконтрастные T1 взвешенные изображения в аксиальной плоскости с двойной дозой контрастного вещества (DD=Double dose).

T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD) было больше, чем на постконтрастных T1 SE (рис. 1). Из них у 3-х больных при использовании обоих изучаемых методов было выявлено на один контрастируемый очаг больше, чем при стандартной методике, в 2-х случаях – на 2 очага, в одном случае – на 3 очага. При этом у одного пациента количество контрастируемых очагов, выявленных методом контрастирования с двойной дозой контрастного вещества, на 1 очаг превысило таковое при методе переноса намагниченности. Важно отметить тот факт, что у 4-х из 6-и пациентов «активные» очаги определялись как на постконтрастных T1 SE+MT+C, так и на преконтрастных изображениях.

При прицельном ретроспективном анализе изображений с одинарной дозой контрастного вещества выявлено, что у 4-х из 6-и пациентов с изначально недиагностированными очагами при повторном анализе наличие очагов было подтверждено, однако их контуры были неотчетливыми.

У одного пациента контрастируемые очаги определялись только на T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD) (рис. 2). Следует отметить, что на постконтрастных T1 SE наличие очагов усиления интенсивности сигнала не было подтверждено даже при их ретроспективном анализе. Однако выявленный «активный» очаг определялся как на постконтрастных, так и на преконтрастных изображениях с переносом намагниченности (рис. 2 в, е).

У 5 больных (20%), количество контрастируемых очагов на T1 SE полностью совпало с ко-

личеством очагов на T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD), однако интенсивность усиления МР сигнала была больше выражена на T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD), вследствие чего очаги определялись достовернее (размеры их были больше, а контуры – более четкие) (рис. 3). У 2-х из них контрастируемые очаги выявлялись как на постконтрастных изображениях с переносом намагниченности так, и на преконтрастных.

У 13 человек (52%) на T1 SE+C и T1 SE+MT+C усиление интенсивности МР сигнала не наблюдалось.

Важным результатом этого исследования является тот факт, что не было ни одного случая, когда усиление интенсивности МР сигнала определялось только на T1 SE+C и не определялось на T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD).

Осложнений при введении контрастного препарата в двойной дозировке у исследуемых пациентов не наблюдалось. 2 человека сообщили об ощущении тепла в месте инъекции, головную боль отметил 1 человек, легкую тошноту 1 человек. Медикаментозная коррекция не требовалась. Через 40 минут после исследования все вышеперечисленные симптомы полностью регрессировали.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, в зависимости от результатов МРТ были условно разделены на 2 группы по степени активности заболевания. Первая группа включила пациентов с очагами, не накопившими контрастный препарат на всех типах постконтрастных изображений и пациентов с очагами, визуализируемыми только на T1 SE+MT+C и T1 SE+C

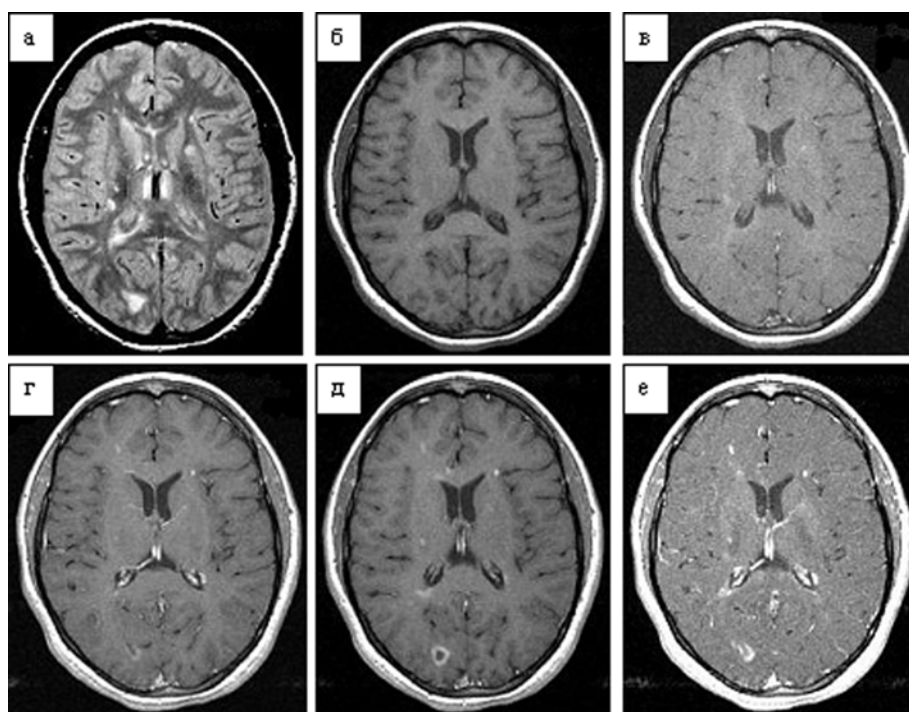


Рис. 1. Больная Б. 32 лет. Рассеянный склероз рецидивирующе-римирующее течение.

а) Pd – изображения взвешенные по протонной плотности б) Ах T1 ВИ в) Ах T1 ВИ+MT г) Ах T1 ВИ+С в белом веществе обеих гемисфер определяются очаги усиления МР сигнала. д) Ах T1 ВИ+С (DD) определяется большее количество очагов усиления МР сигнала чем на обычных постконтрастных изображениях. е) Ах T1 ВИ+MT+С количество очагов усиления МР сигнала такое же как и на изображениях с двойной дозой контрастного препарата, однако некоторые из «активных» очагов определяются и на преконтрастных T1 ВИ изображениях с переносом намагниченности.

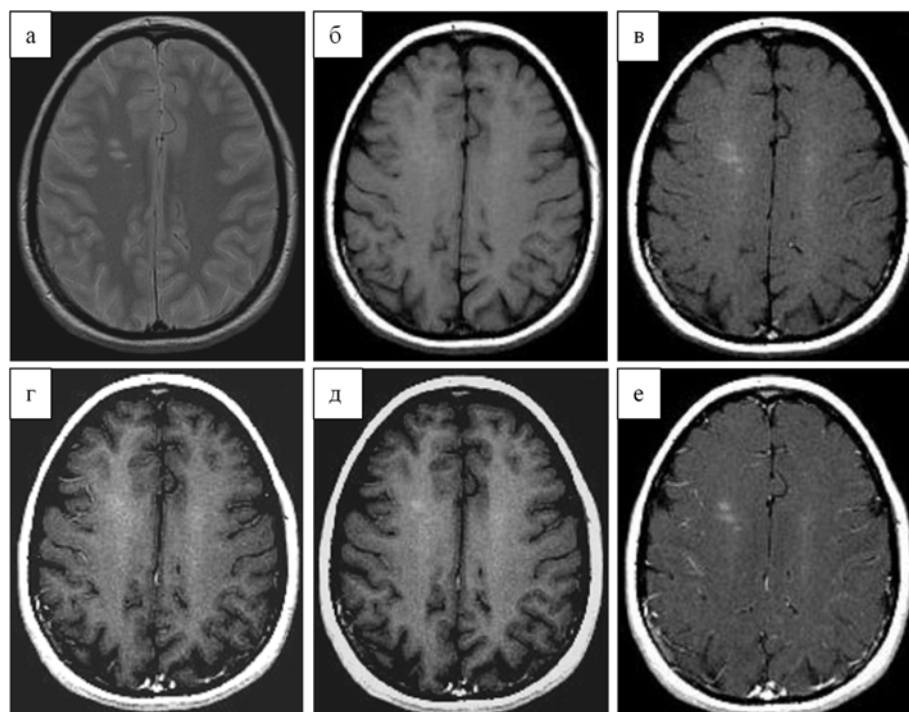


Рис. 2. Больная А. 32 лет. Рассеянный склероз рецидивирующе-римирующее течение.

а) Pd – изображения взвешенные по протонной плотности. б) Ах T1 ВИ. в) Ах T1 ВИ+MT. г) Ах T1 ВИ +С – зоны избирательного повышения интенсивности МР сигнала от очагов не выявлены. д) Ах T1 ВИ+С (DD) отмечается усиление интенсивности МР сигнала от очага расположенного в белом веществе правой лобной доли. е) Ах T1 ВИ +MT+С отмечается повышение интенсивности МР сигнала от очагов, расположенных в белом веществе правой лобной доли, однако эти же очаги так же хорошо визуализируются и на преконтрастных Ах T1 ВИ+MT

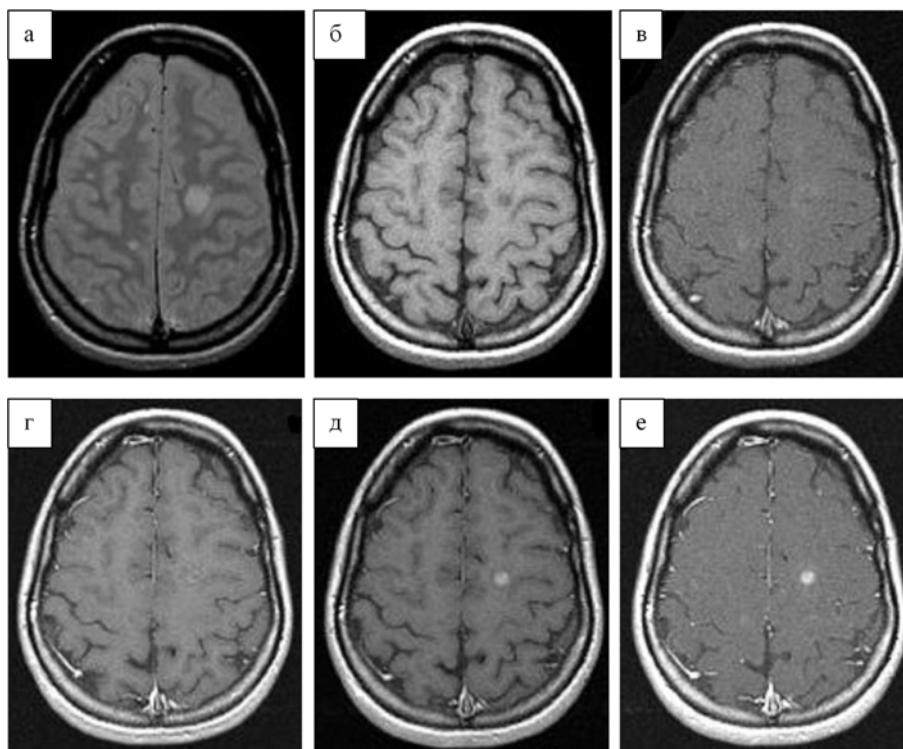


Рис. 3. Больная В. 28 лет. Рассеянный склероз рецидивирующе-ремиттирующее течение.

а) Pd – изображения взвешенные по протонной плотности. б) Ах T1 ВИ в) Ах T1 ВИ+MT г) Ах T1 ВИ+С в белом веществе левой лобной доли определяется слабогиперинтенсивный очаг. д) Ах T1 ВИ+С (DD) очаг в белом веществе левой лобной доли определяется четко, размеры его больше чем на изображениях с одинарной дозой контрастного вещества. е) Ах T1 ВИ+MT+С очаг в левой лобной доле определяется так же хорошо как и на изображениях с двойной дозой контрастного вещества.

(DD), что говорило о низкой активности РС по данным МРТ. Вторая группа включила пациентов с очагами, одинаково накопившими контрастный препарат на всех типах постконтрастных изображений, и пациентов, у которых количество очагов на T1 SE+MT и T1 SE+C (DD) было больше, чем на изображениях с одинарной дозой контрастного препарата, что свидетельствовало о высокой активности РС по данным МРТ.

Первая группа пациентов, 14 человек (56%), у которых по данным МРТ воспалительная активность была наименьшей, характеризовалась средним возрастом $31,64 \pm 7,43$ лет и средней длительностью заболевания $4,9 \pm 4,8$ лет. Вторая группа пациентов, 11 человек (44%) с высокой воспалительной активностью по данным МРТ, имела средний возраст $29,54 \pm 7,54$ лет и среднюю длительность заболевания $4,7 \pm 3,9$ лет. У пациентов первой группы степень инвалидизации по шкале EDSS составила $2,86 \pm 1,68$ балла, а у пациентов второй группы $2,14 \pm 0,95$ балла. Разница по среднему возрасту, длительности заболевания и коэффициенту EDSS в первой и второй группе оказалась статистически не достоверной ($p > 0,05$).

По нашему мнению, обследование больных рассеянным склерозом с применением двойной дозы контрастного препарата, а так же с применением метода переноса намагниченности явля-

ется диагностически более точным по сравнению со стандартной методикой контрастирования. Дополнительная информация была получена в 7 случаях (28%) – это пациенты с очагами, визуализируемыми только на T1 SE+MT+С и T1 SE+C (DD) и пациенты, у которых количество очагов на T1 SE+MT+С и T1 SE+C (DD) было больше, чем на изображениях с одинарной дозой контрастного препарата. Из них 1 больному активность патологического процесса удалось определить только введением двойной дозы контрастного вещества.

Сравнительная характеристика возможностей T1 SE+MT+С и T1 SE+C (DD) представлена в таблице 2.

Заключение. Методы контрастирования с использованием двойной дозы контрастного вещества и переноса намагниченности с контрастным усилением являются диагностически более значимыми в сравнении с контрастированием с использованием одинарной дозы. Эти методы должны применяться для клинических и исследовательских целей в случаях, когда требуется максимально точная оценка количества и активности патологических очагов. Несмотря на почти одинаковую информативность метода двойного контрастирования и метода контрастирования с переносом намагниченности, следует отдать предпочтение методу двойного контрастирования. Это

Таблица 2

Сравнительная характеристика возможностей T1 SE+MT+C и T1 SE+C (DD).

Параметры	T1 SE +MT+C	T1 SE+C (DD)
Доступность	+/-	+
Расход контрастных препаратов	+	-
Время исследования	-	+
Сложность анализа результатов МРТ исследования	+/-	+

Примечание: «+» – да; «-» – нет. – *Доступность.* Опцией переноса намагниченности оснащены не все томографы. Методика двойного контрастирования не зависит от модели МРТ аппарата и легко воспроизводима. – *Расход контрастных препаратов.* Выполнение программ с переносом намагниченности не требует дополнительных материальных затрат на контрастные препараты. Наоборот, имеются данные литературы о том, что метод переноса намагниченности имеет экономическое обоснование. Так, информативность изображения в T1 режиме со стандартной дозировкой контрастного препарата сопоставима с информативностью изображения в T1 режиме с применением методики переноса намагниченности при использовании 1/3 дозы того же самого контрастного препарата [9]. Методика двойного контрастирования существенно повышает степень материальных затрат, так как стоимость некоторых контрастных препаратов сопоставима с ценой МРТ исследования. – *Время исследования.* Методика контрастирования с переносом намагниченности требует больших затрат времени, затраченного на выполнение пре- и постконтрастной T1 SE – T1 SE+MT и T1 SE+MT+C. Следует заметить, что опция переноса намагниченности также увеличивает время программы T1 SE. Методика двойного контрастирования не требует дополнительных затрат времени, если двойную дозу контрастного вещества вводить болюсом. Введение однократной дозы контрастного препарата с последующим добавлением такой же дозы контрастного вещества, как мы это делали в исследовании, представляется неудобным при высокой интенсивности работы МРТ кабинета, так как это занимает больше времени, требуя проведения двух манипуляций для введения контрастного препарата, большего числа МРТ программ. – *Сложность анализа результатов МРТ исследования.* Методика переноса намагниченности сложна для расшифровки результатов МРТ исследования, так как требует одновременного анализа сразу 5-и МРТ программ – T2 ВИ или PD, T1 SE, T1 SE+C, T1 SE+MT и T1 SE+MT+C. Так же из нашего исследования видно, что некоторые «острые» очаги определяются как на постконтрастных изображениях с переносом намагниченности, так и на преконтрастных. Методика расшифровки результатов МРТ с использованием двойной дозы контрастного препарата менее сложна, так как требует анализа 3-х программ: T2 ВИ или PD, T1 SE, T1 SE+C (DD) и более достоверна.

обусловлено его высокой доступностью, экономией времени и простотой расшифровки данных МРТ исследования. Недостатком методики является ее высокая стоимость, поэтому в случае невозможности выполнения двойного контрастирования мы рекомендуем использовать метод переноса намагниченности с контрастом.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Прохин И.Н., Беляева И.А., Серков С.В., Корниенко В.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. – 540 с.
2. Barkhof F. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of multiple sclerosis // In: Multiple Sclerosis: Clinical challenges and controversies, Eds.: Thompson A.J., Polman C., Hohlfeld R. Martin Dunitz, 1997. – P. 43–64.
3. Filippi M, Rovaris M, Gasperini C, et al. A preliminary study comparing the sensitivity of serial monthly enhanced MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in primary progressive multiple sclerosis // J. Neuroimaging. – 1998. – № 8 (2). – P. 88–93.
4. Filippi M., Campi A., Dousser V. et al. A magnetization transfer imagin study of normal appearing white matter in multiple sclerosis // Neurology. – 1995. – Vol. 45: – P. 478–482.
5. 5/ Filippi M., Capra R., Campi A., et al. Triple dose of gadolinium – DTPA and delay MRI in patients with benign multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – Vol. 60. – P. 526–530.
6. Fillipi M., Grossman R.I., Comi G. Magnetization transfer in multiple sclerosis // J. Nevrology. – 1999. – Vol. 53. – S. 51–53.
7. Fillipi M., Rocca M.A., Comi G. Magnetization transfer ratios of multiple sclerosis lesions with variable durations of enhancement // J. Neurol. Sci. – 1998. – Vol. 159. – P. 162–165.
8. Hajnal J.V, Baudouin C.J., Oatridge A., et al. Design and implementation of magnetization transfer pulse sequences for clinical use // J. Comput. Axial. Tomogr. – 1992. – Vol. 16. – P. 7–18.
9. Miller D.H., Kesselring J., McDonald W.I., Paty D.W., Thompson A.J. Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis. – Cambridge University Press, 1997. – 200 с.
10. Rovaris M, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Correlation between MRI and short-term clinical activity in multiple sclerosis: comparison between standard and

triple-dose Gd-enhanced MRI // Eur. Neurol. – 1999. – Vol. 41 (3). – P. 123–127.

Summary

25 patients with documented relapsing – remitting multiple sclerosis were investigated with MRI, using single and double dose of contrast agent as well as

magnetization transfer with contrast enhancement. MRI images obtained contributed to determining advantages of each method when extremely accurate assessment of quality and activity of lesions in case of multiple sclerosis are required.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПЕНТОЗАНПОЛИСУЛЬФАТ (SP-54) КАК АЛЬТЕРНАТИВА ГЕПАРИНУ ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

С.В. Оболенский, В.В. Козлов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Применение гепарина как основного средства управляемой гипокоагуляции при искусственном кровообращении (ИК) не в полной мере соответствует запросам клиники вследствие гипокоагуляционных кровотечений, отсутствия эффекта при дефиците антитромбина-III (АТ-III фактора), тяжёлых аллергических реакций, возникновения, в ряде случаев, критических состояний [5, 7, 11].

Препарат гирудин (Orgeran®, Org 10172) как альтернатива гепарину, в силу выраженной анафилактогенности, плохой управляемости с частыми не корригируемыми нарушениями коагуляции, практически не применяется для гипокоагуляции при ИК [1, 4, 8, 9]

Альтернативу гепарину за рубежом представляет фракционированный низкомолекулярный антикоагулянт прямого действия пентозанполисульфат (PPS, SP-54, Nemosclar), одной из особенностей которого является то, что он более очищенный препарат, чем гепарин, т. к. изготавливается из древесины бука и не требует тестирования на наличие вирусов "коровьего бешенства" и СПИДа. Начиная с 1962 года, пентозанполисульфат стал широко применяться для лечения острых артериальных и/или венозных тромбозов и эмболий, для предотвращения эмболических осложнений в пред- и послеоперационных периодах, при длительной иммобилизации больных, для лечения нарушений периферического, коронарного, церебрального кровообращения [10, 11]. Пентозанполисульфат дозируется в мг, действует аналогично гепарину и в то же время имеет ряд особенностей,

которые могут расцениваться как преимущества и достоинства препарата. Так, пентозанполисульфат (SP-54) избирательно и независимо от АТ-III тормозит образование фактора свёртывания Стюарта-Прауэра (Ха) в эндогенном каскаде свёртывания [11]. Тромболитическое действие препарата подтверждает фибринолитическую активность пентозанполисульфата (SP-54).

Различные механизмы действия пентозанполисульфата и гепарина, и, в частности, образование более рыхлых сгустков вызывает сомнение относительно возможности применения этого препарата при экстракорпоральном кровообращении (ЭКК), из-за боязни увеличения операционной и постоперационной (дренажной) кровопотери со всеми вытекающими последствиями.

Цель исследования – обосновать в эксперименте возможность применения пентозанполисульфата для проведения экстракорпорального кровообращения и разработать альтернативную эффективную и безопасную методику гипокоагуляции при операциях на сердце с ИК на основе сравнения эффектов антикоагулянтов пентозанполисульфата (SP-54) и гепарина.

Материалы и методы исследования. Характер работы – экспериментальный, вид экспериментов – острый опыт, вид исследования – открытое, сравнительное. Эксперименты проведены на 28 беспородных здоровых собаках, разделённых на 4 сопоставимые группы по 7 животных в каждой:

– 1-я группа животных получала антикоагулянт гепарин – контрольная группа;

– 2-я группа животных – антикоагулянт SP-54;

– 3-я группа животных – SP-54 на фоне больших доз трасилола по схеме Хамерсмита, адаптированной к собакам;

– 4-я группа животных получала гепарин на фоне больших доз трасилола и была контрольной третьей группе.

После окончания эксперимента животные умерщвлялись согласно Международным рекомендациям [2]. Для получения достоверных данных анестезия, операция, методы и этапы исследования во всех группах были идентичными. Все эксперименты были выполнены одной и той же бригадой специалистов, имеющих опыт в клинической кардиохирургии. Операции всем животным проводились однотипно – срединная стернотомия, дренирование аорты и правого предсердия, полное ЭКК в течение 60 минут при нормотермической перфузии, герметизация грудной клетки и ее дренирование, дренажный период в течение 4-х часов. Экстракорпоральное кровообращение (ЭКК) проводилось серийным аппаратом ИСЛ-4 специально предназначенным для экспериментов на собаках.

Методики контроля состояния животного и контроля гипокоагуляции соответствовали таковым при операциях в клинике – измерения инвазивного артериального давления, КОС и газов крови; ректальной температуры; Ht; Hb; активированного времени свёртывания цельной крови (ABC), определяемое экспресс-методом на аппарате "Гемокрон"; подсчёт количества тромбоцитов; протромбиновое время (Quick); частичное тромбопластиновое время (aPTT). Кровопотеря определялась во время операции и в послеоперационном периоде в течение 4 часов. Забор проб осуществлялся по 15 этапам эксперимента: 1 этап – после начала анестезии – исходные данные; 2 – через 5 минут после введения гепарина или SP-54; 3–6 этапы – через 15, 30, 45, 60 мин после начала ЭКК; 7 – после введения протамина; 8–15 этапы – через 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 и 240 минут после окончания ЭКК.

Результаты исследования. Для решения поставленных задач необходима была доказательная база возможности контроля гипокоагуляции экспресс-методом, пригодным для условий операционной. Во всём мире для этих целей используется определение ABC [3, 6]. Изначально подбор дозы SP-54 для безопасной работы аппарата искусственного кровообращения (АИКа) происходил эмпирически, шаг за шагом (step by step), а нейтрализация действия SP-54 протамином происходила методом титрования под контролем ABC исходя из соотношения SP-54: протамин – 1: 1, что в дальнейшем привело к созданию соответствующих графиков до-

зировок препарата соответственно задачам исследования.

Установлена доза препарата SP-54, дающая безопасный уровень гипокоагуляции для начала работы АИКа, т. е. ABC выше > 480 сек., которая составила $7,7 \pm 2,2$ мг/кг массы тела животного. Доказана возможность определения дозы SP-54, дающего гипокоагуляцию во время ЭКК, которая эффективно контролировалась показателями ABC цельной крови. Всё это и послужило основой для применения пентозанполисульфата (SP-54) при ИК.

Безопасность и эффективность применения альтернативного препарата основывалась на сравнительных данных лабораторных исследований, которые имели однотипные изменения, характерные для групп контроля. Изменения изучаемых показателей по этапам исследований оказались недостоверными ($p > 0,05$) в первой и второй группах (группа гепарина и SP-54), и, соответственно, в третьей и четвёртой группах ($p > 0,05$). При этом на различных этапах эксперимента выявлено различной степени достоверное ($p < 0,05$ – $0,001$) различие между показателями групп контроля (первая и четвёртая группы) и групп с применением пентозанполисульфата (вторая и третья группы).

Высокие цифры показателя aPTT во всех группах экспериментов во время ЭКК, снижение их на протамин с последующим снижением в дренажном периоде свидетельствуют об эффективности антикоагулянтной терапии.

Полной нормализации показателей ABC крови после введения протамина сульфата и в конце дренажного периода, как правило, не происходило за исключением 3 и 4 групп животных, что связано с потерей крови с её факторами свертывания, гемодилюцией, отсутствием кровотока и плазмозамещения, отсутствием активной коррекции гемостаза во время эксперимента, нарушениями функции тромбоцитов, появление продуктов деградации фибрина.

Наибольшие и достоверные изменения количества тромбоцитов произошло в первых двух группах. Достоверное их снижение отмечено с 45 минут перфузии ($p = 0,007$) и к окончанию эксперимента было достоверно ниже исходных данных. Количество тромбоцитов в 3-й и 4-й группах достоверно не менялось во время ИК ($p = 0,1$ и $p = 0,03$) и оставалось на исходном уровне к концу наблюдения, т. е. через 4 часа дренажного периода ($p = 0,4$ и $p = 0,7$ соответственно), и достоверно ($p < 0,05$) было выше чем в группе гепари на (1 группа) и группе SP-54 (2 группа).

Выявлено, что SP-54 не изменяет клинических эффектов применяемых при ЭКК препаратов таких как трасилол и протамин.

Окончательная оценка возможности применения пентозанполисульфата (SP-54) для

контролируемой гипокоагуляции во время ЭКК зависела от величины кровопотери и, в первую очередь, дренажной кровопотери (табл. 1).

Таблица 1

Величины дренажной кровопотери по четырём группам опытов ($M \pm m$, $n = 7$)

Группы	Дренажная кровопотеря			
	мл	мл/кг	мл/мин	мл/кг/мин
1 Гепарин	302,3	15,07	1,33	0,0559
	54,0	2,09	0,23	0,0097
2 SP-54	314,14	14,14	1,33	0,0587
	38,1	2,94	0,27	0,0012
3 SP-54 +	105,00	5,02	0,437	0,0208
Трасилол	26,4	1,25	0,11	0,0052
4 Гепарин	145,0	6,45	0,34	0,016
Трасилол	14,72	0,81	0,03	0,002

Объяснения в тексте.

Кровопотеря в 1 и 2 группах (гепарина и SP-54), как по этапам исследования, так и по общему количеству, оказалась идентичной и статистически недостоверной ($p = 0,9$). Это один из наиболее важных выводов экспериментальной работы.

Результирующие показатели дренажной кровопотери в мл/кг/мин составили: для группы гепарина 0,055, а для SP-54 – соответственно 0,058 мл/кг/мин ($p = 0,4$); для 3 группы – 0,02 мл/кг/мин и 4–0,016 мл/кг/мин ($p = 0,4$)

На основании анализа полученных данных сделаны выводы:

SP-54 может создать гипокоагуляцию необходимую для работы АИКа.

2) Гипокоагуляция для работы аппарата искусственного кровообращения эффективно контролируется методикой определения АВС цельной крови.

3) SP-54 не изменяет клинических эффектов применяемых при ЭКК препаратов (трасилол, протамин).

4) SP-54 в эксперименте не увеличивает субоперационную и дренажную кровопотерю по сравнению с применением препаратов коммерческого гепарина.

5) SP-54 на фоне высоких доз трасилола действует аналогично комбинации гепарин + трасилол и способствует достоверному снижению субоперационной и дренажной кровопотери по сравнению с изолированным применением SP-54 или гепарина.

Закключение. Таким образом, экспериментальное изучение прямого антикоагулянта пентозанполисульфата показало, что препарат может заменить гепарин при экстракорпоральном кровообращении.

Список литературы

1. Жуков А.А. Анализ раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных без переливания донорской крови и плазмы. Бескровная хирургия (новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии) / Под ред. Ю.В. Таричко. – М.: Центр образовательной литературы. – 2003. – С. 215–217.
2. Западнюк И.П. Лабораторные животные. Издание 2-е переработанное. – Киев: Высшая школа. – 1974. – 303 с.
3. Прайс Д.У. Активированное время свёртывания цельной крови (АВС). – СПб.: «Наука-сервис», 1993. – 58 с.
4. Супрунов М.В., Соловьёв Г.М. Сохранение крови: тактика во время аорто-коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. Бескровная хирургия (новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии) / Под ред. Ю.В. Таричко. – М.: Центр образовательной литературы, 2003. – С. 195–198.
5. Таричко Ю.В. Проблемы развития внедрения методов бескровной хирургии в мировой практике // Бескровная хирургия (новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии) / Под ред. Ю.В. Таричко. – М.: Центр образовательной литературы, 2003. – С. 3–6.
6. Cohen J.A. Activated coagulation time method for control of heparin is reliable during cardiopulmonary bypass // Anesthesiology. – 1984. – Vol. 60. – P. 121–124.
7. Heinrich D., Eckhardt Th., Hüge R., Müller-Berghaus G. Blutungskomplikationen während und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, Pathophysiologie, Diagnostic, Prävention und Therapie // Hämostas. – 1985. – Vol. 5. – P. 54–64.
8. Kiefer H., Preiss D.U., Heidrich F. et al. Anticoagulation with Pentosan-Polysulfate (PPS) for Cardiopulmonary Bypass in Case of Heparin and ORG 10172 Allergy // Br. J. Anaesth. – 1999. – Suppl. 2, June. – P. 82.
9. Kiefer H. Антикоагуляция пентозанполисульфатом (ППС) при операции с искусственным кровообращением при аллергии к гепарину и ORG 10172: описание случая // Материалы первого Российско-Германского симпозиума по анест. и интенс. терапии у пациентов с заболеваниями сердца (Санкт-Петербург, 4–7 октября 2003 г.). – СПб., 2003. – С. 20–21.
10. Maffrand, J.P., Herbert J.M., Bernat A., Defreyn G., Delebassee D., Saw P., Pinot J.J., Sampol J. Experimental and clinical pharmacology of pentosan polysulfate // Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 1991. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 186–198.
11. Fischer A.M., Dautzenberg M.D., Aurousseau M.H., Begun S., Goudemand J., Hemker H.C. Comparison between the effect of pentosan polysulphate heparin and antithrombin III injections in antithrombin III deficient patients // Thrombosis Research. – 1985. – Vol. 37. – P. 295–307.

Summary

Experimental comparative study of the direct anti-coagulant pentosan polysulphate (SP-54) has shown that the medicament can change heparine in the extracorporeal circulation.

РАЗРАБОТКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ И ИНДИКАЦИИ ИНТОКСИКАЦИИ 2,2- ДИХЛОРДИЭТИЛСУЛЬФИДОМ

К.И. Стосман, Т.Н. Саватеева

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

В настоящее время большое значение придается вопросам мониторинга вредного воздействия неблагоприятных факторов производственно-промышленных предприятий на состояние здоровья населения. К таким производствам относятся и объекты по уничтожению различных видов химического оружия, в том числе и 2,2- дихлордиэтилсульфида. При этом, одной из наиболее важных причин внимания к данному соединению является практически полное отсутствие специфических методов индикации и диагностики вызываемого им патологического процесса.

С точки зрения лабораторной диагностики, традиционные гематологические или биохимические исследования, безусловно, могут выявлять определенные патологические сдвиги при интоксикации 2,2-дихлордиэтилсульфидом. Но, учитывая отсутствие специфичности, получаемые данные несут достаточно общий характер, поскольку положительная реакция выявляется в анализируемом образце не только при наличии данного вещества, но также и в присутствии широкого ряда других алкилирующих агентов [1].

Учитывая способность 2,2-дихлордиэтилсульфида к взаимодействию с иммунокомпетентными клетками, одним из наиболее перспективных методов индикации может являться метод иммуноферментного анализа, который основан на комбинация высокоспецифической иммунной реакции с чувствительным каталитическим действием ферментного маркера [1, 4, 5, 6, 7].

Целью работы являлась разработка специфического твердофазного иммуноферментного метода определения белков, алкилированных 2,2- дихлордиэтилсульфидом, в организме животных (гемолизат эритроцитов) и человеческого материала (эритроцитах).

Материал и методы исследования. Исследования проведены на 60 кроликах-самцах, массой 2500–3000 г. Для испытания работоспособности метода диагностики был использован гемолизат эритроцитов человека и экспериментальных животных (крыс).

Иммунизацию животных (кроликов) для получения антител к модифицированному 2,2-дихлордиэтилсульфидом белку проводили 1 мг антигена в полном адьюванте Фрейнда (1: 1) подкожно. Через 3 недели реиммунизировали тем же антигеном в неполном адьюванте Фрейн-

да. Кровь забирали из ушной вены на 7–10 день после каждой инъекции. Антигены для иммунизации и твердой фазы иммуноферментного анализа (ИФА) синтезировали путем алкилирования 2,2- дихлордиэтилсульфидом бычьего сывороточного альбумина (БСА), гемоцианина (ГЦ), липополисахарида (ЛПС), яичного альбумина (ЯА) и человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) в молярном соотношении носитель/иприт 1: 20, 1: 700, 1: 200, 1: 50 и 1: 100, исходя, соответственно, из молекулярного веса взятых в исследование носителей. Для оценки иммуногенности конъюгатов для иммунизации, выявления антител к детерминантам белка, алкилированного 2,2- дихлордиэтилсульфидом, использовали твердофазный ИФА [3].

Результаты исследования и их обсуждение. С помощью иммунных сывороток, содержащих антитела к модифицированному 2,2-дихлордиэтилсульфидом альбумину, в тканях отравленных животных можно выявить видоизмененные ядом белки. Для создания принципиально новых методов высоко специфической диагностики поражений и индикации данного вещества в биосредах необходимо было синтезировать иммуногенные конъюгаты белка с 2,2-дихлордиэтилсульфидом, найти оптимальное соотношение белок – 2,2-дихлордиэтилсульфид в используемых конъюгатах, отобрать отвечающих животных, получить иммунореагенты с характеристиками, позволяющими их дальнейшее использование в твердофазном иммуноферментном анализе.

Для получения поликлональных антител к детерминантам белка, алкилированного 2,2-дихлордиэтилсульфидом, было синтезировано 42 антигена на основе ГЦ, БСА, ЧСА и ЛПС, которые в дальнейшем использовались также и в качестве тест-антигенов для твердофазного иммуноферментного метода с целью скрининга иммунных сывороток. Анализ экспериментальных сывороток показал, что из ~200 сывороток, полученных в динамике иммунизации кроликов, наиболее специфичными оказались только сыворотки после иммунизации антигеном, синтезированным на основе ГЦ или ЧСА. Для сывороток, полученных после иммунизации антигеном на основе ГЦ, удалось получить образцы, реагирующие только с тест-антигеном, при почти полном отсутствии реакции на носитель. В большинстве случаев особенностью сывороток после иммунизации кроликов антигенами на

основе ЛПС и БСА явилась выраженная реакция с использованными гетерологичными носителями, не позволяющая дифференцировать реакцию антител к новым антигенным детерминантам белка после взаимодействия с 2,2-дихлордиэтилсульфидом. Необходимо также отметить, что реакция с тест-антигеном этих сывороток оказалась самой низкой как по величине экстинкции, так и по титру. Титр антител к новым антигенным детерминантам белка (НАгД), модифицированным 2,2-дихлордиэтилсульфидом, не превышал, как правило, 1:10–1:20 и только в одном случае был равен 1:40.

Полученные результаты (табл. 1) убедительно показывают, что из всех использован-

ных антигенов наиболее иммуногенными оказались комплексные антигены, синтезированные на основе гемоцианина, который считается одним из наиболее оптимальных для приготовления синтетических антигенов. Следует отметить, что представленные данные являются наиболее выраженными, а не средними результатами для каждой группы животных, иммунизированной конкретным комплексным антигеном. Если суммировать экспериментальные данные, то среди кроликов из группы, иммунизированной конъюгатом на основе ГЦ, такие результаты были получены у 11%, в группе ЧСА – у 18%, а в группе БСА – у 25% животных.

Таблица 1

Титры антител к детерминантам антигена, носителя и новым антигенным детерминантам после алкилирования белка 2,2-дихлордиэтилсульфидом и иммунизации кроликов различными комплексными антигенами

Комплексный антиген на основе	Титры антител в ELISA		
	К антигену	К носителю	К НАгД*
БСА	1: 50000	1: 50000	1: 10–1: 40
ЧСА	1: 100000	1: 50000–1: 100000	1: 80–160
ГЦ	1: 50000	1: 50000	1: 640–1: 1280

* НАгД – новые антигенные детерминанты белка, алкилированного 2,2-дихлордисульфидом

Таким образом, работа свелась не только к скринингу комплексного антигена, но и к селекции отвечающих на данный антиген животных. Подобная ситуация описана в литературе и определяется как клональное доминирование в динамике иммунного ответа [2]. На практике она используется как отбор отвечающих животных при получении гипериммунных сывороток.

Еще одним показателем, отражающим существо полученных результатов, является процентное содержание антител к детерминантам белка, алкилированного 2,2-дихлордиэтилсульфидом, в общем пуле антител, синтезированных кроликом после иммунизации комплексным антигеном. Этот показатель вычисляется отношением титра антител к НАгД к титру антител к иммунизирующему комплексному антигену и равен, соответственно, 2,5% для антигена на основе ГЦ, 0,8% – для ЧСА и 0,1% – для БСА. Следует отметить, что в процессе оценки поликлонального иммунного ответа на различные комплексные антигены с детерминантами 2,2-дихлордиэтилсульфида была выявлена низкая иммуногенность НАгД, образующих в результате алкилирования белков данным ядом. Для получения более высокого титра антител к детерминантам модифицированного 2,2-дихлордиэтилсульфидом белка, в экспериментах варьировали эпитопную плотность антигена. Анализ иммунных сывороток показал, что из трех вариантов конъюгатов на основе ге-

моцианина, использованных для иммунизации кроликов, более пригодными оказались препараты с исходной эпитопной плотностью 1:10 и 1:25 (таблица 2).

Таблица 2

Иммуногенность комплексных антигенов с различной эпитопной плотностью

Комплексный антиген на основе ГЦ	Титр АТ к НАгД
1: 50	1: 640–1: 1280
1: 25	1: 1280–1: 5120
1: 10	1: 1280–1: 2560

Полученные результаты характеризуются небольшим разбросом данных. Дальнейшая реиммунизация экспериментальных животных позволила повысить титр сывороток до значений 1:15000–1:75000.

Для получения иммунных сывороток с наименьшим ответом на носитель было проведено три цикла реиммунизации ранее отобранных кроликов–доноров конъюгатом на основе гемоцианина. В качестве антигена для твердой фазы использовали яичный альбумин, конъюгированный с 2,2-дихлордиэтилсульфидом. Для удаления антител на носитель тест-антигена сыворотку обрабатывали сорбентом сефароза-овальбумин. При каждой последующей иммунизации сыворотки от одного и того же кролика

имели сходные характеристики, что позволяло пополнять их пул по мере необходимости. Таким образом, удалось получить сыворотку, которая в ИФА не давала реакцию с белком-носителем.

Для испытания разработанного нами метода в режиме индикации было исследовано 8 опытных образцов от экспериментальных животных, которым на кожу наносили 2,2-дихлордиэтилсульфид в дозе, равной S от LD_{50} , – 19,44 мг/кг. Положительные результаты были получены только в пробах, содержащих 2,2-дихлордиэтилсульфид. Для испытания метода в режиме диагностики были взяты 2 образца – гемолизаты эритроцитов человека, обработанные и необработанные 2,2-дихлордиэтилсульфидом. При исследовании биопроб, полученных путем добавления данного вещества к образцам крови, была выявлена гораздо более быстрая реакция в ИФА, чем в контроле, где она также присутствовала, но развивалась значительно медленней. Этот результат можно объяснить наличием эндогенной собственной пероксидазы в эритроцитах человека или наличием и участием в реакции небольшого количества антител к эритроцитарным компонентам биопробы, которые также могут быть в специфической иммунной сыворотке. Добавление соответствующих ингибиторов пероксидазы к биопробе и адсорбция используемых иммунных сывороток человеческими эритроцитами позволят повысить специфичность используемых иммунореагентов и соответственно самого метода.

Помимо спектрофотометрического варианта система удовлетворительно работала и при визуальном способе оценки, но с чувствительностью в 5–8 раз меньшей. Данный метод может быть применен не только с целью диагностики интоксикации 2,2 – дихлордиэтилсульфидом, но и с целью индикации этого соединения. Для этого необходимо проводить отбор проб в раствор белка или прямо в лунки микропланшета с сорбированным там белком, а затем применять разработанный нами ИФА.

Выводы

1. Все проведенные исследования по разработке специфического метода ранней диагнос-

тики интоксикации 2,2 – дихлордиэтилсульфидом продемонстрировали, что конъюгаты белка с 2,2-дихлордиэтилсульфидом являются иммуногенными и индуцируют синтез антител к детерминантам, образующимся в результате алкилирования белков.

2. Чувствительность метода позволила получить положительные результаты в экспериментах на животных, которым наносили 2,2 – дихлордиэтилсульфид в дозе, равной S от LD_{50} , а также в человеческом материале (эритроцитах) с внесением 5–10 мкМ этого вещества.

Список литературы

1. Бравер-Чернобульская Б.С., Луйк А.И. Резорбтивное действие сернистого иприта. – Киев, 1983. – 98 с.
2. Браун Д. Индукция иммунного ответа с высоким уровнем антител доминирующего клонотипа // В кн.: «Методы исследования в иммунологии» / Под ред. И. Лефковитса и Б. Перниса. – М.: Мир, 1981. – С. 353–364.
3. Иммуноферментный анализ / Под. ред. Т. Нго и Г. Ленхофф. – М.: Мир, 1988. – 446 с.
4. Каспаров А.А., Мусийчук Ю.И. Медико-биологические аспекты уничтожения иприта и люизита. – СПб., 1998. – 52 с.
5. Lieske C.N., Klopce R.S., Gross C.L. et al. Development of an antibodies that binds sulfur mustard // Immunol. Lett. – 1992. – Vol. 31. – № 2. – P. 117–122.
6. Van der Schans G. P., Noort D., Mars-Groenendijk R. H., Fidler A., Chau L. F., de Jong L. P., Benschop H. P. Immunochemical detection of sulfur mustard adducts with keratins in the stratum corneum of human skin // Chem. Res. Toxicol. – 2002. – Vol. 15. – P. 21–25.
7. Venkateswaran K.S., Neeraja V., Sugendran K., Gopalan N., Vijayaraghavan R., Pant S.C., Prakash A.O., Malhotra R.C. Dose dependent effects on lymphoid organs following a single dermal application of sulphur mustard in mice. // Hum Exp Toxicol. – 1994. – Vol. 13. – № 4. – P. 247–251.

Summary

The developed specific diagnostics method of sulfur mustard intoxication has allowed to receive positive results in experiments on animals, in a human material (erythrocytes). The analysis (ELISA) also can be applied with the purpose of indication of the given connection. It is possible to use a visual method of an estimation, but its sensitivity will decrease in 5–8 times.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ТРАВЫ ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ И ЦИТОФЛАВИНА

К.В. Сивак, А.А. Коваленко

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

На современном фармацевтическом рынке недостаточно эффективных и безопасных нефропротекторов, но одновременно высока пот-

ребность в таких препаратах. В связи с постоянным увеличением заболеваемости населения и сложной диагностикой гломерулонефритов и

других заболеваний почек требуется иметь в арсенале врача определённый спектр препаратов, которые могли бы быть взаимозаменяемыми и подходили каждому больному.

Верблюжья колючка представляет собой относительно малоизученное растение. По данным [4] в фитохимическом составе травы верблюжьей колючки представлены кислые сульфатированные полигалактаны, флавоноиды и дубильные вещества. В работе [7] также было установлено, что настой травы верблюжьей колючки обладает диуретической и литолитической активностью.

Целью работы явилось сравнительное изучение нефропротекторной активности настоя травы верблюжьей колючки (*Alhagi pseudalhagi* (Bieb.) Desv., fam. Fabaceae) и цитофлавина на моделях экспериментального гломерулонефрита и сулемового нефрита.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явилась трава верблюжьей колючки. С целью оптимизации дозирования из сырья готовили водный настой методом горячей мацерации в соотношении сырья и готового настоя 1: 50. Полученный настой охлаждали до комнатной температуры. Введение настоя осуществляли при помощи атравматического зонда и дозирующего шприца. Цитофлавин вводили перорально в дозе 100 мг/кг.

Эксперименты выполняли на крысах линии BD-9 и белых беспородных крысах самцах, выведенных в питомнике РАН «Рапполово». Работу с животными осуществляли в соответствии с требованиями этического комитета.

Экспериментальный гломерулонефрит [1] воспроизводили путём иммунизации крыс линии BD-9 массой тела 80–100 г. Всех проиммунизированных крыс разделяли на группы по 15 особей в каждой. На 10-е сутки после иммунизации животным и далее ежедневно вводили настой травы верблюжьей колючки (НВК, 1: 50) в дозах 10 и 20 мл/кг и цитофлавин. На 60-е сутки животных помещали в обменные клетки с целью определения нагрузочного диуреза и показателей мочи (рН, белок, креатинин, МДА, псевдохолинэстераза). После декапитации в крови определяли уровни альбумина, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), криоглобулинов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, общего холестерина (ОХ), малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (ОАА). Сулемовый нефрит [3] вызывали внутрибрюшинным введением дихлорида ртути в дозе 0,5 мг/кг крысам массой тела 150–180 г. В течение 5 суток перорально вводили НВК в дозах 14 и 27 мл/кг и цитофлавин. На 6-е сутки животных обескровливали и в крови определяли уровни сульфгидрильных групп, калия, креатинина, мочевины, МДА. Проводили морфологическое исследование аутопсийного

материала почек, фиксированных в 10% нейтральном забуференном растворе формалина (окраска гематоксилин-эозином). Данные экспериментов обрабатывали статистическими методами с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты исследований представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1

Влияние НВК и цитофлавина на иммунологические показатели крови при гломерулонефрите (n = 15 в группе)

Группа/ препарат	ЦИК, %	криоглобулины, У.Е.
Интактные	22,5 ± 3,2	1,1 ± 0,5
Контроль	43,2 ± 2,7*	7,3 ± 0,8*
Цитофлавин, 100 мг/кг	23,6 ± 1,6**	3,6 ± 0,6**
НВК, 10 мл/кг	32,0 ± 2,3**	2,6 ± 0,4**
НВК, 20 мл/кг	29,6 ± 2,2**	1,8 ± 0,6**

Примечание. * – различия значимы по отношению к показателям интактной группы при $p \leq 0,05$; ** – различия значимы по отношению к показателям контрольной группы при $p \leq 0,05$;

Результаты исследования и их обсуждение. Экспериментальный гломерулонефрит крыс сопровождался развитием умеренной протеинурии до 2,05 г/сут и нарастанием в сыворотке крови ЦИК, криоглобулинов, холестерина, МДА. Так, в контрольной группе уровень ЦИК возрастал в 1,9 раза, а криоглобулинов более чем в 6,5 раз по сравнению с таковыми показателями у интактных животных. ОАА увеличивалась в 2,8 раза, а уровень МДА – в 1,4 раза. Эти изменения свидетельствовали о развитии аутоиммунной патологии почек. Активность ЛДГ увеличивалась в 4,2 раза, что свидетельствовало о выраженной гипоксии почек. Концентрация общего холестерина увеличивалась в 2,7 раза, что характерно для нефротического липидного сдвига. Концентрация альбумина крови снижалась в 2 раза по сравнению с показателями интактной группы животных.

На фоне введения цитофлавина уменьшалась протеинурия на 32%, уровень ЦИК снижался в 1,8 раза, а уровень криоглобулинов в 2 раза (по сравнению с показателями контрольной группы). Активность ЛДГ снижалась в 1,7 раза. ОАА и уровень МДА изменялись незначительно. Уровень общего холестерина уменьшался в 2,4 раза. Альбумин крови возрастал до значений интактных животных. Введение НВК сопровождалось снижением протеинурии. По сравнению с контролем уровень ЦИК снижался в 1,3 и 1,5 раза, уровень криоглобулинов снижался в 2,8 и 4 раза при введении доз 10 и 20 мл/кг, соответственно. Активность лактатдегидрогеназы снижалась в 1,2 и 1,3 раза.

Таблица 2

Влияние НВК и цитофлавина на биохимические показатели крови при гломерулонефрите (n = 15 в группе)

Группа/препарат	ЛДГ, МЕ/л	Альбумин, г/л	ОХ, мМ/л	МДА, мкМ/л	ОАА, У.Е.
Интактные	122 ± 34	49 ± 8	1,44 ± 0,35	10,4 ± 0,9	21 ± 7
Контроль	517 ± 29*	24 ± 6*	3,89 ± 0,40*	15,1 ± 1,2*	59 ± 4*
Цитофлавин, 100 мг/кг	305 ± 31**	56 ± 8**	1,59 ± 0,31**	14,3 ± 0,8	61 ± 5*
НВК, 10 мл/кг	421 ± 28**	44 ± 7**	1,79 ± 0,31**	12,3 ± 1,1	40 ± 5**
НВК, 20 мл/кг	384 ± 31**	40 ± 6	1,62 ± 0,38**	9,8 ± 0,9**	34 ± 8**

Примечание. Примечание: * – различия значимы по отношению к показателям интактной группы при $p \leq 0,05$; ** – различия значимы по отношению к показателям контрольной группы при $p \leq 0,05$.

ОАА снижалась в 1,5 и 1,7 раза при введении в дозах 10 и 20 мл/кг, соответственно. Уровень МДА снижался в 1,5 раза при введении дозы 20 мл/кг. В равной мере снижался уровень общего холестерина (в 2,2 и 2,4 раза, соответственно). Концентрация альбумина крови возрастала в 1,8 и 1,6 раза.

Диурез при гломерулонефрите уменьшался на 50%, что свидетельствовало о нарушении фильтрационной функции почек. Показатель рН мочи колебался в пределах 5–6. Значительно увеличивался уровень МДА мочи и экскреция псевдохолинэстеразы. При микроскопии мочи выявлена эритроцитурия – 250–330 клеток в мкл. При введении цитофлавина наблюдали увеличение диуреза на 28% по сравнению с контролем. Уровень МДА снижался в 1,8 раза, а экскреция псевдохолинэстеразы в 2,3 раза. рН мочи составил 6–6,5. Протеин снижался в 3,1 раза. Эритроцитурия в пределах 10–50 клеток в мкл мочи.

Введение НВК увеличивало диурез в 1,5 и 1,75 раза (в дозе 10 и 20 мл/кг, соответственно); рН мочи становился слабощелочным (7–8,5). Незначительно снижался уровень МДА мочи и экскреция псевдохолинэстеразы. Протеинурия снижалась на 79% по сравнению с контролем. Эритроцитурия составила менее 10 клеток в мкл мочи.

НВК восстанавливал диурез и существенно снижал протеинурию и эритроцитурию при гломерулонефрите. По способности снижать протеинурию НВК превосходил препарат цитофлавин. Полученные результаты свидетельствуют о нефропротекторном действии верблюжьей колючки.

На модели сулемового нефрита было показано, что сулема в дозе 0,5 мг/кг вызывает у крыс развитие почечной недостаточности средней степени тяжести. Результаты исследования представлены в таблице 3. В контрольной группе отмечали гибель двух животных на 1-е сутки, при заборе крови которых была определена гиперкалиемия более 7,5–8,0 мМ/л. Почечная недостаточность сопровождалась нарушением

фильтрационной и азотовыделительной функции, а на 6-е сутки – нарушением реабсорбции воды и развитием полиурической фазы отравления. В крови резко увеличивалась концентрация мочевины (в 2,4 раза) и калия (в 2,5 раза), умеренно увеличивалась концентрация креатинина (в 2,2 раза). О развитии окислительного стресса свидетельствовало резкое снижение ферментативной антиоксидантной защиты, в частности общих SH-групп (в 1,8 раза) при нарастании уровня продукта липопероксидации МДА (в 2,6 раза). Общая антиоксидантная активность увеличивалась в 3,2 раза, что соответствует напряжённости функционирования антиоксидантной системы организма в условиях интоксикации. Резко увеличивался массовый коэффициент почек, развивалась выраженная дистрофия и атрофия эпителия канальцев, как в корковом, так и мозговом веществе почек.

Препарат цитофлавин умеренно снижал азотемию. Так, уровень мочевины снижался в 1,5 раза, а уровень креатинина в 1,4 раза по сравнению с контролем. Концентрация калия уменьшалась в 1,8 раза. Наблюдалось увеличение уровня SH-групп в 1,1 раза при снижении продукта ПОЛ МДА в 1,4 раза; ОАА снижалась в 1,5 раза. При морфологическом исследовании выявлена незначительно выраженная атрофия эпителия канальцев как коркового, так и мозгового вещества почек, а также умеренная дистрофия эпителия канальцев, в основном проксимальных.

Введение НВК приводило к выраженному снижению концентрации мочевины крови более чем в 2,2 раза при использовании обеих доз, умеренному снижению уровня калия (сопоставимое с эффектом препарата цитофлавин) и креатинина (в 1,25 раза). Более выражено НВК влиял на антиоксидантную систему и степень оксидативного стресса. Так, по сравнению с цитофлавином, уровень SH-групп повышался в 1,2 раза при снижении концентрации МДА в 2,4 и 2,2 раза. ОАА снижалась также в 2,2 и 1,4 раза по сравнению с контролем. При морфологическом исследовании почек крыс отмечали

Таблица 3

Влияние НВК и цитофлавина на биохимические показатели крови при сулемовом нефрите (n = 10 в группе)

Группа препарат	Креатинин, мкМ/л	Мочевина, мМ/л	Калий, мМ/л	T-SH, мкМ/л	МДА, мкМ/л	ОАА, У.Е.
Интактные	98 ± 11	6,50 ± 0,16	2,97 ± 0,31	283 ± 13	4,7 ± 0,7	21 ± 3
Контроль	212 ± 14*	15,48 ± 0,38*	7,48 ± 0,34*	151 ± 15*	12,1 ± 1,6*	68 ± 7*
Цитофлавин, 100 мг/кг	151 ± 15**	10,07 ± 0,23**	4,20 ± 0,28**	173 ± 13**	8,8 ± 1,0**	44 ± 3**
НВК 1: 50, 14 мл/кг	168 ± 10**	7,27 ± 0,22**	5,64 ± 0,30**	201 ± 13**	5,1 ± 1,4**	31 ± 4**
НВК 1: 50, 27 мл/кг	169 ± 18**	5,54 ± 0,26**	3,91 ± 0,27**	205 ± 11**	5,4 ± 1,1**	47 ± 3**

Примечание. * – различия значимы по отношению к показателям интактной группы при $p \leq 0,05$; ** – различия значимы по отношению к показателям контрольной группы при $p \leq 0,05$;

снижение массового коэффициента органа и уменьшение выраженности патологических изменений на фоне введения извлечений. В группе животных, получавших НВК в дозе 14 мл/кг были отмечены умеренная атрофия эпителия канальцев коркового и мозгового вещества почек, локальная резко выраженная дистрофия эпителия канальцев. В группе животных, получавших НВК в дозе 27 мл/кг, были отмечены незначительно выраженная атрофия эпителия канальцев коркового и мозгового вещества и умеренно выраженная локальная дистрофия эпителия канальцев почки.

Настой травы верблюжьей колючки на модели сулемового нефрита по нефропротекторной активности был сопоставим с цитофлавином. Более выраженно НВК влиял на оксидативный стресс, и по способности увеличивать неферментативную антиоксидантную защиту превосходил цитофлавин. Также выраженно снижал уровень мочевины крови, что имеет значение для предупреждения запуска вторичной аутоиммунной патологии почек при отравлении солями ртути за счёт модификации белков крови при уремии.

Выводы

1. Настой травы верблюжьей колючки и цитофлавин обладают нефропротекторной активностью на моделях экспериментального гломерулонефрита и сулемового нефрита.

2. По эффективности настой травы верблюжьей колючки не уступал препарату цитофлавины.

3. Вероятным механизмом нефропротекторного действия настоя травы верблюжьей колючки, как и цитофлавина, является способность снижать выраженность оксидативного стресса при патологии почек.

Список литературы

1. Альбини Б., Брентъенс Я.Р., Андрес Д.А. Иммунопатология почки / Под ред. член.-корр. АМН СССР, проф. В.В. Серова. – М.: Медицина. – 1982. – С. 249.
2. Асташенкова К.Ю., Шведова Л.П. Биохимическое исследование, подтверждающее гипоксическое состояние почек // Лабораторное дело. – 1980. – № 5. – С. 527–529.
3. Власова М.В. Ферментный спектр лейкоцитов и пероксидация липидов плазмы крови в ранней диагностике медикаментозных интоксикаций: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Купавна, 1985. – 23 с.
4. Гончаров М.Ю. Фармакогностическое изучение надземной части верблюжьей колючки (род *Alhagi Gagneb.*): Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – СПб., 2002. – 22 с.
5. Евнин Д.Н., Кульберг А.Я., Бартова Л.М., Новиков В.В., Корень В.С., Дробязго Л.Д. Новый иммунологический подход к клинко-лабораторной дифференциальной диагностике гломерулонефрита и пиелонефрита: определение циркулирующих иммунных комплексов и антиглобулиновых факторов – гомореактантов // Иммунология. – 1986. – № 5. – С. 66–67.
6. Клиническая лабораторная аналитика: Т. 2. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М.: Лабинформ-РАМЛД, 1999. – С. 212–215.
7. Сидибее А. Фармакологическое изучение извлечений из надземной части верблюжьей колючки *Alhagi pseudalhagi* (Bieb.) Desv.: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – СПб. – 2003. – 24 с.

Summary

The article represents research data on nephroprotective effects of *Alhagi pseudalhagi* water extract and cytoflavine on experimental renal disease (glomerulonephritis and mercuric tubulopathy). The capacity of *Alhagi* water extract and cytoflavine to correct abnormalities of renal function and morphological damages caused by immunization and acute mercury intoxication was demonstrated. The author concludes what the *Alhagi pseudalhagi* water extract is a source of natural nephroprotective medicines.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ

Д.А. Зайнуллина, Л.К. Зайнуллина, А.Р. Волкова

Псковская областная больница

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

В настоящее время субклинический гипотиреоз (СГ) является достаточно распространенным состоянием, в 3 раза чаще встречающимся у женщин. Концепция СГ была впервые выдвинута в 1973 году в работе Evard D. В ряде крупнейших исследований, таких как Фрамингемское, Роттердамское, было показано, что повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. ТТГ является одним из важнейших маркеров, с помощью которого определяется функциональное состояние щитовидной железы. Под СГ понимают повышение ТТГ от 4,5 до 10 МЕ\л, при этом концентрация Т4 св. (свободная фракция тироксина) находится на нижней границе нормы. Представление о субклиническом нарушении функции щитовидной железы базируется на характере взаимоотношения продукции ТТГ и Т4 св.. Между изменениями уровней ТТГ и Т4 св. имеется отрицательная обратная связь, согласно которой даже небольшое, еще в пределах нормальных значений, снижение уровня Т4 св. приводит к многократному повышению уровня ТТГ. Таким образом, уровень ТТГ наиболее информативно отражает функцию щитовидной железы и является тестом 1-го уровня для ее исследования.

По данным Фрамингемского исследования из 2139 обследованных пациентов старше 60 лет СГ был выявлен у 126 пациентов (5,9%), причем среди женщин почти в 2 раза больше (7,7% – у женщин, 3,3% – у мужчин). Большой резонанс произвели результаты опубликованного в 2000 году Роттердамского исследования [6]. По результатам данного исследования, СГ был выявлен у 10,8% всех женщин, при этом его наличие ассоциировалось с большей распространенностью острого инфаркта миокарда в анамнезе. Этот показатель не снижался при его перерасчете с учетом ИМТ (индекс массы тела), уровня холестерина (ХС) и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), факта приема бета – блокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений был выше у женщин с СГ, у которых определялись АТ к ТПО (антитела к тиреопероксидазе). Таким образом, авторы делают заключение о том, что СГ является существенным фактором риска атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у пожилых женщин. Актуальность проблемы СГ обусловлена

тем, что выявляемость СГ – очень велика: от 10% до 20% пожилого населения йодобеспеченных регионов.

Как известно, гипотиреоз вызывает многочисленные метаболические изменения в организме. Наиболее изучено влияние гипотиреоза на липидный обмен. Дислипидемия, которая наблюдается при гипотиреозе, характеризуется повышением в сыворотке уровня ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности) и ЛПНП. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению содержания рецепторов ЛПНП в печени и, вследствие этого, к уменьшению печеночной экскреции ХС (холестерин) [4]. При гипотиреозе происходит существенное снижение активности печеночной липазы и холестерина эфирных транспортных белков, активность которых регулируется тиреоидными гормонами и которые обеспечивают около 30% обратного транспорта ХС. Кроме того, снижение их активности при гипотиреозе может привести к нарушению конверсии остатков ЛПОНП в ЛППП (липопротеины промежуточной плотности) и прекращению конверсии ЛППП в ЛПВП (липопротеины высокой плотности), а также последовательной конверсии ЛПНП в ЛПВП [5]. В результате происходит повышение в сыворотке уровня ЛПОНП, ЛППП и АПО протеина-В.

По имеющимся литературным данным, около 95% больных первичным гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию, сочетание с гипертриглицеридемией составляет 40–70% случаев. В ряде исследований было обнаружено, что при СГ, по сравнению с контрольной группой, повышен уровень ХС, ЛПНП и снижен уровень ЛПВП [2]. Тем не менее, данные о липидных нарушениях при СГ противоречивы. Так, в недавнем исследовании, в которое были включены 1055 пациентов с СГ, не было выявлено повышения уровня ХС, по сравнению с контрольной группой, состоящей из 4856 человек [3]. До настоящего времени остается спорным вопрос о необходимости лечения СГ левотироксином. Поэтому изучение влияния терапии левотироксином на показатели липидного спектра крови у больных СГ представляется актуальным. Большинство авторов считает, что вопрос о необходимости выявления и лечения больных СГ требует дальнейших уточнений и дополнительных исследований, в связи

с чем проведение нашего исследования представляется весьма актуальным.

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей липидного спектра сыворотки крови у больных СГ до и после лечения левотироксином и доказать положительное влияние левотироксина на показатели липидного спектра сыворотки крови.

Материалы и методы исследования. Нами было выполнено исследование, которое проводилось в отделении эндокринологии на базе ГУЗ «Псковская Областная больница». В исследование было включено 40 пациентов, средний возраст которых составил $46,5 \pm 5$ лет, женщин – 24 человека, мужчин – 16 человек. Из них, с острым инфарктом миокарда в анамнезе – 6 пациентов (4 – женщины, 2 – мужчины), с ИБС (ишемическая болезнь сердца) в сочетании со стенокардией напряжения 1–2 ФК (функциональный класс) – 20 пациентов (11 – женщин, 9 – мужчин). В обеих группах больных проводилось комплексное обследование: определение липидного спектра сыворотки крови (ферментативный и расчетный метод, аппарат Synchron pro – 9, фирма Бекмен Культер Германия), определение уровня ТТГ и Т4 св. (метод ИФА, аппарат Access – фирма Бекмен Культер). Из данных липидного спектра сыворотки крови исследовался уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС об.), коэффициент атерогенности (Кат.). Определение уровня тиреоидных антител (АТ к тиреоглобулину и к микросомальной фракции) производилось методом ИФА. Пациентам обеих групп делали суточное мониторирование ЭКГ (электрокардиограмма), ЭХО-КГ (эхокардиографию).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных данных выявил, что у 20 – ти пациентов (50%), из которых 17 – женщин и 3 – мужчин, средний возраст которых составил $47,6 \pm 17,2$ года, было выявлено увеличение уровня ТТГ (СГ), но нормальный уровень Т4 св. Средний уровень ТТГ составил $7,0 \pm 0,9$ IU/ ml, колебания уровня ТТГ составили от $5,8$ IU/ ml до $10,4$ IU/ ml. Среднее значение Т4 св. составило $0,7 \pm 0,1$ ng/ dL, колебания уровня Т4 св. составили от $0,60$ ng/ dL до $0,86$ ng/ dL. Было рассчитано среднее значение ИМТ в этой группе пациентов, которое составило $29,3 \pm 7,5$. В группе больных субклиническим гипотиреозом: инфаркт миокарда в анамнезе – у 2 женщин, ИБС в сочетании со стенокардией напряжения 1–2 ФК – у 8 пациентов, из которых 6 – женщин и 2 – мужчин. У больных с инфарктом миокарда в анамнезе средний ТТГ составил $6,5 \pm 0,1$ IU/ ml, средний Т4 св. составил $0,68 \pm 0,1$ IU/ ml. У больных, имеющих в анамнезе ИБС в сочетании со стенокардией напряжения 1–2 ФК, средний ТТГ составил

$8,34 \pm 0,1$ IU/ ml, средний Т4 св. составил $0,73 \pm 0,1$ IU/ ml. Эти 20 пациентов составили первую группу в данном исследовании. Вторую группу пациентов составили 20 больных, у которых уровень ТТГ был в норме. Средний возраст больных этой группы составил $45,1 \pm 14,4$, из них 13 – мужчины, и 7 – женщины. Для этой группы был также рассчитан ИМТ, который составил в среднем $28,2 \pm 4,7$. Средний уровень ТТГ составил $1,6 \pm 0,5$ IU/ ml, колебания уровня ТТГ составили от $0,75$ IU/ ml до $2,24$ IU/ ml. Среднее значение Т4 св. в данной группе составило $0,7 \pm 0,1$ ng/ dL, колебания уровня Т4 св. составили от $0,62$ ng/ dL до $1,19$ ng/ dL. В группе пациентов с нормальным ТТГ: инфаркт миокарда в анамнезе – у 4 пациентов, из которых 2 – женщины и 2 – мужчин, ИБС в сочетании со стенокардией напряжения 1–2 ФК – у 12 пациентов, из которых 5 – женщин и 7 – мужчин. У больных с инфарктом миокарда в анамнезе средний ТТГ составил $2,01 \pm 0,1$ IU/ ml, средний Т4 св. составил $0,92 \pm 0,1$ IU/ ml. У больных, имеющих в анамнезе ИБС в сочетании со стенокардией напряжения 1–2 ФК средний ТТГ составил $1,97 \pm 0,1$ IU/ ml, средний Т4 св. составил $0,90 \pm 0,1$ IU/ ml.

У 12 из 20 пациентов первой группы было выявлено наличие антител к тиреоглобулину или к микросомальной фракции. Таким образом, можно думать, что СГ у этих больных был исходом аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Кроме того, по данным УЗИ щитовидной железы у этих больных были выявлены изменения в щитовидной железе, характерные для АИТ (изменения эхогенности, неоднородность структуры). Суммарный объем щитовидной железы по УЗИ у больных СГ достоверно не отличался от группы больных с нормальным ТТГ. Средний суммарный объем щитовидной железы у пациентов 1 – й группы составил: у женщин – $15,8 \pm 2,3$ см³, у мужчин – $15,8 \pm 5,3$ см³. Средний суммарный объем щитовидной железы у пациентов 2 – й группы составил: у женщин – $13,2 \pm 1,0$, у мужчин – $19,0 \pm 0,7$.

По результатам проведенного исследования, в группе больных СГ было выявлено повышение уровней триглицеридов (ТГ), ЛПНП, коэффициента атерогенности (Кат.). Из 20-ти обследованных больных, у 90% (18 пациентов) было выявлено повышение концентрации ХС об. (средняя концентрация составила $6,1 \pm 0,1$ ммоль/л), у 45% (9 пациентов) больных было выявлено повышение концентрации ТГ (средняя концентрация составила $2,4 \pm 0,1$ ммоль/л), у 95% (19 пациентов) больных было выявлено повышение концентрации ЛПНП (средняя концентрация составила $3,8 \pm 0,3$ ммоль/л), у 65% (13 пациентов) больных было выявлено повышение Кат. (средний уровень $4,1 \pm 0,3$), что представлено в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра сыворотки крови у 2-х групп пациентов до лечения левотироксином ($M \pm m$)

Показатель	Группа		Р
	первая	вторая	
ХСоб. (ммоль/л)	$6,1 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,9$	$> 0,05$
ЛПНП (ммоль/л)	$3,8 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,1$	$< 0,05$
ТГ (ммоль/л)	$2,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$< 0,05$
Кат.	$4,1 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,1$	$< 0,05$

Далее, первой группе пациентов было назначено лечение левотироксином. Доза подбиралась индивидуально – до нормализации ТТГ. Средняя доза левотироксина составила 37,5 мкг/сут. Через 6 месяцев было проведено повторное обследование пациентов. На фоне лечения удалось достичь нормализации ТТГ до уровня, который в среднем составил $2,5 \pm 0,9$ IU/ml.

На фоне приема подобранных индивидуальных доз левотироксина в течение 6 месяцев, как клинически, так и по ЭКГ – данным, не было зарегистрировано ухудшения течения ИБС, учащения приступов стенокардии, новых случаев острого инфаркта миокарда, а также не было зарегистрировано случаев появления впервые возникших приступов стенокардии. На фоне лечения, у больных СГ отмечалось достоверное уменьшение уровня ХСоб., ТГ, Кат., ЛПНП, что представлено в таблице 2. При повторном обследовании на фоне лечения левотироксином произошло улучшение показателей липидного спектра сыворотки крови: у всех пациентов нормализовалась концентрация ТГ (средняя концентрация составила $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$), у 74% пациентов концентрация ЛПНП снизилась (средняя концентрация составила $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$), у 78% пациентов отмечалась нормализация концентрации ХСоб. (средняя концентрация составила $5,2 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$), у 69% пациентов нормализовался Кат. (средний уровень составил $1,6 \pm 0,1$, $p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели липидного спектра сыворотки крови больных СГ на фоне лечения левотироксином ($M \pm m$)

Показатель	Среднее значение		Р
	до лечения	после лечения	
ХСоб. (ммоль/л)	$6,1 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$	$< 0,05$
ЛПНП (ммоль/л)	$3,8 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,1$	$< 0,05$
ТГ (ммоль/л)	$2,4 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$< 0,05$
Кат.	$4,1 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,1$	$< 0,05$

Таким образом, следует отметить, что на фоне компенсации СГ у пациентов отмечалось явное улучшение показателей липидного обмена (ХСоб., ТГ, ЛПНП, Кат.).

Выводы

1. Среди обследованных больных ИБС у 50% выявлено повышение уровня ТТГ, что свидетельствует о субклиническом гипотиреозе.

2. В группе обследованных больных СГ – увеличение концентрации ТТГ было ассоциировано с более высоким уровнем ХС об., ТГ, Кат. и ЛПНП. В группе обследованных больных СГ в 90% отмечалось увеличение концентрации ХСоб., в 45% отмечалось увеличение ТГ, в 95% отмечалось увеличение ЛПНП и в 65% отмечалось увеличение Кат.

3. На фоне лечения больных СГ левотироксином в средней дозе 37,5 мкг/сут отмечалось достоверное снижение уровня ХС об., ТГ, Кат. и ХС-ЛПН.

4. У больных СГ на фоне лечения левотироксином ухудшения течения ИБС не было.

Список литературы

1. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Проблемы эндокринологии. – 1992. – № 6. – С. 26–27.
2. Alvarez J.J., Lasuncion M.A., Olmos J.M., Herrera E. Interindividual variation in the partition of lipoprotein (a) into lipoprotein subfractions // Clin. Biochem. – 1993. – Vol. 26. – P. 339–408.
3. Hak A.E., Pols H., Visser T.J., et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 270–278.
4. Vierhapper H., Nardi A., Grosser P., et al. / Thyroid – 2000. – Vol. 10. – P. 981–984.
5. Walton K.W., Scott P.J., Dykes P.W., Davies J. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turnover of 131-I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis // Clin. Sci. – 1965 – Vol. 29. – P. 217–224.
6. Zambon A., Bertocco S., Vitturi N., et al. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31. – P. 1070–1074.

Summary

The authors analyze an influence of treatment the subclinical hypothyroidism (SH) with levothyroxin on lipid spectr of blood serum of patients with SH. At present time the question of necessity treatment the SH with levothyroxin remains moot. So it is very necessary to study the influence of treatment by levothyroxin on lipid spectr of patients with subclinical hypothyroidism. Lipid exchange after the treatment with levothyroxin is presented in the article.

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АНТИГИПОКСАНТНОГО ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН НА УРОВЕНЬ ФЕРМЕНТУРИИ И ЭКСКРЕЦИИ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

М.А. Золотых

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования», г. Челябинск

Введение: острый пиелонефрит – весьма частое заболевание почек, гнойные формы его составляют около 30% [9]. На тяжесть течения острого пиелонефрита, безусловно, оказывают влияние множество факторов. Однако к основным следует отнести инфицирование паренхимы почки и возникновение кислородного голодания клеток ткани почек. На основании морфологических [1], доплерографических [7], биохимических [3, 10] исследований доказано, что возникновению деструктивных изменений паренхимы почек предшествует нарушение микроциркуляции. Тяжелые микроциркуляторные нарушения в почке могут способствовать формированию неперфузируемых участков при наличии бактериального агента, определяющие развитие гнойнодеструктивного поражения органа [1, 9, 8]. В связи с этим, патогенетическая терапия острого пиелонефрита должна включать, наряду с антибактериальными и противовоспалительными препаратами, препараты, способствующие коррекции возникающих вследствие ишемии метаболических нарушений. В настоящее время появляются работы, посвященные возможности включения в комплекс терапии острого гнойного пиелонефрита препаратов широкого фармакологического действия: гипохлорит Na [3, 10], криопреципитат [8]. Кроме этого, в литературе имеются данные о возможности применения препаратов янтарной кислоты в терапии неотложных состояний, когда возникает необходимость коррекции нарушений транспорта кислорода и их последствий. Реамберин – препарат, содержащий натрия сукцинат, магния хлорид, натрия хлорид, обладающий дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, кардио- и нефропротекторным действием.

Целью работы явилась оценка влияния инфузий Реамберина на состояние энергетического обмена и клиническое течение острого гнойного пиелонефрита.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе клиники урологии и ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (г. Челябинск) в период с января 2002 по сентябрь 2004 года. В исследование было включено 49 пациентов острым гнойным пиелонефритом (38 женщин и 11 мужчин). Боль-

ные распределялись следующим образом: I группа пациентов – 30 человек, которым проводилась стандартными инфузионная терапия; II группу составили 19 пациентов острым гнойным пиелонефритом, инфузионная терапия которых включала препарат янтарной кислоты реамберин. Средний возраст пациентов в I группе составил $40,1 \pm 3,5$ года, во II группе – $41,6 \pm 1,4$ года.

Группа сравнения, состоявшая из 20 доноров-добровольцев, практически здоровых людей, также была сравнима с основными группами по возрастному и половому критериям.

Группы формировались путем случайного включения пациентов в I или II группу. В процессе исследования применялся слепой метод, т. е. назначение препаратов и проведение исследований проводилось различными исследователями. Все пациенты, у которых подозревался острый гнойный пиелонефрит, были подвергнуты оперативному лечению. Для достижения сопоставимости групп из исследования были исключены пациенты, которым была выполнена органосохраняющая операция. Группы были сопоставимы между собой по возрастным и половым критериям. Препарат применялся внутривенно в суточной дозе 400 мл, со скоростью введения 60–80 капель в минуту, в течение 5 суток после операции, согласно инструкции Р № 0010488/01-2002, утвержденной Фармакологическим Государственным комитетом Минздрава России 24.05.01.

У всех пациентов производилось определение степени активности и содержания ферментов и метаболитов углеводного обмена: молочной и пировиноградной кислот, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы и экскреции продуктов перекисного окисления липидов – для определения степени выраженности ишемии паренхимы почки при остром пиелонефрите, при поступлении пациентов, на 4-е и 12-е сутки после операции. В работе мы использовали наборы фирмы «Хьюман» на анализаторе ФП-901М фирмы «Labsystems» (Финляндия).

Обработка и анализ данных проводились с использованием рекомендуемых статистических методик (Гланц С., 1999; Платонов А.Е., 2000) с помощью прикладных статистических пакетов Statistica 5.5, SPSS 10.5.5 (Боровиков В., 2001).

Таблица 1

**Клиническая оценка эффективности стандартной терапии
и использования Реамберина в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита**

Клинические симптомы	Количество больных, получавших традиционную терапию (n = 30)			Количество больных, получавших Реамберин, (n = 19)		
	Дни после операции			Дни после операции		
	1 сут	4–5 сут	10–12 сут	1 сут	4–5 сут	10–12 сут
Нормализация температуры тела, абс. ч (%)	4 (13,3)	25 (83,3)	30 (100)	2 (10,5)	16 (84,2)	19 (100)
Уменьшение головной боли, абс. ч (%)	1 (3,3)	6* (20)	21 (70)	-	10* (47,4)	17 (89,5)
Восстановление аппетита, абс. ч (%)	2 (10,5)	10* (33,3)	24 (80,0)	1 (5,2)	12* (63,2)	18 (94,7)
Уменьшение диспепсии, абс. ч (%)	24 (80)	10* (33,3)	30 (100)	3 (15,8)	15* (78,9)	19 (100)
Улучшение общего самочувствия, абс. ч (%)		20* (66,7)	25 (83,3)		17* (89,5)	19 (100)
Средняя продолжительность пребывания, (дней), M ± m		12,6 ± 1,4			9,21 ± 1,18	

Примечание. * – обозначены достоверные различия между показателями ($p < 0,05$), при сравнении между группами.

Результаты исследования и их обсуждение. Динамика клинических проявлений острого гнойного пиелонефрита под влиянием инфузий Реамберина представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, при применении Реамберина в более ранние сроки наступало уменьшение симптомов эндогенной интоксикации, благоприятнее протекал послеоперационный период, уменьшались сроки нахождения пациентов в стационаре.

С первых минут ишемии в ткани почки снижается концентрация цАМФ и повышается

концентрация цГМФ. Смысл этих процессов заключается в изменении энергетического обмена в клетке, происходит торможение энергопотребляющих процессов и активизация энергосберегающих и энергопродуцирующих [6, 11]. Контроль над этими процессами осуществляют ферментные системы.

Данные о динамике изменения показателей ферментурии у пациентов острым гнойным пиелонефритом, в зависимости от состава инфузионных сред, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика содержания молочной кислоты и активности ферментов в моче пациентов острым гнойным пиелонефритом при применении стандартной терапии (I; n = 30) и «Реамберина» (II; n = 19)

Показатель	Сутки исследования			
	норма	1-е сутки	4-е сутки	12-е сутки
Молочная кислота (I)	0,5 ± 0,067	0,875 ± 0,05*	0,613 ± 0,05 ^{#,**}	0,333 ± 0,04*
Молочная кислота (II)	0,5 ± 0,067	0,882 ± 0,02*	0,320 ± 0,06 ^{**}	0,432 ± 0,04
Лактатдегидрогеназа (I)	13,4 ± 2,52	72,20 ± 3,77*	54,22 ± 5,10 ^{#,**}	24,85 ± 3,36*
Лактатдегидрогеназа (II)	13,4 ± 2,52	72,34 ± 3,61*	31,61 ± 2,91 ^{*,**}	16,55 ± 1,4*
Малатдегидрогеназа (I)	5,5 ± 1,01	40,67 ± 2,81*	29,30 ± 2,46 ^{#,**}	15,24 ± 1,62*
Малатдегидрогеназа (II)	5,5 ± 1,01	40,69 ± 2,38*	17,79 ± 1,48 ^{*,**}	6,03 ± 0,64 [#]

Примечание. * $p < 0,05$ от нормы; ** $p < 0,05$ от исходных показателей; [#] $p < 0,05$ между показателями I и II групп.

Из таблицы следует, что при остром гнойном пиелонефрите в начальном периоде болезни в моче резко повышается активность ферментов гликолиза, это свидетельствует об имеющемся дефиците кислорода в тканях и преобладании анаэробных процессов над аэробным дыханием. Традиционным для оценки степени выраженности гипоксического состояния пациентов является определение содержания лактата (МК) и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

В послеоперационном периоде на фоне проводимой инфузионной терапии в обеих группах отмечается отчетливая тенденция к снижению патологически повышенных первоначально показателей, постепенное приближение к показателям контрольной группы. Представленные данные свидетельствуют о том, что в результате включения в комплекс инфузионной терапии раствора янтарной кислоты реамберин происходит интенсивное уменьшение содержания

МК в моче пациентов острым гнойным пиелонефритом. На втором этапе исследования разница между показателями групп больных статистически достоверна. В результате возникающих нарушений энергетического обмена в моче, экскретируемой пораженными почками, повышается активность ЛДГ. На фоне проводимой терапии достигается постепенное снижение активности этого фермента, что соответствует данным, полученным при исследовании активности молочной кислоты. Под влиянием терапии с использованием реамберина темпы снижения активности более интенсивные. К 4 суткам терапии активность ЛДГ мочи в группе больных, которым проводилась стандартная терапия, статистически достоверно выше аналогичного показателя в группе больных, не получавших препарат янтарной кислоты, что свидетельствует о преобладании анаэробных процессов. Такая же тенденция сохраняется и на 12-е сутки терапии. При применении "Реамберина" наблюдается тенденция более интенсивного возвращения показателей активности ЛДГ к показате-

лям контроля. При исследовании изменения активности малатдегидрогеназы мы наблюдаем аналогичную динамику процесса.

Нормализация биохимических параметров соответствует скорейшему улучшению общего состояния пациентов, в терапии которых применялся «Реамберин». Результатом введения в комплекс терапии гнойного пиелонефрита раствора янтарной кислоты "Реамберина" явилось более интенсивное снижение активности исследованных нами ферментов, что в целом благоприятно отражается на внутриклеточных метаболических процессах и уменьшает ишемическое повреждение. Положительные сдвиги биохимических показателей соответствовали более интенсивному улучшению общего состояния пациентов, общеклинических лабораторных показателей.

Дополнительную информацию об эффективности «Реамберина» мы получили при исследовании экскреции с мочой продуктов перекисного окисления липидов диеновых конъюгатов (ДК), сопряженных кетотриенов (СКТ), малонового диальдегида (МДА) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика содержания продуктов перекисного окисления липидов в моче пациентов острым гнойным пиелонефритом при применении стандартной терапии (I; n = 30) и «Реамберина» (II; n = 19) (изопропиловый спирт, усл. ед.)

Показатель	Сутки исследования			
	норма	1-е сутки	4-е сутки	12-е сутки
ДК I	0,275 ± 0,02	0,804 ± 0,02*	0,749 ± 0,059**	0,297 ± 0,01*
ДК II	0,275 ± 0,02	0,805 ± 0,02*	0,423 ± 0,02#,*	0,297 ± 0,01#
СКТ I	0,116 ± 0,025	0,568 ± 0,01*	0,420 ± 0,05**	0,386 ± 0,06*
СКТ II	0,116 ± 0,025	0,575 ± 0,01*	0,323 ± 0,04**	0,195 ± 0,01#
МДА I	1,8 ± 0,35	4,833 ± 0,09*	3,089 ± 0,23**	2,049 ± 0,19*
МДА II	1,8 ± 0,35	4,826 ± 0,08*	1,456 ± 0,09#	0,778 ± 0,04#,*

Примечание. * p < 0,05 от нормы; ** p < 0,05 от исходных показателей; # p < 0,05 между показателями I и II групп.

Резюмируя данные, представленные в таблице, можно заключить, что в результате применения препарата янтарной кислоты «Реамберина» происходит интенсивное снижение активности процессов перекисного окисления липидов. При использовании этого препарата снижается экскреция с мочой продуктов деградации клеточных мембран. Содержание ДК, считающихся первичными и самыми агрессивными продуктами процессов перекисного окисления липидов, снижается активнее в результате применения реамберина, уже на 4 сутки проводимой терапии содержание ДК в моче пациентов достоверно ниже аналогичного показателя, полученного при исследовании мочи пациентов, лечившихся по стандартной программе. Более того, в результате применения реамберина на 12 сутки проводимой терапии содержание ДК в моче больных гнойным пиелонефритом не

имеет достоверных отличий от показателей контрольной группы, тогда как у пациентов, у которых применялась стандартная инфузионная терапия, активность процессов перекисной окисления далека от нормы, о чем свидетельствуют достоверно более высокие показатели содержания диеновых конъюгатов.

При исследовании динамики содержания СКТ результаты оказываются сходными с динамикой изменения ДК. Вне зависимости от характера инфузионной терапии, происходит постепенное уменьшение интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Однако динамика их различна в группах при использовании стандартных способов терапии и применении "Реамберина". На 4 сутки проводимой терапии активность этих процессов достоверно ниже в моче пациентов, получавших "Реамберин". Применение препарата янтарной кислоты спо-

способствует коррекции интенсивности перекисного окисления липидов, следовательно, уменьшается активность процессов разрушения мембран клеток почек. Этот факт, безусловно, находит свое отражение в снижении токсического влияния очага воспаления на организм, уменьшении симптомов эндогенной интоксикации и снижает риск развития функциональной недостаточности почек впоследствии. Н.И. Казеко [5] полагает, что целенаправленное влияние на снижение активности липопероксидации имеет важное клиническое значение.

Уменьшение содержания продуктов перекисного окисления также свидетельствует о нормализации равновесия деструктивных и репаративных процессов, и этот факт также находит отражение в более эффективном снижении симптомов эндогенной интоксикации.

Таким образом, нами установлена эффективность реамберина в коррекции метаболических нарушений у пациентов острым гнойным пиелонефритом. Близкие, но менее выраженные сдвиги нами выявлены и при остром серозном пиелонефрите [2]. Это позволяет заключить, что изучение эффективности применения этого препарата для инфузионной терапии в комплексном лечении острого серозного пиелонефрита также представляет интерес.

Выводы

1. Включение янтарной кислоты в комплекс инфузионной терапии больных острым гнойным пиелонефритом способствует благоприятному течению послеоперационного периода: более быстрому уменьшению выраженности клинических симптомов синдрома эндогенной интоксикации, сокращает время нахождения в стационаре у достоверно большего количества пациентов по сравнению с больными, у которых применялась стандартная инфузионная терапия.

Применение янтарной кислоты в лечении больных острым гнойным пиелонефритом приводит к значительному уменьшению активности лактатдегидрогеназы и содержания молочной и пировиноградной кислот в моче больных, что может быть объяснено ее антигипоксантами эффектом и способностью ограничивать развитие в почках метаболических нарушений, характерных для ишемии.

Включение янтарной кислоты в комплекс лечения больных острым гнойным пиелонефритом в более ранние сроки способствует нормализации интенсивности процессов перекисного окисления липидов в моче больных.

Список литературы

1. Айвазян А.В., Войно-Ясенецкий А.М. Острые заболевания почек и мочевых путей. – М.: Наука, 1985. – 264 с.
2. Золотых М.А. Активность процессов перекисного окисления липидов, определяемых в моче для диагностики острого пиелонефрита / М.А. Золотых // Вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Алтайский гос. Мед. университет, Комитет по здравоохранению при администрации Алтайского края – Барнаул – Материалы научно-практической конференции урологов Западной Сибири, Бийск, 2004. – С. 6–7.
3. Иващенко В.В. Непрямое электрохимическое окисление крови раствором гипохлорита натрия в комплексе консервативной терапии острого пиелонефрита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1999. – 28 с.
4. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л. и др. Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей. 3-е изд. доп. – СПб.: 2001. – 159 с.
5. Казеко Н.И. Клинико-биохимические и иммунологические аспекты нестабильности цитомембран у больных с мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Методы коррекции. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2002. – 44 с.
6. Курпатовский В.И., Лубяко А.А., Артамонов С.Д. Механизмы различной устойчивости сердца и почек к действию тепловой ишемии // Пат. Физиол. – 1985. – № 3. – С. 31–35.
7. Максимов В.А., Прохоров А.В., Казаченко А.В. и др. Допплерографические технологии в комплексной диагностике острого пиелонефрита // Урология. – 2005. – № 6. – С. 37–41.
8. Неймарк А.И., Гаткин М.Я. Использование криопреципитата в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита // Урология. – 2005. – № 4. – С. 42–48.
9. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. М.: Медицина, 1985. – 256 с.
10. Салманов С.А. Гипохлорит натрия в лечении и профилактике почечной недостаточности ишемического и инфекционного генеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 28 с.
11. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. – М.: Медицина, 1990. 124 с.

Summary

The article presents the data from 49 patients with purulent pyelonephritis. The reduction of clinical symptoms, dynamic of fermenturia, concentration of peroxidation products under standard therapy and Reamberin were evaluated. After this investigation of the level of lactate, lactate dehydrogenase, malate dehydrogenase and peroxidation products usage of this drug in patients with purulent pyelonephritis was proved.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АНТИГИПОКСАНТ ЦИТОФЛАВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Т.С. Качалина, Н.В. Лебедева, Л.Н. Ильина

Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Согласно современным представлениям, гестоз представляет собой синдром, обусловленный несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Реализуется это несоответствие через различную степень выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты [2].

В развитии фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при гестозе имеют место несколько взаимосвязанных патогенетических факторов: недостаточность инвазии трофобласта и незрелость ворсинчатого дерева, патологическое изменение маточно-плацентарного кровотока (МПК), поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости. Расстройство МПК при гестозе связано с развитием гиповолемии, вазоконстрикции, изменениями реологических и коагуляционных свойств крови (гиперкоагуляция, гиперагрегация, повышение вязкости крови). При развитии ФПН усиливается ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной активности, что является одной из важных причин повреждения клеточных мембран плаценты и нарушения их проницаемости. В результате воздействия повреждающих факторов и реализации патогенетических механизмов, приводящих к ФПН, закономерно развивается гипоксия плода [4].

Важное значение в терапии ФПН имеет нормализация антиоксидантной активности и тканевого метаболизма, что оказывает положительное влияние на транспортную функцию плаценты, а также уменьшает возможность реперфузионных повреждений в период активного лечения (режим гемодилюции, антиагреганты). На наш взгляд, использование в комплексной терапии ФПН субстратных антигипоксантов, содержащих янтарную кислоту, в полной мере отвечает этим требованиям [1].

Целью работы явилась оценка возможности использования метаболитического антигипоксанта цитофлавина в комплексном лечении ФПН при гестозе.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование включены 44 беременных женщин с субкомпенсированной ФПН, развившейся на фоне гестоза легкой и средней степени тяжести в сроке гестации 32–36 недель.

В зависимости от лечебной тактики обследованные женщины разделены на 2 группы:

– 1-я группа (контрольная) – включала 18 пациенток с традиционной комплексной терапией ФПН;

– 2-я группа (основная) – состояла из 26 беременных, которые наряду с традиционной терапией, получали инфузии цитофлавина по 10 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы 5 инфузий через 12 часов.

Контингент пациенток основной и контрольной групп не имел достоверных различий по возрасту, перенесенным гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям.

Исследования проводились на следующих этапах: I этап – до начала терапии в 1-е сутки при поступлении беременной в стационар родильного дома; II этап – на 3-и сутки после проведенной инфузионной терапии.

Применялись следующие методы исследования:

– клиническое наблюдение за течением беременности и родов, состоянием новорожденных;

– исследование показателей системы гемостаза (анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110, Минск);

– изучение активности ПОЛ, АОА (биохимический анализатор БХЛ-06, Н. Новгород);

– осуществление мониторингового контроля за состоянием плода (кардиотокограф «Sonicaid Oxford 8002», Англия, с компьютерным анализом по критериям Dewes/Redman).

Обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием прикладных программ Statistica v. 6 (StatSoft, USA).

Результаты и их обсуждение. Клиническое наблюдение за беременными на фоне цитофлавина показало, что отечный синдром купировался на $2,2 \pm 0,5$ дня быстрее, чем в контрольной группе, и составил в среднем $3,5 \pm 1,01$ дня.

При исследовании процессов ПОЛ и АОА в основной группе наблюдается достоверное снижение активности ПОЛ по сравнению с 1-й группой, что наглядно представлено в таблице 1.

При анализе показателей системы гемостаза необходимо отметить исходное преобладание прокоагулянтной активности и высокой агрегационной способности тромбоцитов у всех пациенток. Интересен тот факт, что назначение цитофлавина приводит к достоверному снижению

Таблица 1

Динамика ПОЛ и АОА ($M \pm y$)

Показатели	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	цитофлавин
ПОЛ	$12,74 \pm 1,4$	$21,112 \pm 2,809$	$20,103 \pm 2,584$	$20,461 \pm 2,868$	$17,782 \pm 1,794^*$
АОА	$2,874 \pm 0,01$	$1,098 \pm 1,062$	$1,388 \pm 0,858$	$1,283 \pm 0,624$	$1,076 \pm 0,499$

Примечание. Примечание. * – достоверные различия с контрольной группой, $p < 0,05$.

агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном по сравнению с контрольной группой, что подтверждает данные литературы об ингибирующем действии антиоксидантов на процессы агрегации тромбоцитов [3, 5]. Кроме того, в динамике наблюдения на фоне проводимой терапии

в основной группе отмечается нормализация фибринолитической активности, достоверное снижение маркеров тромбинемии и повышение активности антитромбина III по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей системы гемостаза ($M \pm y$)

Показатели	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	цитофлавин
ПВ, с	12–18	$11,1 \pm 0,63$	$11,1 \pm 0,85$	$11,6 \pm 1,41$	$11,2 \pm 1,1$
ТВ, с	13–17	$12,8 \pm 0,96$	$13,7 \pm 2,21$	$13,1 \pm 0,83$	$12,3 \pm 0,45$
АЧТВ, с	33–47	$37,3 \pm 3,3$	$35,9 \pm 2,48$	$39,1 \pm 2,47$	$37,2 \pm 1,1$
Эхитоксовый тест, с	28–33	$30,5 \pm 4,04$	$25,57 \pm 4,58$	$33,8 \pm 9,86$	$33,2 \pm 4,71$
Фибриноген, г/л	2–4	$3,4 \pm 0,38$	$3,5 \pm 0,49$	$3,5 \pm 0,38$	$3,4 \pm 0,34$
Этаноловый тест	-	+/-	+	+/-	-
Ортофенантролиновый тест, мг/л	< 40	$90 \pm 15,06$	$85 \pm 22,44$	$91,1 \pm 14,69$	$71 \pm 23,49^*$
Тест повреждения эритроцитов	-	+	+	+	-
Антитромбин III, %	85–115	$97,5 \pm 29,11$	$77,1 \pm 9,01$	$87,9 \pm 12,55$	$92,9 \pm 8,17^*$
ХП-а зависимый фибринолиз, мин	4–10	$19,25 \pm 16,4$	$24,4 \pm 18,85$	$19,3 \pm 12,38$	$14,2 \pm 4,32$
Тромбоциты, тыс. /мкл	142–424	$205,7 \pm 15,8$	$217 \pm 17,1$	$196,6 \pm 39,21$	$195,5 \pm 15,55$
Степень агрегации с АДФ, %		$36,03 \pm 14,572$	$43,3 \pm 16,861$	$49,99 \pm 15,919$	$25,48 \pm 9,424^{**}$
Степень агрегации с коллагеном, %		$74,17 \pm 8,137$	$76,17 \pm 8,451$	$65,98 \pm 15,028$	$54,6 \pm 18,284^*$

Примечание. * – достоверные различия с контрольной группой, $p < 0,05$, ** – достоверные различия с I этапом в группе, $p < 0,05$.

Мониторный контроль за состоянием плода осуществлялся методом кардиотокографического (КТГ) исследования. Подозрительный и патологический тип КТГ-кривой до начала терапии был зарегистрирован у 14 (77,8%) пациенток 1-й и у 20 (76,9%) беременных 2-й группы. После лечения патологического типа КТГ-кривой в обеих группах не зарегистрировано. Однако, следует отметить, что положительное влияние цитофлавина на плод проявлялось в нормализации показателей КТГ в 61,5% случаях, по сравнению с 44,4% в контрольной группе ($p < 0,001$). В основной группе подозрительный тип КТГ-кривой наблюдался у 38,5% женщин, в контрольной же группе у 55,6% ($p < 0,01$).

Наши исследования показали, что применение цитофлавина в комплексном лечении

субкомпенсированной ФПН при гестозе легкой и средней степени тяжести позволило пролонгировать беременность на $26,2 \pm 8,9$ дня и родоразрешить женщин в сроке $38,3 \pm 1,55$ недель. В контрольной группе удалось пролонгировать беременность лишь на $11,2 \pm 4,76$ дня и беременные были родоразрешены в сроке $37,8 \pm 1,15$ недель.

Состояние новорожденных и течение раннего неонатального периода оценивалось по шкале Апгар, по ростовесовым показателям, в ходе наблюдения неонатологом. В 1-й группе недоношенными родились 11,1% детей, во 2-й – 7,7%. Что касается морфофункциональной незрелости, то она наблюдалась в группе с цитофлавином у 7,7% детей и у 22,2% контрольной группы. Средняя масса детей в контрольной

группе составила 2472 г, а в основной – 2960 г. По шкале Апгар новорожденные были оценены на 1-й минуте в среднем в 6,9 балла в 1-й и в 7,8 балла в группе беременных, получавших цитофлавин. С гипотрофией I степени в контрольной группе родились 66,7% детей, а в основной – 34,6% ($p < 0,05$). Перинатальное повреждение ЦНС имелось у 33,3% детей 1-й и у 7,7% – 2-й группы ($p < 0,05$).

Заключение. Наши исследования показали, что цитофлавин оказывает положительное влияние на состояние фетоплацентарного комплекса, в основе которого снижение активности ПОЛ и нормализация коагуляционных свойств крови. Использование цитофлавина, наряду с общепринятой терапией ФПН, позволяет пролонгировать беременность, не допустить развития декомпенсированной ФПН, улучшить адаптационные реакции в системе мать-плацента-плод и перинатальные исходы.

Список литературы

1. Иваницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состо-

яния и резистентности организма. – СПб, 1998. – С. 70–82.

2. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз – болезнь адаптации. – Новосибирск; 2001. – С. 71–75.

3. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. – Н. Новгород, 2005. – С. 6–10.

4. Сидорова И.С. Гестоз. М: Медицина; 2003; с. 22–33.

5. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP- синдром. – Петрозаводск: Изд-во «Интел-Тек», 2003. – С. 54–62.

Summary

Cytoflavin in combined therapy of placental failure in patients with gestosis.

44 women with placental failure were examined during weeks 32–36. They were divided into 2 groups:

1) 18 patients with placental failure were given oncoosmotherapy;

2) 26 patients received infusions of cytoflavin.

Addition of cytoflavin to combined therapy promoted rapid stabilization of metabolism, hemostatic system and helped to prolong the pregnancy.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ФОТОННО-ВОЛНОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ БИОСИСТЕМ С ВЕЩЕСТВОМ В ПРОДЛЕНИИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЖНЫХ ЛОСКУТОВ

В.В. Петраш, И.Е. Никитюк

*Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины ФМБА России, Санкт-Петербург
Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера Росздрава, Санкт-Петербург*

Восстановление раневых дефектов кожных покровов, а также оптимизация регенерации поврежденной кожи является весьма актуальным вопросом различных разделов медико-биологических наук – от прикладных камбустиологии, травматологии и ортопедии, косметической хирургии до фундаментальных дисциплин: нормальной и патологической физиологии и биофизики. До настоящего времени сохраняют свое значение хорошо зарекомендовавший себя метод восстановления дефектов кожи – ауто-трансплантация свободных кожных лоскутов [11]. Однако в пересаженных лоскутах период врастания в них сосудов из дна раны занимает от 3 до 5 суток, в течение этого времени кожные трансплантаты находятся в условиях нарушения трофики. Наиболее ограничена жизнеспособность полнослойных свободных кожных трансплантатов, что ставит насущную задачу оптимизировать их выживаемость непосредственно после пересадки. Попытки решить эту задачу путем местного использования биологически активных пептидов оказались безуспешными [7]. В настоящее время развитие совре-

менных медицинских технологий требует продолжения поиска адекватных воздействий на дермальные ткани с целью повышения их репаративного потенциала. Правда, на практике пока удается оптимизировать регенераторные процессы только в самой кожной ране с использованием, преимущественно, электромагнитных волн оптического диапазона частот [2]. Предпринимались также попытки повысить жизнеспособность непосредственно свободных кожных лоскутов путем воздействия на них постоянным магнитным полем, генерируемым аппликаторами, но исследования не вышли за рамки эксперимента [9]. В последнее время появились работы, свидетельствующие о возможности использования собственных отраженных излучений биообъектов (аутооптический эффект) для активизации метаболических процессов в биотканях [8]. Однако вопросы стимулирующего влияния внешних полей электромагнитной природы на выживаемость свободных кожных лоскутов в литературе освещены скудно, непоследовательно, поэтому нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью исследования явился поиск условий, способствующих сохранению жизнеспособности полнослойных кожных лоскутов при их изоляции от организма и полном прекращении трофики.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на кроликах породы шиншилла в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Под местным обезболиванием 0,25% раствором новокаина у кролика в области спины выстригали шерсть и производили иссечение полнослойных кожных лоскутов размерами $1,0 \times 1,0$ см, которые упаковывали в три слоя тонкой стерильной полиэтиленовой пленки толщиной 30 мкм для изоляции от среды. Все образцы помещали в герметичные пластиковые контейнеры, в которых поддерживалась относительная влажность воздуха 100%. Кожные лоскуты *контрольной группы* укладывали так, чтобы наружная поверхность была обращена к окружающей воздушной среде. В опытной группе эксперимент проведен по 2 сериям. В *первой серии* каждый кожный лоскут укладывали наружной поверхностью на кристалл кремния общая площадь которого составляла $\frac{1}{4}$ от площади кожного лоскута. Во *второй серии* лоскуты укладывали наружной поверхностью на поверхность листа алюминиевой фольги размерами $2,0 \times 2,0$ см. Контейнеры с лоскутами контрольной и опытной групп выдерживали в термостате при температуре 37°C . Извлечение кожных лоскутов из термостата и их микроскопическое исследование производили через одни, двое и трое суток. Процессы, происходящие в дермальных тканях, изучали классическим гистологическим методом, срезы окрашивали гематоксилином – эозином.

Результаты исследования. При гистологическом исследовании кожных лоскутов в первую очередь оценивалось состояние волосяных фолликулов, поскольку эти структуры являются источниками регенерации кожи в случае ее глубоких повреждений и могут служить маркерами потенциальной жизнеспособности дермальных тканей при их трансплантации.

В норме в коже кролика в области спины в слое эпидермиса микроскопически различался выраженный эпителиальный слой, представленный 3–4 слоями крупных клеток (рис. 1). Была видна отчетливая структура волосяных фолликулов с округлыми клетками с хорошо прокрашивающимися ядрами.

В контрольной группе кожных лоскутов уже через один день после изоляции от организма определялись выраженные признаки дегенеративных изменений, что проявлялось в некрозе отдельных участков эпидермиса и дермы, а также кариолизисе в клетках волосяных фолликулов. По истечении 3 дней эпителиальный слой эпидермиса и дерма лоскута полностью не-

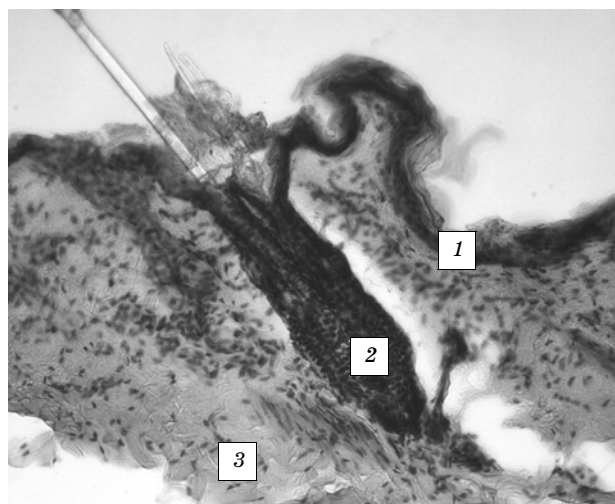


Рис. 1. Структура кожи спины кролика в норме:

1 – эпителиальный слой эпидермиса, 2 – волосяной фолликул, 3 – дермальный слой. Окраска гематоксилином – эозином. Ув. 100.

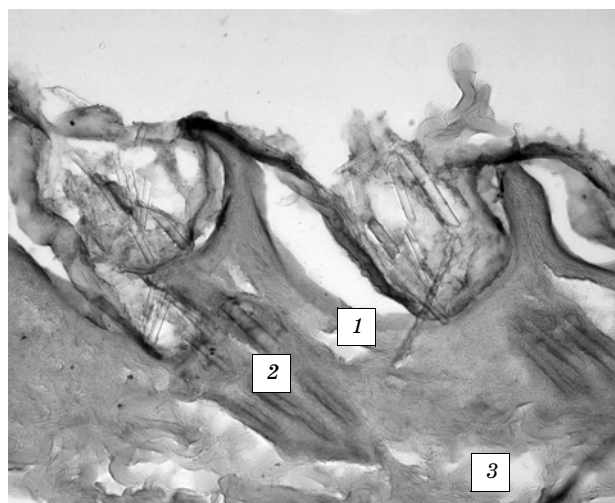


Рис. 2. Структура изолированных кожных лоскутов контрольной группы через три дня после термостатирования:

1 – некротизированный эпидермис, 2 – остатки волосяного фолликула, 3 – некротизированная дерма. Окраска гематоксилином – эозином. Ув. 100

кротизировались (рис. 2), сохранялись только контуры волосяных фолликулов.

В обеих сериях опытной группы выявлялась хорошая сохранность структуры слоев кожных лоскутов на всех этапах эксперимента после их термостатирования в непосредственной близости как с кристаллическим кремнием (рис. 3, а), так и с алюминиевой фольгой (рис. 3, б). Во всех лоскутах по прошествии трех дней эпителиальный слой эпидермиса в целом сохранял свое строение. Большая часть клеток волосяных фолликулов морфологически представлялась неизменной. В дерме имелось значительное количество соединительнотканых клеток, ядра которых хорошо окрашены.

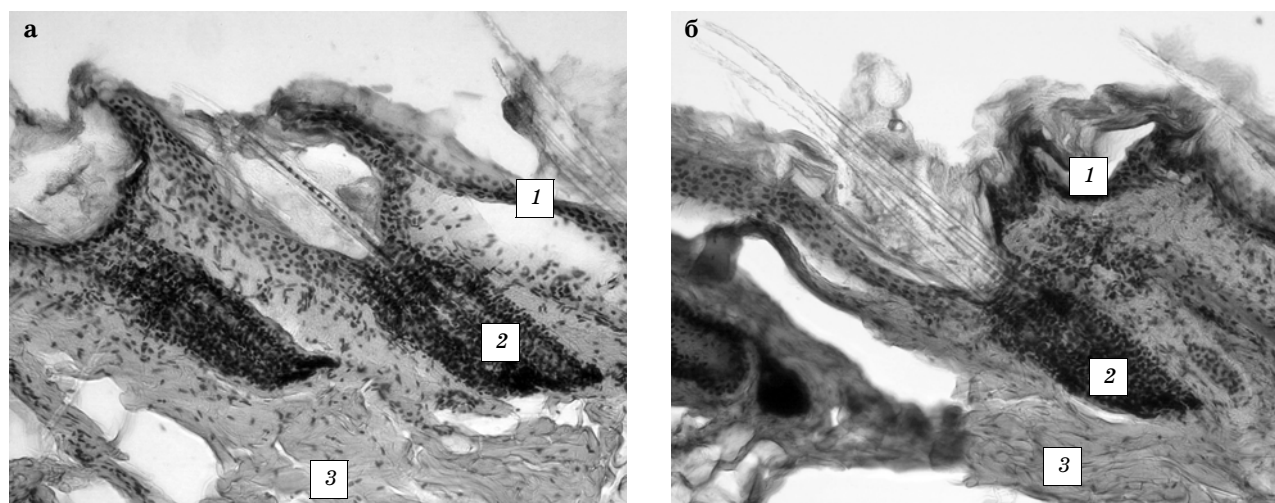


Рис. 3. Структура изолированных кожных лоскутов опытной группы через три дня после термостатирования при контакте:

а) с кристаллом кремния, б) с алюминиевой фольгой: 1 – эпителиальный слой эпидермиса с сохраненной структурой, 2 – волосяной фолликул с сохраненной структурой, 3 – дермальный слой с сохранившимися соединительнотканными клетками. Окраска гематоксилином – эозином. Ув. 100.

Обсуждение полученных данных. Хорошо известно, что клетки организма человека и животных вследствие непрерывно протекающих в них квантовых и биохимических превращений являются источниками широкого спектра электромагнитных излучений [4]. Эти сверхслабые электромагнитные волны являются небезразличными для организма и выполняют регулируемую функцию: служат информационным сигналом для регуляторных систем организма и могут приводить к изменению свойств и жизнедеятельности клеток [1]. В связи с этим в настоящее время электромагнитные волны рассматривают как конкретный физический фактор, с помощью которого можно воздействовать на активность клеток [10].

Результаты настоящей работы показали, что дермальные ткани изолированных кожных лоскутов могут сохранять свою структуру, в зависимости от того, находились ли они в контакте с материалами, обладающими способностью отражать или преобразовывать электромагнитные волны.

Термостатируемые кожные лоскуты, находящиеся в непосредственной близости как с кристаллами кремния, так и с алюминиевой фольгой, за весь период наблюдений сохраняли почти неизменной структуру дермальных тканей, несмотря на отсутствие трофических влияний со стороны организма. В связи с этим можно предположить, что благоприятное воздействие на сохранение структуры кожных лоскутов могли оказать излучаемые ими собственные электромагнитные поля, преобразованные кристаллическим кремнием, либо отражаемые от зеркальной металлической поверхности листа фольги. Окончательно судить о природе опи-

сываемого явления пока рано. Однако следует отметить, что на современном этапе развития медико-биологических наук повышенный интерес вызывают эффекты, возникающие при взаимодействии биосистем со сверхслабыми электромагнитными полями, как объектами фотонно-волновой природы [5]. При этом необходимо констатировать отсутствие в настоящее время достаточных фундаментальных теоретических обоснований биофизических механизмов наблюдаемых в биотканях благоприятных эффектов. Пока только известно, что кристаллические вещества ввиду их определенной пространственной организации могут дистанционно воздействовать на процессы, протекающие в биосистемах [3]. Существуют исследования, демонстрирующие благоприятное воздействие на состояние организма собственных электромагнитных излучений, отраженных от зеркальных поверхностей [6; 9].

Заключение. Проведенные эксперименты позволяют предположить существование у дермальных тканей восприимчивости к слабым электромагнитным излучениям, воздействие которых на кожные лоскуты способствует сохранению их структуры в случае нарушения трофики. Дальнейшее изучение выявленных закономерностей может быть перспективным для разработки методов улучшения приживаемости кожных трансплантатов. В связи с изложенным представляется актуальным расшифровка спектров электромагнитных полей, генерируемых дермальными тканями.

Список литературы

1. Бурлаков А.Б., Бурлакова О.В., Королев Ю.Н. и др. Дистантное оптическое взаимовлияние эмбрио-

нов низших позвоночных в процессе развития // Онтогенез. – 1999. – Т. 30. – № 6. – С. 471–473.

2. Герасимова Л.И. Лазеры в хирургии и терапии термических ожогов: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 224 с.

3. Голубев С.Н. Минеральные кристаллы внутри организмов и их роль в происхождении жизни // Журнал общей биологии. – 1987. – Т. XLVIII, № 6. – С. 784–805.

4. Гуляев Ю.В., Годик Э.Э. Физические поля биологических объектов // Вестн. АН СССР. – 1983. – № 8. – С. 118–125.

5. Ильинский А.В., Сильва-Андреаде Ф., Шадрин Е.Б. и др. Биологические структуры как фотонные объекты // Биофизика. – 2006. – Т. 51, Вып. 4. – С. 743–748.

6. Макаренко Ю.Ф., Боровков Е.И., Репьев С.И. и др. Способ воздействия на организм человека и устройство для его осуществления. Патент № 2212914 RU // Бюл. изобр., 2003. – № 27.

7. Назаренко Г.И., Сугурова И.Ю., Глянцев С.П. Рана. Повязка. Больной. Современные медицинские технологии. – М.: Медицина, 2002. – 472 с.

8. Петраш В.В., Боровков Е.И., Довгуша В.В. и др. Аутооптический эффект // Доклады Академии Наук. – 2004. – Т. 396, № 3. – С. 410–413.

9. Рабинович Э.З., Таран Ю.П., Усачева М.Д. и др. Влияние постоянного магнитного поля на дыхание кожи человека при репаративных и деструктивных процессах // Биофизика. – 1983. – Т. 28, Вып. 4. – С. 693–696.

10. Сидоренко В.М. Механизм влияния слабых электромагнитных полей на живой организм // Биофизика. – 2001. – Т. 46, Вып. 3. – С. 500–504.

11. Johnen C., Kage A., Oechel A. et al. Investigation on reconstruction of skin for autologous transplantation // Transplantation Proceedings. – 2001. – Vol. IV, № 33. – P. 618–619.

Summary

The full-thickness skin flaps taken from rabbits were isolated in polyethylene and held in thermostat in 37 degree C in contact with crystalline silicon and aluminium foil. During three days, all flaps, in spite of full absence of trophism, have preserved the structure of dermal tissue. This may be due to stimulating effect of their own electromagnetic fields that they radiated and that they reflected or transformed by silicon crystals or the foil surface.

ДИСБИОЗ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОБИОТИКОВ

Н.А. Орлова

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

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ВЗК представляют собой как медицинскую, так и социальную проблему, поскольку болеют чаще лица молодого, наиболее трудоспособного возраста [5]. До настоящего времени отсутствуют точные данные об этиологии этих заболеваний. ЯК – это некротизирующее воспаление слизистой оболочки толстой и прямой кишки, характеризующееся тяжелым характером течения и высоким риском осложнений. Установлено, что частота распространения ЯК примерно 4–10 человек в год на 100 тысяч населения. БК – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов пищеварительного тракта. Распространенность БК в разных регионах мира – 20–150 случаев на 100 тысяч населения [2, 5].

На современном этапе подходы к лечению ВЗК хотя и позволяют добиться определенных положительных результатов, но в то же время в ряде случаев не способны обеспечить стойкую ремиссию заболевания. Части больных требуется длительное поддерживающее лечение, в том числе гормональными препаратами и иммуно-

супрессорами [5]. Все вышеизложенное обуславливает необходимость поиска новых методов лечения данного страдания. В последние годы в патогенезе ВЗК обсуждаются инфекционные влияния и извращение иммунного ответа вследствие нарушения взаимоотношений между внутрипросветной микрофлорой и иммунной системой [6]. В настоящее время считается, что нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 90–100% больных с заболеваниями внутренних органов, в том числе хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [1, 4]. Не вызывает сомнений, что сопутствующие дисбиотические изменения кишечника ухудшают течение основного заболевания, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения заболевания [3]. Одним из наименее разработанных вопросов в этой области остается коррекция микробиоценоза кишечника у больных ВЗК препаратами пробиотического ряда. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые благотворно действуют на здоровье через изменение состава микробной флоры [1]. К возможным механизмам действия относятся: выработка антимикробных веществ, ингибирующих рост кишечной флоры; конкурентное взаимодействие с возбудителями за питатель-

ные вещества и за рецепторы адгезии; восстановление равновесия в микробной флоре кишки; образование короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, ацетата, пропионата), оказывающих благоприятное влияние на обмен веществ в эпителиальных клетках слизистой оболочки толстой кишки; кроме того, бутират ингибирует нуклеарный фактор (NF κ B), предупреждая транскрипцию провоспалительных цитокинов, а также снижает проницаемость кишечной стенки; запуск противовоспалительных реакций в эпителии кишечника и в иммунном аппарате слизистой [1, 5].

Целью работы является изучение нарушений микробиоценоза кишечника при ВЗК и выявление оптимальных методов коррекции дисбиоза.

Задачи исследования: изучить особенности течения дисбактериоза у больных ВЗК; оценить влияние средств базисной терапии (препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоиды) на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника; рассмотреть взаимосвязь между степенью дисбиоза, степенью выраженности эндоскопических проявлений, состоянием иммунной системы, состоянием липидного спектра крови; изучить и оценить воздействие пробиотиков на состояние микрофлоры кишечника у данной категории больных, а также влияние этих препаратов на некоторые показатели иммунограммы и липидограммы пациентов.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 42 больных ВЗК: 30 больных ЯК в фазе обострения и 12 больных БК в активной стадии. Возраст больных варьировал от 20 до 68 лет, средний возраст составил 43,5 года. 50% пациентов с БК и 20% пациентов с ЯК имели внекишечные проявления: гепатобилиарные, кожные проявления, артропатии. Больные методом случайной выборки были подразделены на группы: 9 человек контрольной группы (получающие стандартное лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикоидами), 17 человек основной группы № 1 (получающие пробиотик «Биофанк» по 2 капсулы 3 раза в день в течение 25 дней в дополнение к стандартной терапии) и 16 человек основной группы № 2 (получающие пробиотик «Бифиформ» по 2 капсуле 2 раза в день в течение 25 дней в дополнение к стандартной терапии). Достоверных различий по полу и возрасту между группами не было.

«Биофанк» содержит: сухой молочный продукт Biostim LBS1c низким содержанием лактозы; 3,8 миллионов живых и свыше 10 млрд. латентных клеток *Lactobacillus Bulgaricus*; аминокислоты (цистеин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и

др.); молочные белки; молочные жиры; углеводы; пектин; минеральные вещества (калий, кальций, фосфор, железо, медь); витамины (А, В1, В2, В6, С, D и др.).

«Бифиформ» содержит: *Bifidobacterium longum* не менее 10^7 КОЕ/г; *Enterococcus faecium* не менее 10^7 КОЕ/г; питательная среда для данных бактерий (глюкоза безводная, лактулоза, дрожжевой экстракт – фактор роста, сироп бобов силиквы – камедь – фактор адгезии).

Всем пациентам при поступлении и после лечения было проведено: стандартизированный расспрос, стандартный клинический минимум (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма), бактериологическое исследование кала, фиброколоноскопия или ректороманоскопия, иммунограмма (оценка уровня ЦИК, иммуноглобулинов классов А, G, M), оценка липидного спектра крови.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных ВЗК в 100% случаев наблюдались нарушения микрофлоры кишечника (дисбиоз II–III степени). Определялось значительное снижение количества бифидобактерий, бактероидов; выраженные изменения в качественном составе кишечной палочки (*E. coli* со сниженной ферментативной активностью составляла в среднем 63% от общего числа). Условно-патогенные микроорганизмы выявлялись у 65% пациентов, гемолитические микроорганизмы – у 16%, грибы рода *Candida* – у 41%, стафилококки сапрофитический и эпидермальный – у 25% пациентов. Клостридии были выявлены у 8% больных, *S. aureus* не выявлялся. У больных, получавших лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикоидами, сохранялись выявленные до лечения изменения микрофлоры кишечника.

На фоне терапии «Биофанком» отмечается значительное увеличение уровня бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков, значительно снизились или исчезли условно-патогенные энтеробактерии (клебсиеллы, протей) – в 65% случаев, уровень сапрофитического и эпидермального стафилококка нормализовался в 100% случаев, грибы рода *Candida* и клостридии исчезли в 100% случаев, нормализация качественного состава кишечной палочки (*E. coli* с измененной ферментативной активностью с 65 до 40% от общего числа) (рис. 1).

На фоне терапии «Бифиформом» у 100% больных отмечается нормализация кишечной флоры за счет значительного увеличения уровня бифидо- и лактобактерий, некоторого увеличения уровня бактероидов; однако не отмечается снижения уровня условно-патогенных бактерий, наблюдалось повышение уровня клостридий, повышение *E. coli* с измененной ферментативной активностью (рис. 2).

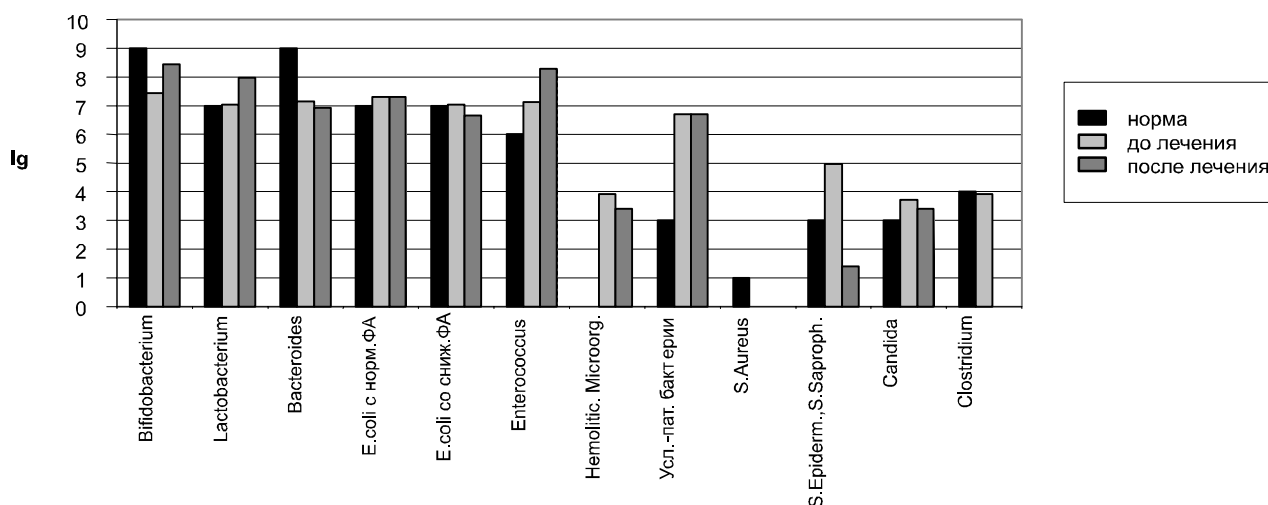


Рис. 1. Показатели кишечной микрофлоры у больных ВЗК до и после лечения препаратом «Биофанк»

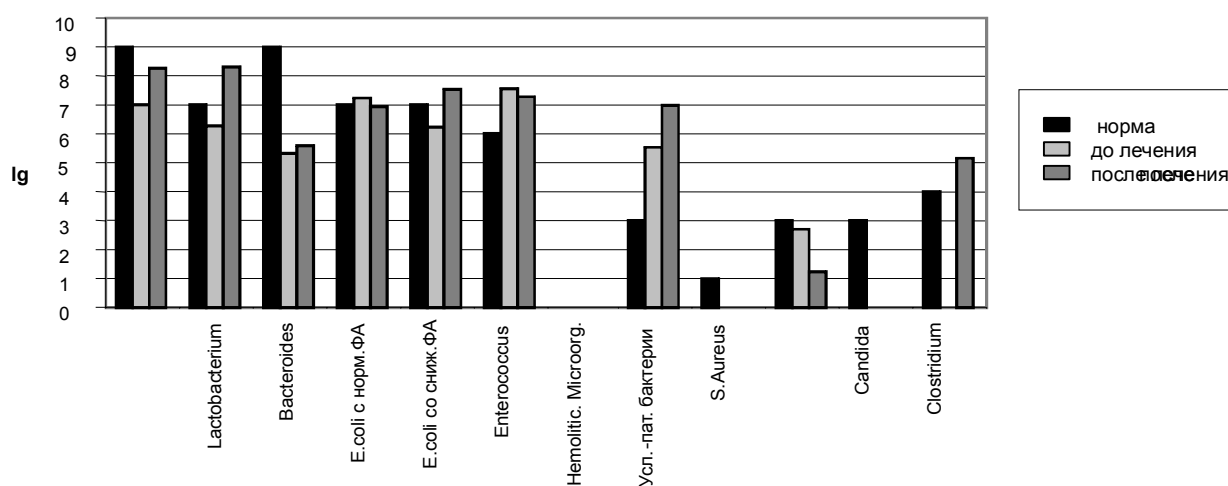


Рис. 2. Показатели кишечной микрофлоры у больных ВЗК до и после лечения препаратом «Бифиформ»

Не наблюдается корреляции между степенью дисбиотических изменений и выраженностью эндоскопических изменений при ЯК (коэффициент корреляции $-0,01$).

Проводилось исследование иммуноглобулинов классов А, G, М (IgA, IgG, IgM), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови (табл. 1).

Таблица 1

Динамика некоторых показателей иммунограммы у больных ВЗК на фоне стандартной терапии с применением пробиотиков

Показатели	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)	Нормальные значения
ЦИК, ед.	99,09 ± 7,62	78,75 ± 11,88	50–80
IgA, г/л	1,78 ± 0,24	1,09 ± 0,06	1,2–2,5
IgG, г/л	11,5 ± 1,1	7,48 ± 0,96	7,5–15,5
IgM, г/л	1,93 ± 0,11	2,16 ± 0,25	0,65–1,65

Достоверно определялось повышение в сыворотке крови у пациентов с ВЗК уровня ЦИК и уровня IgM. Повышение уровня IgA и IgG определялось только у 15% пациентов. При сравнении уровней ЦИК и IgM у больных ЯК и БК до-

стоверных различий выявлено не было. Однако достоверно выше оказались значения ЦИК и IgM при сравнении ВЗК с внекишечными проявлениями (ЦИК $135 \pm 15,1$; IgM $2,2 \pm 0,16$) и ВЗК без внекишечных проявлений (ЦИК

96,25 ± 3,75; IgM 1,71 ± 0,03). Выявленные закономерности изменения показателей гуморального иммунитета свидетельствуют в пользу наличия аутоиммунного компонента в развитии ВЗК, причем наличие системных проявлений сопровождается достоверно более высокими значениями ЦИК и IgM. На фоне терапии с использованием пробиотиков отмечалось снижение уровней ЦИК (достоверно), IgA, IgG (достоверно) и повышение IgM. Наблюдается сла-

бая прямая корреляционная связь между степенью дисбиотических изменений и уровнем ЦИК в крови (коэффициент корреляции 0,18) и средняя обратная корреляционная связь между степенью дисбиоза и IgM (коэффициент корреляции -0,41).

Проводилось исследование липидного спектра крови до лечения и после окончания приема пробиотиков. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей липидограммы у больных ВЗК на фоне стандартной терапии с применением пробиотиков

Показатели	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)	Нормальные значения
Общий холестерин, ммоль/л	4,89 ± 0,32	5,73 ± 0,4	3,9–5,4
ЛПВП, ммоль/л	1,29 ± 0,15	1,58 ± 0,16	0,78–1,69
ЛПНП, ммоль/л	2,98 ± 0,37	3,63 ± 0,4	1,81–4,90
Триглицериды, ммоль/л	0,54 ± 0,11	1,54 ± 0,16	0,56–1,54
Коэффициент атерогенности	2,94 ± 0,12	3,19 ± 0,27	2,7–4,0

У больных ВЗК показатели липидного спектра соответствуют нормальным значениям. На фоне лечения отмечается тенденция к повышению всех показателей липидограммы, причем средние показатели триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, коэффициента атерогенности остаются в пределах нормальных значений, однако уровень общего холестерина превышает нормальные показатели. Достоверным было повышение уровней общего холестерина и триглицеридов. Вероятно, полученные результаты связаны с проводимым лечением, в частности, с применением глюкокортикоидов, так как достоверных различий в показателях липидного спектра пациентов, получавших пробиотики и пациентов контрольной группы, выявлено не было.

Выводы:

1. У больных ВЗК в 100% случаев наблюдается дисбиоз; причем степень дисбиоза не зависит от выраженности эндоскопических изменений при ЯК.

2. У большинства пациентов с ВЗК отмечаются нарушения в гуморальном звене иммунитета, проявляющиеся повышением уровня ЦИК и Ig M в крови, степень этих нарушений не коррелирует со степенью дисбиоза.

3. Показатели липидного спектра крови у пациентов с ВЗК находятся в пределах нормальных значений.

4. На фоне лечения базисной терапией (в большинстве случаев вызывающей клиническую и эндоскопическую ремиссию) выявленные дисбиотические нарушения сохраняются без значительных изменений; на фоне лечения «Биофанком» отмечается достоверное улучшение микробного пейзажа кишки, как за счет повышения общего количества представителей нормальной микрофлоры, так и за счет уменьше-

ния условно-патогенных энтеробактерий, сапрофитического и эпидермального стафилококка, грибов рода *Candida*, гемолитических микроорганизмов; на фоне терапии пробиотиком «Бифиформ» также отмечается уменьшение степени дисбиотических изменений микрофлоры, в основном, за счет повышения общего количества представителей нормальной микрофлоры.

Список литературы

1. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М., Захарченко М.М., Богданов И.В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: Учебно-методическое пособие. – СПб. – 2003. – 36 с.
2. Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. – М.: Анахарсис, 2005. – 272 с.
3. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей// Тер. Архив. – 2004. – № 2. – С. 67–71
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том II: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. – М.: Изд-во ГРАНТЪ, 1998. – 416 с.
5. Adler G. Болезнь Крона и язвенный колит/ Пер. с нем. А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2001. – 500 с.
6. Leuschner U. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром/ Пер. с нем. А. Шептулина. – М. «Анахарсис», 2005. – 176 с.

Summary

The standard therapy of inflammatory bowel diseases (IBD) is not effective in several cases. The intestinal microflora significantly contributes into the pathogenesis of IBD. Probiotics are effective in normalization of intestinal flora. Disbiosis II-III was occurred in all patients. The probiotic therapy normalizes the intestinal microflora and improves the course of IBD.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ МЕТОДА ЭКО ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЯИЧНИКАХ

А.В. Морозова, А.И. Ищенко

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Публикации последних лет свидетельствуют о значительном увеличении распространенности заболеваний яичников. Это закономерно приводит к увеличению частоты оперативных вмешательств на них. Параллельно с этим накапливается все больше данных о непрерывном увеличении распространенности бесплодия [1, 2, 8]. Соответственно, около 45% пациенток, обращающихся в отделения вспомогательных репродуктивных технологий для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеют в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках [3, 2, 4].

Тактика ведения пациенток с бесплодием и наличием кист или других опухолевидных образований в одном или обоих яичниках без клинических проявлений до сих пор так и остается нерешенной. Хирурги-гинекологи утверждают, что оперативное лечение может увеличить частоту наступления беременности [5, 6]. При этом гинекологи-репродуктологи предполагают, что операции на яичниках у женщин с бесплодием могут отрицательно повлиять на фолликулярный запас яичников и их ответ во время стимуляции овуляции в циклах ЭКО [7]. Более того, в некоторых случаях хирургическое лечение может привести к удалению одного или обоих яичников.

Целью исследования было оценить влияние предыдущего оперативного вмешательства на яичниках на результаты ЭКО с переносом эмбриона (ПЭ).

Материалы и методы исследования. В настоящее ретроспективное исследование были включены 73 женщины, имеющие в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках (группа 1А), обратившиеся в отделение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клиники акушерства и гинекологии ММА им И.М. Сеченова с ноября 2004 года по ноябрь 2005 года. Время с момента проведения операции до обращения в отделение ВРТ варьировало от 1 года до 11 лет ($4,3 \pm 2,9$). Однако большинство пациентов обратились в отделение ВРТ в пределах 2 лет после хирургического вмешательства. Контрольную группу (2А) составили 106 женщин, обратившихся в тот же промежуток времени в отделение ВРТ и не имевших в анамнезе операций на репродуктивных органах.

Пациентки основной и контрольной групп по возрасту, продолжительности менструального цикла, массо-ростовым показателям между

собой достоверно не различались. Возраст пациенток 1А варьировал от 22 до 46 лет ($32,9 \pm 5,0$), а пациенток 2А – от 24 до 44 лет ($32,8 \pm 4,7$). Медиана продолжительности бесплодия для обеих групп достоверно не различалась и равнялась 6 годам (3–10).

Причины бесплодия в 1А группе были следующие: трубно-перитонеальное бесплодие – 67 пациенток, эндометриозная болезнь – 24, эндокринное бесплодие – 21, идиопатическое бесплодие – 3, мужской фактор – 1. Причины бесплодия в 2А группе: трубно-перитонеальное бесплодие – 30 пациенток, идиопатическое бесплодие – 31, эндокринное бесплодие – 21, мужской фактор – 12, эндометриоз – 10.

При изучении гинекологического анамнеза в 1А группе было установлено, что ведущей патологией, приведшей к оперативным вмешательствам на яичниках, являются опухолевидные образования (83,6%):

- фолликулярные кисты и кисты желтого тела – 21 (26,9%);
- эндометриозные кисты – 48 (61,5%);
- множественные фолликулярные кисты – 9 (11,5%).
- Реже оперативные вмешательства проводились по поводу опухолей яичников (16,4%):
- эпителиальные опухоли (цистоаденома) – 9 (75%);
- герминогенные опухоли (зрелая тератома) – 3 (25%).
- Объем оперативных вмешательств на яичниках составил:
- односторонняя овариэктомия – 9 (10%);
- односторонняя резекция яичника – 29 (32,2%);
- двусторонняя резекция яичников – 19 (21,1%);
- биопсия – 8 (8,8%);
- резекция яичника + сальпингоовариолизис – 18 (19,9%);
- дрелинг яичников – 4 (4,4%);
- резекция яичников + биопсия – 3 (3,3%).

Резекция яичников производилась путем удалением кист в пределах здоровой ткани с последующей коагуляцией.

Результаты исследования и их обсуждение. Схемы стимуляции яичников были схожими для обеих групп. В 1А группе было проведено 96 циклов ЭКО. Из них 66 циклов проведено по длинному протоколу с использованием предварительной десенсилизации аденогипо-

физа препаратами-агонистами гонадотропин-релизинг гормона (ГтРГ, декапептил, диферелин 0,05 мг) ежедневные подкожные инъекции с середины лютеиновой фазы предыдущего менструального цикла до введения «овуляторной» дозы ХГ, и 30 циклов – по короткому протоколу. Стимуляция фолликулогенеза прово-

дилась меногоном, пурегоном по 2–4 ампулы ежедневно внутримышечно. В 2А группе было проведено 139 циклов ЭКО. Длинный протокол составил 85 циклов, а короткий – 46. Между 1А и 2А группами имелась статистически значимая разница в показателях использованных протоколов (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика протоколов стимуляции овуляции

Показатели	Группа 1А (n = 73)	Группа 2А (n = 106)	Достоверность различий
Возраст	32,8 ± 4,7	32,9 ± 5,0	Нет различий
Кол-во циклов	96	139	--
3-й день ФСГ (МЕ/л)	7,5 ± 0,2	7,6 ± 0,4	Нет различий
Протокол длинный	66 (69%)	93 (66%)	Нет различий
Протокол короткий	30 (31%)	46 (33%)	Нет различий
Кол-во дней стимуляции	10 ± 1,9	10,1 ± 2,4	Нет различий
Кол-во ампул ФСГ	52,6 ± 27,6	47,5 ± 21,6	Нет различий
Кол-во фолликулов	6,8 ± 2,8	9,0 ± 3,8	p < 0,0001
Кол-во ооцитов	6,6 ± 3,7	8,9 ± 5,6	p < 0,0005
Кол-во перенесенных эмбрионов	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,8	Нет различий
Кол-во дробившихся эмбрионов	3,6 ± 0,3	4,7 ± 0,3	p < 0,01
Кол-во успешных попыток	11 (11,4%)	35 (25,2%)	p < 0,01

Продолжительность (количество дней стимуляции) короткого протокола для 1А группы варьировала от 7 до 22 дней (10,1 ± 2,4), для 2А группы – от 6 до 16 дней (10 ± 1,9), что является статистически не значимой разницей (p > 0,05). Продолжительность длинного протокола для 1А группы варьировала от 21 до 38 дней (28,2 ± 4,0), для группы 2А – от 22 до 62 (28,5 ± 7,2), что так же статистически не значимо.

При сравнении количества ампул препаратов человеческого менопаузальный гормон (ЧМГ), назначаемых для возбуждения овуляции была выявлена статистически недостоверная разница. Количество назначаемых ампул препаратов ЧМГ было незначительно больше в группе женщин, имеющих в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках – группа 1А, как во время длинного, так и короткого протоколов – 50,7 ± 19,3 (медиана – 47,5) и 52,6 ± 27,6 (медиана – 46), соответственно. У пациенток, не имеющих в анамнезе операций на репродуктивных органах (группа 2А), количество ампул препаратов ЧМГ было меньше: 49,3 ± 18,0 (М – 44) при длинном и 47,5 ± 21,6 (М – 40) при коротком протоколах.

Достоверные отличия наблюдались при сравнении количества аспирированных фолликулов: 6,8 ± 2,8 и 9,0 ± 3,8, соответственно (p < 0,0001).

Количество идентифицированных зрелых ооцитов было достоверно меньше в группе оперированных пациенток по сравнению с контрольной группой: 6,6 ± 3,7 и 8,9 ± 5,6 (p < 0,0005), соответственно, демонстрируя не-

гативное влияние оперативного вмешательства на яичники у пациенток с бесплодием в анамнезе.

Качество ооцитов оценивали в процентном соотношении числа оплодотворившихся к числу идентифицированных зрелых ооцитов. Перед переносом в полость матки проводили оценку качества эмбрионов на основании количества blastomeres, их соответствия дню культивирования in vitro и наличия или отсутствия признаков фрагментации цитоплазмы. Количество дробившихся эмбрионов было достоверно меньше у женщин, имеющих в анамнезе оперативные вмешательства (3,6 ± 0,3), в то время как в контрольной группе этот показатель составил 4,7 ± 0,3 эмбриона (p < 0,01).

В 1А и 2А группах показатели среднего количества перенесенных эмбрионов и эмбрионов с соответствующей дню культивирования интенсивностью дробления достоверно не отличались и составили соответственно 2,4 ± 0,7 и 2,4 ± 0,8 (p > 0,05).

Отмечены достоверные различия в показателях наступления беременности на стимулированный цикл в 1А и 2А группах: 11,4% (11 на 96 циклов) и 25,2% (35 на 139 циклов), соответственно (p < 0,01). Прослеживается четкая закономерность зависимости показателей наступления беременности от количества и качества (соответствие дню культивирования интенсивности дробления) эмбрионов.

Анализ исходов беременностей наглядно демонстрирует, что лишь один из 8 проведенных циклов ЭКО приводит к наступлению бере-

менности у женщин, имеющих в анамнезе операции на яичниках. У женщин без операций на репродуктивных органах эта вероятность выше – каждый 3 цикл ЭКО приводит к наступлению беременности. Структура неудачных исходов в обеих группах не отличается:

Для 1А группы:

– внематочная беременность – 1 (9%)

– неразвивающаяся беременность в ранние сроки – 2 (18,1%)

Для 2А группы:

– неразвивающаяся беременность в ранние сроки – 5 (14%)

Таким образом, можно предполагать, что вероятность наступления беременности у женщин с операциями на яичниках в анамнезе зависит от техники выполняемой операции, опыта хирурга и сохранности здоровой ткани яичников и ее способности реагировать на проведение гонадотропной стимуляции, количества, интенсивности дробления и способности к имплантации перенесенных в полость матки эмбрионов.

В последнее время вопрос о технике проводимых операций на яичниках и их последствия приобрел особую актуальность. Ухудшающаяся демографическая ситуация в стране предъявляет особые требования к технике оперативных вмешательств на репродуктивных органах [8, 9]. В первую очередь это связано с тем, что снижение фертильности пациенток после операций затрудняет как самопроизвольное наступление беременности, так и после проведения ЭКО.

Настоящие результаты демонстрируют, что пациентки, имеющие в анамнезе операции на яичниках, дают более слабый ответ на стимуляцию овуляции, чем пациентки контрольной группы. Количество беременностей также больше в группе женщин без операций на яичниках. «Бедный» ответ яичников на стимуляцию овуляции у пациенток с оперативным вмешательством на яичниках можно объяснить тем, что во время операции, возможно, происходит повреждение коркового слоя и потеря части фолликулярного аппарата. «Овариальный резерв» является основным определяющим фактором репродуктивной функции женщины, а то, что потеряно во время операции, уже не восстановимо [7, 8, 9].

Заключение. Таким образом, эффективность ЭКО у женщин с бесплодием и операциями на яичниках в анамнезе зависит от качества предшествующего оперативного вмешательства, а факторами, повышающими вероятность наступления беременности, являются адекватный объем и бережная техника оперативного лечения и отказ от выжидательной тактики и проведение ЭКО непосредственно после завершения хирургического лечения.

Список литературы

1. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, патогенез, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 300 с.
2. Кулаков В.И., Маргуани Ф.А., Назаренко Т.А. и др. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов. Акуш. и гин. 2001; № 3: 33–9.
3. Olive D.L. et al. Endometriosis // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 328. – P. 1759–1761.
4. Cahill D.J., Wardle P.G., Harlow C.R. Impaired oocyte fertilising ability in endometriosis – a study in unstimulated cycle: Abstracts of the 10th World Congress on IVF and Assisted Reproduction (Vancouver, May 24–28, 1997) // J. Assist. Reprod. Genetics. – 1997. – N 14 (5). – S. 53.
5. Gerday C., Jouan C., Demoulin A. IVF in patients with endometriosis: impact of severity of the disease // Human Reprod. – 1991. – Vol. 6 (suppl. 1). – P. 263.
6. Hillensjo T., Wikland M., Wood M. Treatment of endometriosis associated infertility – IVF and related ART: Abstracts of the 10th World Congress on in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction (Vancouver, May 24–28, 1997) // J. Assist. Reprod. Genetics. – 1997. – N 14 (5). – S. 83.
7. Padigas R., Falcone T., Hemmings R., Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis related infertility with in vitro fertilization – embryo transfer // Fertil. Steril. – 1996. – Vol. 6 (4). – P. 791–5.
8. Somigliana E., Ragni G., Benedetti F., et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18 (11). – P. 2450–2453.
9. Wong B.C., Gillman N.C., Oehninger S. et al. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: Is surgical removal beneficial? // Am. J. of Obst. and Gyn. – 2004. – Vol. 191. – P. 598–607.

Summary

About half of the patients referred to Assisted reproduction techniques departments for in vitro fertilization (IVF) with embryo transfer have the history of ovarian surgery. Reproductive gynecologists consider that ovarian surgery has a negative impact on follicular ovarian reserve and poor response to ovulation stimulation. The purpose of the study is to quantify the impact of previous ovarian surgery on the outcome of IVF with embryo transfer. The retrospective case-control study included a sample of 73 women with the history of ovarian surgery (group 1A), referred to the Department of assisted reproduction technique of the Obstetrics and Gynecology clinic of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy from November 2004 till November 2005. The control group (2A) consisted of 106 women without history of pelvic surgery referred during the same period of time. Group 1A patients had significantly less follicles, oocytes and dividing embryos compared to control group patients ($p < 0.0001$, $p < 0.0005$). The dose of FSH and duration of folliculogenesis were the same in both

groups ($p > 0.05$). Pregnancy rate (per cycle) was 11.4% ($n = 11$) and 25.2% ($n = 35$) in Group 1A and 2A, respectively. Our results demonstrate that patients

with the history of ovarian surgery have worse response to ovulation stimulation compared to women with intact ovaries.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА И КУЛЬТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

С.В. Коновалов, Г.И. Синенченко, И.А. Виноградов, М.И. Долгоруков, В.И. Кулагин

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Елизаветинская больница, Санкт-Петербург

Резекция желудка продолжает оставаться распространенным методом лечения опухолей желудка и гастродуоденальных язв. В России и странах СНГ ежегодно только по поводу язвенной болезни производится около 50 000 таких оперативных вмешательств. Не меньшее количество резекций выполняется при новообразованиях желудка [4]. Послеоперационный период нередко осложняется несостоятельностью швов гастродуоденального анастомоза (ГДА) и дуоденальной культы (ДК). По данным разных авторов, частота этих осложнений колеблется от 0,5 до 20%, а летальность при развитии перитонита вследствие несостоятельности швов желудка и двенадцатиперстной кишки составляет 50–80% [1, 2, 6].

По мнению большинства авторов, одной из основных причин таких высоких показателей летальности является поздняя диагностика несостоятельности швов ГДА и ДК и, как следствие этого, позднее начало лечения [3, 7, 8]. Значительные трудности для верификации диагноза в раннем послеоперационном периоде связаны с введением анальгетиков, проведением антибактериальной, дезинтоксикационной, инфузионной терапии. Низкая информативность лабораторных данных и недостаточная специфичность рутинных инструментальных методов исследования также усложняют задачу раннего распознавания катастрофы.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинической картины и диагностики несостоятельности швов дуоденальной культы и гастродуоденального анастомоза при резекции желудка.

Материалы и методы исследования. В Елизаветинской больнице г. Санкт-Петербурга в 1990–2005 гг. выполнено 465 резекций желудка по способу Бильрот-I и 798 резекций по способам Бильрот-II и Ру. Показаниями к операции были: хроническая язва двенадцатиперстной кишки (50,6%), хроническая язва желудка (27,9%), рак желудка (17,9%), другие заболевания (3,6% случаев). Несостоятельность швов

ГДА развилась у 9 (1,9%) больных, несостоятельность швов ДК – у 36 (4,5%) больных. Среди пациентов с несостоятельностью швов было 30 мужчин и 15 женщин в возрасте от 26 до 76 лет (средний возраст – $44,7 \pm 13,7$ года).

Для изучения особенностей клинической картины несостоятельности швов ГДА и ДК мы придерживались классификации Н.А. Никитина [5], согласно которой выделяют острую и стертую формы осложнения. С целью диагностики несостоятельности швов ГДА и ДК после резекции желудка применялись физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Последние включали: обзорную рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, рентгеноскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со взвесью сульфата бария, компьютерную томографию живота, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), диагностическую лапароскопию.

Из 45 больных с несостоятельностью швов ГДА и ДК умерли 24 пациента. Послеоперационная летальность составила 53,3%.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинические проявления несостоятельности швов ГДА и ДК встречались в двух вариантах. Острая форма осложнения имела место у 14 больных. Она проявлялась типичной картиной перфорации полого органа с развитием разлитого перитонита. У 31 пациента наблюдалась стертая форма осложнения, при которой классические признаки несостоятельности швов были сомнительными, и на первый план выступали симптомы послеоперационного панкреатита (11), прикультевого инфильтрата или абсцесса (11), вялотекущего перитонита (5), декомпенсированной сопутствующей патологии (2), формирующегося наружного дуоденального свища (2 больных).

Распознавание острой формы несостоятельности швов ГДА и ДК основывалось на выявлении классических признаков перфорации поло-

го органа и, как правило, ограничивалось применением физикальных методов исследования. Клиническая симптоматика стертой формы осложнения была малоспецифичной, поэтому для верификации осложнения применялись различные инструментальные методы исследования.

При обзорной рентгенографии груди и живота у больных со стертой клинической картиной несостоятельности швов ГДА и ДК выявлены следующие косвенные признаки осложнения: снижение воздушности нижних отделов легких; пневматоз ободочной кишки; высокое стояние и нечеткость контура диафрагмы; дисковидные ателектазы в базальных отделах легких; скопление жидкости в реберно-диафрагмальном синусе; наличие полостного образования под диафрагмой, содержащего жидкость и газ. Следует подчеркнуть, что ни один из перечисленных рентгенологических симптомов не являлся специфичным для развития несостоятельности швов ГДА и ДК. Вместе с тем, их выявление указывало на осложненное течение послеоперационного периода и требовало настороженности в отношении возможного развития данного осложнения.

УЗИ органов брюшной полости применялось параллельно с методами обзорной рентгенографии. При стертой форме осложнения выявлены такие неспецифические признаки как: воспалительные изменения поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки; скопление свободной жидкости в различных отделах брюшной полости; пневматоз толстой и тонкой кишок; выпот в реберно-диафрагмальном синусе; депонирование жидкости в культе желудка; наличие в брюшной полости отграниченных жидкостных образований различной эхогенности.

При ФГДС у 4 пациентов обнаружены признаки пареза культи желудка с наличием застойного желудочного содержимого. Кроме этого, у 2 больных имелись эндоскопические признаки анастомозита (гиперемия, отечность и контактная кровоточивость слизистой оболочки в области анастомоза, густые наложения фибрина вокруг лигатур, сужение просвета анастомоза) и послеоперационного панкреатита (развернутость подковы двенадцатиперстной кишки, признаки ее сдавления извне, множественные эрозии слизистой оболочки желудка). У 1 больного при фиброгастроскопии был верифицирован дефект в линии швов ГДА.

Применение рентгеноскопии верхних отделов ЖКТ со взвесью сульфата бария (10 наблюдений) выявило внепросветное депонирование контрастирующего вещества у 1 больного, что позволило подтвердить диагноз несостоятельности швов ГДА. В остальном данные рентгеноскопии повторяли полученные ранее результаты обзорной рентгенографии живота.

Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием ЖКТ водным раствором урографина выполнена 4 больным. У 2 пациентов обнаружено отграниченное скопление жидкости, примыкающее к зоне ГДА и содержащее контрастирующий препарат, что свидетельствовало о несостоятельности швов анастомоза. В 1 случае имелось крупное жидкостное образование в области ДК, включавшее мелкие пузырьки газа и не содержащее контрастирующий препарат. При тщательном анализе послых томограмм связь этого образования с просветом двенадцатиперстной кишки казалась очень вероятной, что позволило установить предварительный диагноз несостоятельности швов ДК. Диагноз осложнения подтвержден во время операции.

Диагностическая лапароскопия применена у 2 больных. В обоих наблюдениях были выявлены признаки местного фибринозного желчного перитонита: скопление в подпеченочном пространстве мутного выпота желтого цвета; налет желтоватого фибрина на висцеральной поверхности печени, прилежащих петлях кишечника и участках париетальной брюшины; множественные рыхлые легко кровоточащие при разделении спайки в области ДК, препятствующие ее осмотру; гиперемизированные паретичные петли тонкой кишки. Выявление этих признаков позволило верифицировать диагноз несостоятельности швов ДК и осуществить конверсию доступа для устранения развившегося осложнения.

Диагностическая ценность инструментальных методов диагностики стертой формы несостоятельности швов ГДА и ДК представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, наиболее доступные и широко распространенные методы диагностики стертой формы несостоятельности швов ГДА и ДК (обзорная рентгенография груди и живота, УЗИ, ФГДС, рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки) имеют низкую информативность – до 30%. Однако в большинстве случаев именно они остаются единственными средствами диагностического поиска при подозрении на развитие несостоятельности швов после резекции желудка. В то же время, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия являются высокоинформативными методами диагностики данной формы осложнения (информативность методов – 75–100%), но не всегда доступны. Перспективы улучшения диагностики несостоятельности швов ГДА и ДК после резекции желудка, по нашему мнению, связаны с более широким внедрением этих современных методов в клиническую практику.

Выводы

1. Несостоятельность швов гастродуоденального анастомоза и дуоденальной культи

Таблица 1

Диагностическая ценность инструментальных методов диагностики стертой формы несостоятельности швов гастродуоденального анастомоза и дуоденальной культи

Метод диагностики	Число больных, у которых метод использован для диагностики осложнения	Число больных, у которых применение метода позволило установить диагноз осложнения	Информативность метода диагностики (%)
1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки	18	-	0
2. Обзорная рентгенография органов брюшной полости	13	3	23,1
3. УЗИ органов брюшной полости	17	5	29,4
4. Рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ	10	1	10
5. ФГДС	4	1	25
6. Компьютерная томография живота	4	3	75
7. Диагностическая лапароскопия	2	2	100

после резекции желудка проявляется острой или стертой клинической картиной.

2. Диагностика острой формы несостоятельности швов полых органов основывается на выявлении типичных симптомов перфорации с прогрессированием перитонита при физикальном исследовании больного.

3. Для верификации стертой формы осложнения необходимо применять комплексное инструментальное обследование.

4. Наиболее информативными методами диагностики стертой формы несостоятельности швов гастродуоденального анастомоза и дуоденальной культи являются компьютерная томография и диагностическая лапароскопия.

Список литературы

1. Асадов С.А. Формирование дуоденальной культи при резекции желудка по поводу «трудных» язв двенадцатиперстной кишки / С.А. Асадов, Я.С. Салехов, Э.Э. Алиев // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 78–81.
2. Григорян Р.А. Релапаротомия в хирургии желудка и двенадцатиперстной кишки / Р.А. Григорян. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 400 с.
3. Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит (диагностика и лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 26 с.
4. Михайлов А.П. Сочетанные постгастрорезекционные синдромы (диагностика, лечение и профилактика): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000. – 40 с.

5. Никитин Н.А. Недостаточность швов дуоденальной культи в ургентной хирургии язвенной болезни / Н.А. Никитин. – Киров: Б. и., 2002. – 215 с.

6. Синенченко Г.И. Способ укрытия «трудной» культи двенадцатиперстной кишки при резекции желудка / Г.И. Синенченко, М.И. Долгоруков, А.П. Михайлов, В.И. Кулагин, А.В. Пичуев, В.Н. Адаменко // Хирургия. – 2005. – № 11. – С. 37–41.

7. Budisin N. Early complications following total gastrectomy for gastric cancer / N. Budisin, E. Budisin, A. Golubovic // J. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 77, N 1. – P. 35–41.

8. Kim K.W. Postoperative anatomic and pathologic findings at CT following gastrectomy / K.W. Kim, B.I. Choi, J.K. Han, T.K. Kim, A.Y. Kim, H.J. Lee, Y.H. Kim, J. Choi, K.H. Do, H.C. Kim, M.W. Lee // Radiographics. – 2002. – Vol. 22, N 3. – P. 323–336.

Summary

Features of a clinical pattern and diagnostics of an incompetence of sutures in gastroduodenal anastomosis and a duodenal stump after a partial gastrectomy at 45 patients are investigated. In dependences on an expressiveness of symptoms of a peritonitis, complication showed the acute or erased clinical forms. The diagnosis of the acute form of an incompetence of sutures was positioned on the establishment of physical examination. Recognition of the erased form of complication demanded application of complex instrumental investigation. The most informative methods of diagnostics were the computer tomography of abdomen and a diagnostic laparoscopy.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЩАДЯЩЕЙ МАСТЭКТОМИИ

Р.Т. Склярченко, Г.А. Братусь, Ю.Н. Кучин

Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов

Ростовский областной онкологический диспансер

Среди многих проблем, связанных со здоровьем женского населения, одно из главных мест занимает рак молочной железы.

До недавнего времени радикальное лечение этого заболевания было связано с выполнением калечащих операций, приводящих не только к чисто физической и моральной ущербности, но и к глубоким психологическим расстройствам, тормозящим процессы адаптации и ресоциализации [2].

Включение в схему лечения функционально-щадящих операций обеспечило сохранность функции плечевого пояса и возможность уменьшения в последующем косметического дефекта, однако многие вопросы, связанные с выживаемостью, вероятностью рецидива болезни и возможностью прогнозирования исходов требуют дальнейшего изучения.

Цель работы – изучить факторы, влияющие на результаты лечения и длительность выживания и дать им прогностическую оценку.

Материал и методы исследования. Работа основана на анализе результатов радикального лечения рака молочной железы I-IIIa стадий у 478 женщин трудоспособного возраста – средний возраст больных $47,8 \pm 4,7$ лет. Судьба всех пациенток прослежена в течение 5 лет жизни после первичного лечения или до смерти больной в этот период.

На момент включения в исследование все 478 женщин закончили первичное лечение и находились под наблюдением онкодиспансера. В последующие годы проведение курсов химиотерапии или иссечение лимфоузлов и местного рецидива были связаны с возвратом болезни. Основу лечения у всех наблюдаемых составила функционально-щадящая мастэктомия по Пейти-Диссону (95,4%) или Маддену (4,6%). Адъювантное лечение включало проведение лучевой терапии и курсов полихимиотерапии по разным схемам. С учетом различных вариантов проведения лучевой и химиотерапии все больные были разделены на три, сопоставимые по числу больных группы:

I – операция + лучевая терапия – 189 наблюдений;

II – операция с последующей лучевой и химиотерапией – 151 наблюдение;

III – операция с лучевой и химиотерапией до и после операции – 138 наблюдений.

Время наступления неблагоприятных признаков возврата болезни отсчитывали от времени операции. Под местным рецидивом опухоли понимали ограниченные узлы или язвы, возникающие в коже и других тканях грудной стенки в области послеоперационного рубца. Регионарными называли рецидивы, если они локализовались в над- и подключичных лимфатических узлах.

Статистическая обработка полученных данных выполнена общепринятыми методами вариационной статистики [3]. Достоверность различных показателей определялась с использованием t-критерия Стьюдента. Оценки связей между показателями делали по величине Хи-квадрат (χ^2) с вероятностью по Пирсону и с оценкой ML – максимального правдоподобия, а также мерами согласованности для качественных и балловых представлений признаков (ц – коэффициент).

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая оценка результатов лечения проведена с учетом степени функциональных нарушений верхней конечности, возникновения любого возврата болезни, выживаемости без признаков рецидива и общей выживаемости.

Наиболее частым осложнением радикального лечения была вторичная лимфодема. При первичном осмотре только 5,4% больных не имели отека, у 52,7% отек не превышал I степени. Выраженные степени отека имели 41,9% женщин. К концу наблюдения выраженные нарушения лимфооттока сохранились у 29,6% женщин, из них у 59 течение осложнилось рецидивирующими рожистыми воспалениями, что и привело к усилению лимфостаза.

Полученные данные существенно не отличаются от среднестатистических цифр частоты послеоперационного лимфостаза что, возможно, является результатом подмышечной лимфаденэктомии и лучевой терапии, которые выполнены всем нашим больным, и в меньшей степени зависит от вида операции.

Ограничение движений в плечевом суставе при первичном осмотре отмечено у 50,6% пациенток, из них у 46,2% – II и III степени. К концу наблюдения умеренную тугоподвижность I степени в суставе имели 28,5%, значительные ограничения сохранились (или явились результатом усиления) у 22,2%.

За 5 лет наблюдения отмечено 172 (36%) случая рецидива болезни: местного, регионарного или отдаленного метастазирования. Большинство случаев (82,5%) местного рецидива и практически все случаи регионарного приходятся на первые два года после лечения. Отдаленные рецидивы болезни, в том числе генерализация процесса при большей частоте в первые два года (63% из 100), имели место и на третьем (14,5%) и четвертом (10,5%) году наблюдения. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов были кости, легкие, печень.

Исходя из задач исследования, проведен анализ случаев возврата болезни в зависимости от биологических факторов – возраста, размера опухоли, исходного состояния лимфатических узлов и стадии болезни.

Частота местного рецидива в 6 раз, а регионарного и отдаленного метастазирования в 1,2–1,6 раза у молодых женщин выше аналогичных показателей в возрасте 50–54 лет. Наибольший процент возврата болезни отмечен в группе больных в возрасте до 39 лет, где рецидив наступил у каждой второй женщины.

Анализ частоты возврата болезни с учетом размера опухоли и состояния лимфатических узлов показал, что у женщин с исходно негативными лимфоузлами нет существенной разницы в частоте местного, регионарного и отдаленного метастазирования при размерах опухоли до 1 см и опухолях от 1 до 2 см. С увеличением размера опухоли частота различных вариантов метастазирования увеличивается, составляя в целом при опухолях до 5 см 29% против 25,4% при опухолях до 1 см.

Исходное поражение лимфатических узлов дало статистически достоверное увеличение случаев возврата болезни в виде местного и регионарного рецидивирования и отдаленных метастазов при размерах опухоли более 1 см, особенно значительное при больших опухолях.

Эта же зависимость прослеживается в возникновении рецидива болезни от стадии рака. Из 365 больных, леченных при I-IIa стадиях, рецидив заболевания наступил у 29,9% пациентов при 70,1% пятилетнего безрецидивного периода. Остальные случаи возврата болезни приходятся на IIb и IIIa стадии и составляют 55,8% общего числа пациентов, леченных при этих стадиях.

При сравнении частоты рецидивирования в зависимости от вида проведенного лечения наибольшее число случаев возврата болезни (40,7% в группе) получено у женщин, которым выполнена радикально-щадящая операция в комбинации с лучевым лечением. Лучшие результаты получены после комплексной терапии – 31,9% возврата болезни при проведении лучевой- и химиотерапии до и после операции и чуть

больше (33,8%) – в группе, где адьювантная терапия проведена только после операции.

К концу 5-летнего периода наблюдения живы без рецидива 306 пациенток (64,0%). Проведенный анализ биологических факторов (табл. 1) позволил выделить прогностически благоприятную в плане безрецидивной 5-летней выживаемости группу: это женщины в возрасте старше 40 лет, с исходно «негативными» лимфоузлами и опухолью до 2 см (I и IIa стадий), получившими комплексную терапию с лучевой и химиотерапией до и после операции. Разрабатываемые программы социальной реинтеграции должны быть ориентированы, прежде всего, на этих больных.

Таблица 1

Показатели безрецидивной 5-летней выживаемости (в% к числу больных в группе) с учетом биологических факторов

Факторы	% выживаемости
Возраст:	
до 39 лет (n = 29)	38,0
40–49 лет (n = 242)	63,2
50–54 года (n = 207)	68,6
Размер опухоли:	
до 1 см (n = 90)	73,3
до 2 см (n = 175)	67,4
до 5 см (n = 213)	57,3
Состояние регионарных лимфоузлов:	
«негативные» (n = 253)	73,1
«позитивные» (n = 225)	53,8
Стадия рака:	
I (n = 211)	73,0
IIa (n = 154)	66,2
IIb (n = 64)	62,5
IIIa (n = 49)	20,1

Итоговые показатели общей и безрецидивной выживаемости по результатам динамического наблюдения представлены на рис. 1. Всего за период наблюдения умерли 49 женщин (10,3%). Общая 5-летняя выживаемость, таким образом, составила 89,7%, что несколько выше показателей, сообщаемых другими авторами – в наше исследование, исходя из его задач, не включены заведомо нерадикально леченные больные (отказ от радикальной программы, лечение при IIIb и IV стадиях и др.), умершие в период первичного лечения.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость ниже – 5 лет без рецидива живут 64% наблюдаемых нами больных. Стабильность полученных результатов за годы наблюдения и сопоставимость их с данными длительной выживаемости, приводимыми другими авторами [1] позволяют

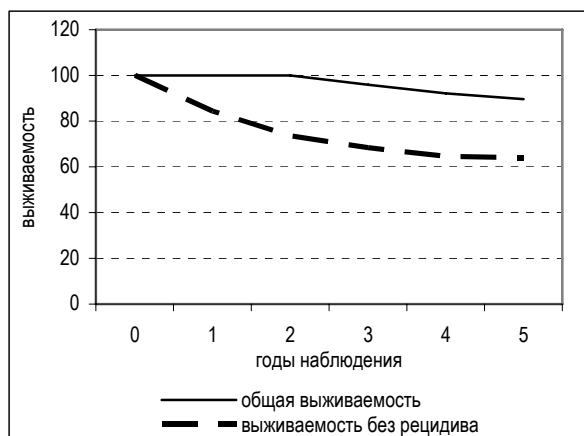


Рис. 1. Общая выживаемость и выживаемость без рецидива

считать, что по крайней мере у 2/3 женщин после радикального лечения I-IIIa стадий рака есть шансы на долгую жизнь и возвращение в общество.

Выводы

1. Наиболее частыми осложнениями радикального лечения рака молочной железы с выполнением функционально-щадящей мастэктомии являются вторичная лимфодема и контрактура в плечевом суставе. В отдаленном периоде выраженные нарушения лимфооттока сохраняются у 29,6% больных, значительные ограничения движений в плечевом суставе — у 22,2%.

2. Пятилетняя выживаемость больных раком молочной железы I-IIIa стадий после радикального лечения с применением функционально-щадящих операций составляет 89,7%.

3. Выполнение функционально-щадящей мастэктомии в комбинации с лучевым лечени-

ем рака молочной железы I-IIIa стадий обеспечивает безрецидивный период в течение не менее 5 лет у 59,3% больных. Комплексная терапия с лучевой- и химиотерапией до и после операции увеличивает этот показатель до 68,1%.

4. Неблагоприятными для безрецидивной выживаемости факторами являются молодой возраст больных, большие размеры опухоли, исходное поражение лимфоузлов.

Список литературы

1. Бреннер Г. Выживаемость онкологических больных, достигнутая к концу 20 века: повременной анализ // Международный Медицинский Журнал. — 2003. — Т. 6. — № 1. — С. 59–64.
2. Демидов В.П., Островцев Л.Д., Джубалиева С.К. и др. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы // Маммология. — 1998. — № 1. — С. 37–51.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 294 с.

Summary

The remote results of breast cancer treatment of 478 women in the age up to 54 years finished primary treatment are analyzed. All the women underwent functionally — sparing mastectomy (Patey's operation) in a combination with radiotherapy or as part of complex therapy.

At an estimation of results a degree of functional infringements, complications of treatment, event-free survival, time of return of disease, general survival rate are taken into account. All cases of early death, before the ending of primary treatment in research are not included.

Dependence of the return of disease from biological and social-demographic factors has been retraced. Event-free survival within 5 years has made 64%, the general survival rate — 89,7%.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ НИЗКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С СОХРАНЕНИЕМ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА

Э.Э. Топузов, З.А. Меджидов, А.Г. Данилов, Д.Б. Атаев

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

В связи с развитием хирургической техники и анестезиологического пособия общепринятые операции при лечении рака прямой кишки, такие как операция Гартмана или брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, уступают приоритет сфинктерсохраняющим операциям на прямой кишке, что, естественно, улучшает качество жизни больных [2, 3, 5, 8, 9].

В последние годы ряд хирургов выполняет сфинктерсохраняющие операции при низких локализациях опухолей [4]. Непосредственные результаты после этих операций хорошие. В то

же время количество рецидивов рака после таких операций достигает 30% [1, 6, 7, 10]. Поэтому проблема выработки показаний и формулирования условий выполнения сфинктерсохраняющих операций становится актуальной.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки путем разработки показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций с учетом особенностей патологического процесса и современных технических возможностей проведения операций.

Материалы и методы исследования. В клинике хирургических болезней № 1 с курсом детской хирургии (зав. проф. Э.Г. Топузов) СПбГМА им. И.И. Мечникова за период с 1997 по 2005 годы оперировано 260 больных раком прямой кишки различной локализации. Из них 105 (40%) больным была выполнена сфинктеросохраняющая операция. Из них мужчин было 52 (49%), женщин – 53 (51%). Средний возраст больных составил 64 ± 1 года. В зависимости от расположения опухоли в прямой кишке (расстояние от аноректальной линии), больные разделились следующим образом: у 1 (1%) больной выявлен малигнизированный полип анального канала. У 19 (18%) больных опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе, у 32 (30,5%) больных – в среднеампулярном, у 31 (29,5%) – в вышеампулярном отделе прямой кишки, а у 22 (21%) – в ректосигмоидном отделе толстой кишки. У 90% (94) больных выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Сфинктеросохраняющие операции у 68 (65%) больных выполнены в III стадии; у 18 (17%) – во II; у 19 (18%) больных – в I.

Внутрибрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза ручным способом выполнена у 39 (37%), внутрибрюшная резекция прямой кишки с применением сшивающего аппарата – у 21 (20%); брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением ободочной кишки – у 37 (35%), брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением проксимального отрезка прямой кишки – у 5 (5%), трансанальное иссечение опухоли прямой кишки – у 3 (3%).

Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением выполнялась по разработанной нами методике. Основные отличия между традиционной и разработанной нами методикой брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением заключались в следующем:

1. При традиционной методике мобилизованную прямую и сигмовидную кишки вместе с опухолью проводят через узкий анальный канал с сохранением наружного сфинктера. При этом повышается давление в венах и лимфатических протоках кишки, что способствует обсеменению брюшной полости опухолевыми клетками. В разработанной нами методике мобилизованная кишка выше опухоли прошивается аппаратом и пересекается. Таким образом, через анальный канал первоначально удаляется только прямая кишка с опухолью, то есть значительно меньший объем тканей. Это уменьшает возможность распространения опухолевых клеток. Затем низводится сигмовидная кишка.

2. При традиционной методике есть опасность повреждения краевого сосуда низводимой сигмовидной кишки в момент ее мобилизации в малом тазу. Такая же реальная опасность пов-

реждения краевого сосуда возникает при проведении большого объема тканей, включая сигмовидную и прямую кишку с опухолью, через узкий анальный канал. В нашей методике низведение сигмовидной кишки проводят после удаления препарата. При этом низведение кишки выполняется свободно, без риска повредить краевого сосуда в момент проведения через анальный канал.

3. При традиционной методике с целью создания контрапертуры выполняют рассечение тканей по задней полуокружности анального канала с пересечением прямокишечно-копчиковой связки. Рассечение прямокишечно-копчиковой связки ведет к травматизации связочного аппарата прямой кишки. Вследствие этого ухудшается функция сфинктера. По нашей методике контрапертура не выполняется. Тем самым предотвращается повреждение связочного аппарата и ослабление функции наружного сфинктера.

Для тучных больных, а также у больных с короткой брыжейкой ободочной кишки или короткой сигмовидной кишкой, особенно при мезосигмоидите и рубцовых изменениях брыжейки ободочной кишки, нами разработана и применена брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением проксимального отрезка прямой кишки. Этапы этой операции такие же, как при брюшно-анальной резекции с низведением сигмовидной кишки по разработанной нами методике. Основными отличиями являются сохранение верхнепрямкишечной артерии и низведение уже подготовленной прямой кишки. В данном случае параректальная клетчатка удаляется в максимальном объеме. Эту операцию выполнили у 5 больных, осложнений не было.

У больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не позволяющими выполнить адекватную операцию на прямой кишке, при опухоли размером до 3 см (малигнизированный полип или минимальный рак) и локализации до 10 см от аноректальной линии, в качестве альтернативы выполнено трансанальное иссечение опухоли у 3 больных в пределах здоровых тканей, отступая от опухоли 0,5 см. Применение ранорасширителя М.И. Прудкова освобождает ассистента от постоянного контроля над установкой инструментов в прямой кишке.

Результаты исследования и их обсуждение. Послеоперационные осложнения после всех сфинктеросохраняющих операции составили 15%.

Летальность во всей группе сфинктеросохраняющих операций составила 4%. Из четырех больных двое умерли от сердечной недостаточности, один от обострения хронической язвы желудка, осложненной кровотечением и один

от интоксикации, обусловленной фибринозным перитонитом.

Отдаленные результаты прослежены у 80% (84) больных. Трехлетняя выживаемость составила 85%, пятилетняя выживаемость – 64%. В отдаленном периоде после брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением у двух больных через два месяца развилась стриктура, которая устранена бужированием; у одного пациента через 7 месяцев возник острый парапроктит.

У 29 (78%) больных достигнуты хорошие отдаленные функциональные результаты; у 6 (16%) – удовлетворительные; у 2 (6%) – неудовлетворительные, что мы связываем с недостаточной тренировкой сфинктера у больных старческого возраста. Местных рецидивов рака после сфинктерсохраняющих операций мы не наблюдали.

На основании данных литературы и собственных исследований были выработаны показания и условия для выполнения различных видов сфинктерсохраняющих операций, удовлетворяющие общехирургическим и онкологическим принципам.

1. При локализации опухоли выше 7 см от аноректальной линии выполнялась внутрибрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза ручным способом или с помощью сшивающего аппарата.

2. При локализации опухоли на 6–7 см от аноректальной линии выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной.

3. При экзофитных опухолях на расстоянии 5–6 см от аноректальной линии имеется возможность выполнения брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением проксимального отрезка прямой кишки по разработанной нами методике.

4. Если сигмовидная кишка достает до середины противоположной паховой связки, то это дает основание считать ее длину достаточной для формирования анастомоза или низведения.

5. Обязательным условием для сфинктерсохраняющей операции является хорошее кровоснабжение культи кишок для формирования анастомоза или проксимального отрезка толстой кишки при низведении.

6. При локализации опухоли (малигнизированного полипа или минимального рака) на расстоянии до 10 см от аноректальной линии, размером до 3,0 см, у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не позволяющими выполнить внутрибрюшную или брюшно-анальную резекцию прямой кишки, допустимо выполнять "минимальные" вмешательства в виде трансанального иссечения опухоли.

Противопоказания к выполнению сфинктерсохраняющих операций:

1. Рак прямой кишки, осложненный перифокальным воспалением, с образованием абсцессов и свищей.

2. Эндофитные опухоли на расстоянии менее 6–7 см от аноректальной линии.

3. Распространение опухолевого процесса на стенки таза.

4. Повреждение стенки прямой или сигмовидной кишок во время операции, хотя бы незначительное и даже быстро ликвидированное.

Благодаря строгому соблюдению разработанных нами показаний и условий для выполнения сфинктерсохраняющих операций на прямой кишке, а также применению оригинальной модификации брюшно-анальной резекции с низведением, частота послеоперационных осложнений снизилась и составила 15%.

Прослеженные отдаленные результаты, основанные на достигнутом уровне выживаемости, длительности безрецидивного периода и хороших функциональных результатах, позволяют рекомендовать разработанные методы сфинктерсохраняющих операций при лечении рака прямой кишки к широкому применению.

Выводы

1. При расположении опухоли на расстоянии 6–7 см от аноректальной линии целесообразно выполнение брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением, что позволяет значительно уменьшить частоту рецидивов рака.

2. Локализация опухоли выше 7 см от аноректальной линии дает возможность выполнить внутрибрюшную резекцию прямой кишки с формированием колоректального анастомоза ручным способом или с помощью сшивающего аппарата. При этом послеоперационные осложнения составили 8%, летальность – 2%.

3. При выборе операции по поводу рака прямой кишки возникают трудности у тучных больных, а также у людей с короткой рубцово-измененной брыжейкой ободочной кишки. При этих условиях, при экзофитных опухолях на расстоянии 5–6 см от аноректальной линии, целесообразно выполнить брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением проксимального отрезка прямой кишки по разработанной нами методике.

4. При локализации опухоли (малигнизированного полипа) на расстоянии до 10 см от аноректальной линии, размером до 3,0 см, тяжелых сопутствующих заболеваний, не позволяющих выполнить внутрибрюшную резекцию или брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением, можно выполнить трансанальное иссечение опухоли с использованием "мини-ассистента".

Список литературы

1. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И., Ткачев С.И. Сравнительный анализ хирургического

и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты рандомизированного исследования) // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – № 2. – С. 105–113.

2. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И., Башеев В.Х. и др. Лечение рака прямой кишки: проблемы и перспективы // Материалы I съезда онкологов стран СНГ (Москва, 1996). – М., 1996. – С. 348.

3. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Низкие передние (чрезбрюшные) резекции прямой кишки // Хирургия. – 1996. – № 2. – С. 42–44.

4. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. – М.: ООО "Дедалус", 2005. – 256 с.

5. Янушкевич В.Ю., Янушкевич С.В. Сфинктеросохраняющие операции при раке прямой кишки // Акт. пробл. колопроктологии: Тезисы докладов. – Иркутск, 1999. – С. 170–171.

6. Cavina E., Seccia M., Chiarugi M. Total anorectal reconstruction supported by electrostimulation gracilis neosphincter. Recent. Results // Cancer Res. – 1998. – Vol. 146. – P. 104–113.

7. Huguier M. Houry S. Treatment of local recurrence of rectal cancer // Am. J. Surg. – 1998. – Vol. 175. – № 4. – P. 288–292.

8. Jessup J.M., Loda M., Bleday R. Clinical and molecular prognostic factors in sphincter-preserving surgery for rectal cancer // Semin. Radiat. Oncol. – 1998. – Vol. 8, № 1. – P. 54–69.

9. Kasperk R., Schumpelick V. Sphincter-preserving techniques: from anterior resection to coloanal anastomosis // Langenbecks Arch. Surg. – 1998. – Vol. 383. – № 6. – P. 397–401.

10. Rullier E., Laurent C., Carles J., Saric J., Michel P., Parneix M. Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84. – № 4. – P. 525–528.

Summary

Surgical treatment of early forms of a cancer of a rectum of low localization with conservation of the sphincter apparatus. I.I. Topuzov, Z.A. Medzhidov, A.G. Danilov, D.B. Ataev.

105 (40%) patients from 260 have been made sphincterconservation operations at a cancer of a rectum of low localization. Use of own updating of operations, and also keeping of indications and conditions of their performance was accompanied by a lethality of 4%, frequency of postoperative complications of 15%, five years' survival rate of 64%.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА ПРИ ОСТРЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ ЦИКЛОФОСФАНОМ

С.И. Глушков, В.А. Кашуро, А.И. Карпищенко,
Т.М. Новикова, Т.И. Глушкова*, Л.В. Минаева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
Институт токсикологии МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

Широко используемый в онкологической практике циклофосфан (ЦФ) обладает не только высокой противоопухолевой активностью, но и выраженными побочными эффектами, связанными с цитотоксическим поражением тканей печени. В основе этих патологических изменений лежит метаболическая активация ЦФ микросомальными монооксигеназами, осуществляемая преимущественно в гепатоцитах, что приводит к повышенной выработке активных форм кислорода и свободнорадикальных промежуточных продуктов, оказывающих повреждающее действие на различные структуры клетки. Известно, что активация свободнорадикальных процессов и последующее истощение системы антиперекисной защиты могут лежать в основе гепатотоксического действия и других токсикантов (парацетамола, дихлорэтана, четыреххлористого углерода) [5, 7]. Все это указывает на необходимость совершенствования подходов к профилактике и лечению токсического поражения тканей печени, а несомненный интерес представляет использование препаратов, действие которых направлено на поддержа-

ние состояния естественной системы цитопротекции – системы глутатиона [1].

Целью исследования явилось изучение влияния антиоксидантного препарата мексидола на состояние системы глутатиона и интенсивность процессов перекисного окисления липидов в тканях печени животных, отравленных циклофосфаном.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г из питомника Рапполово АМН РФ. Острое отравление ЦФ в дозе LD₅₀ (200 мг/кг массы животного) осуществляли путем внутрибрюшинного введения 2% водного раствора препарата. Для коррекции токсического действия ЦФ через 30 мин после введения токсиканта животным внутрибрюшинно однократно вводили мексидол в виде 1% водного раствора в дозе 50 мг/кг массы. Животным контрольной группы и отравленным крысам группы сравнения по такой же методике внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (0,5 мл/100 г массы). Количество животных в каждой группе составляло

10 особей. Спустя 12 и 24 ч после введения токсиканта животные были декапитированы. Извлеченную печень отмывали холодным физиологическим раствором от крови в течение 35–50 с после декапитации и замораживали в жидком азоте, в котором они хранились до момента исследования.

В гомогенатах тканей печени, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере с рН 7,4, проводили определение концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ), малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Общую активность глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) определяли в цитозольной фракции, полученной методом дифференциального центрифугирования.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Microsoft Excel» с использованием *t* критерия Стьюдента для двух несвязанных величин.

Результаты исследования и их обсуждение. Цитотоксические эффекты действия ЦФ отчетливо проявлялись в виде существенных нарушений состояния системы глутатиона в тканях печени отравленных животных: снижения содержания восстановленного глутатиона; уменьшения концентрации сульфгидриль-

ных групп тканевых белков; угнетения активности ферментов, принимающих участие в восстановлении глутатиона из окисленной формы (глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); снижения активности антиоксидантных энзимов (глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и каталазы); срыва конъюгирующей функции системы глутатиона в результате снижения содержания ВГ и уменьшения активности глутатион-S-трансферазы.

После использования мексидола в тканях печени отравленных животных практически отсутствовали такие патологические изменения, как снижение концентрации СГ и угнетение активности Г-6-Ф-ДГ, ГП, ГТ, каталазы, кроме того, следует отметить, что и степень снижения уровня ВГ была более умеренной.

Так, в тканях печени отравленных крыс, не получавших фармакологической коррекции, уровень ВГ уже через 12 ч снижался в 2,39 раза ($p < 0,05$) ниже показателей интактного контроля. Введение мексидола приводило к тому, что снижение содержания восстановленной формы глутатиона в тканях печени отравленных животных отмечалось в более поздние сроки исследования. Соответственно, через 12 ч после введения токсиканта в тканях печени крыс, получавших мексидол, его концентрация в 1,74 раза достоверно ($p < 0,05$) превышала показатели не леченных животных (табл. 1).

Таблица 1

Влияние мексидола на концентрации восстановленного глутатиона, сульфгидрильных групп белков и продуктов ПОЛ в тканях печени белых беспородных крыс при остром отравлении циклофосфаном

Группа исследования			Показатель			
			ВГ, ммоль/г ткани	СГ, мкмоль/г ткани	МДА, нмоль/г ткани	ДК, нмоль/г ткани
Контроль			10,8 ± 0,7	14,8 ± 0,7	175,5 ± 18,8	51,1 ± 5,9
ЦФ, 200 мг/кг	Без коррекции	12 ч	4,5 ± 0,5*	11,6 ± 0,7*	259,9 ± 12,6*	86,1 ± 11,5
		24 ч	4,7 ± 0,5*	10,6 ± 0,7*	380,6 ± 15,9*	80,3 ± 5,7
	Мексидол	12 ч	7,8 ± 0,2* [#]	15,6 ± 0,6 [#]	295,3 ± 20,6*	60,0 ± 2,5 [#]
		24 ч	5,5 ± 0,2*	14,7 ± 0,7 [#]	294,8 ± 20,8* [#]	49,1 ± 3,4 [#]

* Достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

[#] Достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой отравленных животных без коррекции.

Поддержание более высокого уровня ВГ в тканях печени отравленных животных на фоне введения мексидола закономерно приводило и к нормализации показателей тиол-дисульфидного равновесия, играющего особую роль в регуляции активности ферментов энергетического и пластического обменов [4]. Если у отравленных животных, не получавших фармакологической коррекции, содержание СГ в тканях печени прогрессивно снижалось с максимумом через 24 ч на 28,8% ($p < 0,05$) ниже контрольных зна-

чений, то после введения мексидола показатели тиол-дисульфидного равновесия в течение всего периода исследования не отличались от нормы (табл. 1). Соответственно, концентрация СГ в печени животных данной группы на 34,1% через 12 ч и на 38,3% через 24 ч достоверно ($p < 0,05$) превышала уровни групп не леченных крыс.

Изучаемый препарат оказывал положительное влияние на активность ферментов восстановления глутатиона из окисленной формы

Таблица 2

Влияние мексидола на активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и глутатионредуктазы в тканях печени крыс при остром отравлении циклофосфаном

Группа исследования			Показатель	
			Г-6-Ф-ДГ, мкмоль/ (мин·г белка)	ГР, мкмоль/ (мин·г белка)
Контроль			147,3 ± 23,5	347,9 ± 35,8
ЦФ, 200 мг/кг	Без коррекции	12 ч	131,2 ± 22,3	481,1 ± 38,3*
		24 ч	99,0 ± 8,9*	350,5 ± 35,9
	Мексидол	12 ч	165,9 ± 11,2	283,6 ± 26,0 [#]
		24 ч	110,3 ± 12,3	365,8 ± 39,4

* Достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

[#] Достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой отравленных животных без коррекции.

– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы (табл. 2).

Острая интоксикация ЦФ сопровождалась тенденцией к снижению глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной активности в тканях печени животных на 24,5% ($p < 0,05$) через 24 ч после введения токсиканта, а применение мексидола позволило полностью ее исключить.

Более сложная динамика была выявлена при исследовании глутатионредуктазной активности. В тканях печени отравленных животных, не получавших лечения, через 12 ч после введения токсиканта отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение активности ГР на 38,3%, а в группе крыс, получавших мексидол, напротив, в ранние сроки отмечалось первичное снижение, а затем существенный рост активности фермента.

Первоначальное повышение глутатионредуктазной активности в условиях острых отравлений циклофосфаном, вероятно, является следствием индуцирующего действия повышенной концентрации окисленного глутатиона и снятием ингибирующего влияния ВГ, концентрация которого существенно снижалась [6, 8]. Дальнейшее снижение активности фермента

связано с его алкилированием метаболитами ЦФ или повреждением свободными радикалами [2]. Отмена первоначального индуцирующего влияния острой интоксикации ЦФ на активность ГР и последующего действия токсиканта на активность фермента после введения животным мексидола, по-видимому, указывает на то, что препарат обладает не только антиоксидантными свойствами, но и нормализует соотношения концентраций восстановленной/окисленной форм глутатиона и SH/SS-групп тканевых белков.

Действительно, свойства мексидола не ограничиваются только способностью выступать в качестве водорастворимого низкомолекулярного антиоксиданта, так как он оказывал индуцирующее влияние и на активность ферментов антиперекисной системы – глутатионпероксидазу и каталазу (табл. 3). Если в тканях печени отравленных животных, не получавших мексидол, отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение активности ГП на 35,7% уже через 12 ч после введения ЦФ, то в группе леченных крыс в течение всего периода исследования активность фермента не отличалась от контрольных показателей и была через 12 ч – в 1,47 раза, а через

Таблица 3

Влияние мексидола на активность глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и каталазы в тканях печени белых беспородных крыс при остром отравлении циклофосфаном

Группа исследования			Показатель		
			ГП, ммоль/ (мин·г белка)	Каталаза, мкмоль/ (мин·г белка)	ГТ, мкмоль/ (мин·г белка)
Контроль			23,6 ± 2,3	947,4 ± 88,5	418,2 ± 16,4
ЦФ, 200 мг/кг	Без коррекции	12 ч	15,2 ± 1,2*	665,7 ± 60,4*	314,3 ± 30,4*
		24 ч	17,9 ± 1,3*	659,4 ± 60,6*	346,8 ± 17,2*
	Мексидол	12 ч	22,3 ± 1,7 [#]	948,9 ± 67,2 [#]	544,5 ± 41,8 [#]
		24 ч	22,5 ± 1,9 [#]	1072,2 ± 73,8 [#]	585,5 ± 89,8 [#]

* Достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

[#] Достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой отравленных животных без коррекции.

24 ч – в 1,26 раза, соответственно, достоверно ($p < 0,05$) выше значений группы нелеченных.

Кроме того, в тканях печени отравленных ЦФ животных имело место и выраженное снижение активности каталазы с максимумом через 24 ч на 30,4% ($p < 0,05$) ниже значений контроля. Этот показатель у отравленных животных, получавших мексидол, напротив, возрастал и в 1,63 раза достоверно ($p < 0,05$) превышал значения предыдущей группы.

Таким образом, повышая активность ферментов антиперекисной защиты, мексидол препятствовал реализации более глубокого повреждения тканей реакционно-способными продуктами метаболизма циклофосфана и активными формами кислорода.

Проведенное исследование позволило установить наличие детоксицирующих свойств у мексидола, оказывающего индуцирующее влияние на фермент глутатионовой конъюгации – глутатион-S-трансферазу.

Так, в тканях печени отравленных циклофосфаном животных отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение активности ГТ на 24,8% уже через 12 ч. После введения мексидола отравленным крысам активность фермента, напротив, возрастала и в эти сроки превышала показатели не леченных особей в 1,73 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, повышая активность фермента глутатионовой конъюгации, мексидол в дополнение к антиоксидантным и цитопротекторным проявляет и детоксицирующие свойства.

Подтверждением антиоксидантной активности мексидола явилось умеренное положительное действие на динамику изменений концентрации продуктов ПОЛ в тканях печени отравленных животных. У животных, получавших препарат, по сравнению с не лечеными крысами, повышение концентрации ДК было более умеренным, а к окончанию исследования их уровень снижался до показателей контроля, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже значений не леченных животных в 1,64 раза. Отмечалась и тенденция к меньшему накоплению МДА в печени отравленных крыс, получавших мексидол (на 29,1% ниже, чем у не леченных).

Существенно снижая выраженность и продолжительность активации процессов ПОЛ при действии гепатотоксического агента, мексидол может оказать стабилизирующее действие на состояние клеточных мембран гепатоцитов и, тем самым, повысить эффективность ряда мембранных функций этих клеток, в том числе предотвращая их гибель.

Заключение. Таким образом, цитопротекторные свойства мексидола в условиях отравления циклофосфаном реализуются в виде:

– повышения концентрации ВГ как за счет компенсации приходящейся на него антиоксидантной нагрузки, так и за счет активизации процессов его окислительно-восстановительных превращений;

– индуцирующего влияния на ферменты, принимающие участие в восстановлении глутатиона из окисленной формы – глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;

– восстановления тиол-дисульфидного равновесия в клетке и повышения активности тиол-зависимых ферментов;

– повышения активности ферментов антиперекисной защиты – глутатионпероксидазы, каталазы,

– снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов;

– индуцирующего влияния на фермент детоксикации – глутатион-S-трансферазу.

Список литературы

1. Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях циклофосфаном // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С. 25–30.
2. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 209 с.
3. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи совр. биол. – 1993. – Т. 113, вып. 1. – С. 107–122.
4. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // Вопр. мед. химии. – 1988. – № 6. – С. 2–11.
5. Boyd N. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: role of metabolic activation // CRC Crit. Rev. Toxicol. – 1980. – Vol. 7, N. 2. – P. 103–176.
6. Chung P.M., Cappel R.E., Gilbert H.F. Inhibition of glutathione disulfide reductase by glutathione // Arch. Biochem. Biophys. – 1991. – Vol. 282, N. 1. – P. 48–53.
7. Davies K.J. A. Protein damage and degradation by oxygen radicals. 1. General aspects // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262, N. 17. – P. 9865–9901.
8. Reed D.J. Regulation of reductive processes by glutathione // Biochem. Pharmacol. – 1986. – Vol. 35, N. 1. – P. 7–13.

Summary

The article deals with experimental founding describing the condition of the hepatic tissue of white outbred rats at acute intoxications with cyclophosphan at the dosage of 200 mcg/kg. The natural cytoprotective system is known to be affected due to the acute intoxications with hepatotropic agent, the possibility of mекsидол application to correct these disturbances is depicted in the article. Besides the mechanism of the cytoprotective activity of the medication is discussed.

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭПИФИЗА И МЕЛАТОНИНА

Л.С. Козина

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербург

Широкий спектр фармакологической активности регуляторных пептидов связан с их влиянием на ряд наиболее общих механизмов, лежащих в основе разнообразных патологических процессов [1, 6, 9]. К числу таких механизмов в настоящее время относят состояние окислительного стресса или дисбаланс между интенсивностью процессов образования свободных радикалов и перекисей, способностью системы антиоксидантной защиты клеток и органов обезвреживать избыточно образующиеся активные формы кислорода (АФК), а также возможностью репарации окислительных повреждений [2]. Результатом такого дисбаланса является усиление процессов ПОЛ, пероксидации белков, окислительных повреждений ДНК. В этой связи способность большинства изученных пептидных биорегуляторов оказывать нормализующее влияние на свободнорадикальные процессы является важной составляющей спектра их фармакологической активности.

Учитывая роль свободнорадикального окисления, в частности, ПОЛ в возрастной патологии и процессах старения, значительный интерес представляет исследование возможных механизмов антиокислительной активности пептидных биорегуляторов, а также выяснение связи присущих им антиоксидантных свойств с их влиянием на продолжительность жизни и старение. Экспериментальные исследования, выполненные на протяжении трех последних десятилетий выявили широкий спектр биологической активности эпиталамина – низкомолекулярного пептидного препарата эпифиза [1, 5, 6, 9]. Особый интерес представляют экспериментальные данные о влиянии препарата на свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной защиты, а также на процессы старения, продолжительность жизни и на развитие новообразований у животных. Установлено, что применение эпиталамина приводит к увеличению продолжительности жизни не только крыс, но также мышей, *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*. В опытах на линейных мышках при курсовом введении эпиталамина регистрировалось замедление возрастного снижения репродуктивной функции и иммунитета, уменьшение развития спонтанных и индуцированных различными агентами новообразований [7, 9]. Накопленные экспериментальные данные свидетельствовали о

том, что эффекты эпиталамина могут быть обусловлены нормализующим действием на процессы свободнорадикального окисления и систему антиоксидантной защиты, а посредством этого также на иммунитет и нервно-гуморальную регуляцию физиологических функций. В настоящее время принято считать, что механизм действия эпиталамина в значительной степени опосредован стимулирующим влиянием на синтез и секрецию мелатонина эпифизом. Согласно этим представлениям, усиление под действием эпиталамина функции шишковидной железы, в частности, увеличение секреции мелатонина и его уровня в крови может быть важным фактором, способствующим увеличению продолжительности жизни организма и повышению его устойчивости к ряду патологических процессов. В свою очередь, мелатонин обладает модулирующим влиянием на иммунные и некоторые обменные функции организма, что свидетельствует о важной роли пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза [1, 5, 6]. Кроме того, как было установлено в последнее десятилетие, мелатонин является одним из самых активных эндогенных антиоксидантов [10]. Антиоксидантные свойства мелатонина могут быть связаны с присутствием в его составе индольного кольца. Мелатонин, взаимодействуя с активными формами кислорода *in vitro*, отдает электрон этим электрофильным соединениям. Формирующийся в результате реакции индолильный катион в присутствии супероксидного радикала превращается в производное кинурамина. Эта точка зрения согласуется с мнением авторов, которые полагают, что антиоксидантный эффект мелатонина обусловлен не тем, что он способен связывать пероксильные радикалы, как считают Р. Рейтер и др. [10], а является результатом образования координатных связей (атомом азота индольного кольца) с ионами металлов. Что касается антиоксидантного действия эпиталамина *in vitro*, оно может быть связано с наличием пептидных групп и ароматических аминокислот. В то же время, полученные *in vivo* данные подтверждают предположение о различиях в механизмах их антиоксидантной активности, подтвержденное на основании опытов *in vitro*. Действительно, если под влиянием эпиталамина наблюдалось увеличение активности СОД и церулоплазмينا, то мелатонин вызывал снижение их активности. Возможно это связано

с тем, что мелатонин, в отличие от эпиталамина, проявлял в большей степени антирадикальную активность, то есть способность непосредственно связывать свободные радикалы кислорода, в частности, гидроксильный и пероксильный радикалы. В механизме же антиоксидантного действия эпиталамина основную роль, по видимому, играет его опосредованное индуцирующее влияние на ферментные системы антиоксидантной защиты [6, 7]. Это предположение объясняет также, почему антиоксидантная активность мелатонина проявлялась в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*, тогда как эпиталамин был более эффективен в опытах *in vivo*. К концу 90-х годов прошлого столетия благодаря исследованиям Р. Рейтера и его школы сформировалось четкое представление о мелатонине, как эффективном гормоне, обладающим геропротекторными свойствами и замедляющим развитие различных патологий, связанных с угнетением нейрональной активности. Кроме того, обнаружено наличие циркадианной зависимости между содержанием мелатонина в крови, уровнем сопряженного фосфорилирования и генерацией АФК в митохондриях и взаимосвязь между суточными изменениями генерации АФК в гипоталамусе и уровнем эпифизарного мелатонина [8]. Эти данные послужили основанием некоторым авторам рассматривать мелатонин в качестве циркадианного антиоксиданта, регулирующего различные процессы, связанные с образованием свободных радикалов [3, 4]. Исследования, выполненные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН и в Институте геронтологии АМН Украины, также показали высокую эффективность эпиталамина, как средства для профилактики проявлений ускоренного старения. Высокая эффективность эпиталамина как геропротектора была установлена в опытах, проведенных не только на плодовых мухах, но и на крысах, мышах и нематодах [2, 4]. Несмотря на высокую эффективность эпиталамина, возможности его клинического применения ограничены. Это связано, прежде всего, с дефицитом сырья для производства препарата. Вместе с тем, изучение биологических свойств коротких пептидов, синтезированных на основе их эндогенных аналогов, открывает широкие возможности для внедрения в клиническую практику новых синтетических пептидных препаратов. К таким синтетическим препаратам относятся тетрапептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly), сконструированный на основании аминокислотного анализа эпиталамина [5, 9].

В опытах на крысах линии ЛИО исследовали влияние эпиталона на процессы свободнорадикального окисления, ПОЛ и систему антиоксидантной защиты при старении. Результаты экспериментов показали, что наиболее интен-

сивное свободнорадикальное окисление с образованием АФК у старых крыс протекает в печени (таблица). Следует отметить, что уровень общей АОА в исследуемых тканях соответствовал интенсивности образования АФК: наибольший был в печени, а наименьший в сыворотке крови, что свидетельствовало о сопряженном характере зависимости этих показателей. Как видно из полученных результатов, эпиталон не оказывал значимого влияния на эти показатели в ткани головного мозга. В сыворотке крови и печени препарат также не действовал на уровень генерации АФК. В таблице приведены данные о влиянии эпиталона на пероксидацию липидов и белков в сыворотке крови, печени и головном мозге. Установлено, что эпиталон вызывал отчетливое подавление ПОЛ во всех исследуемых объектах. Менее выраженные сдвиги, по сравнению с теми, которые наблюдались под влиянием эпиталона в отношении процессов свободнорадикального окисления, отмечались при исследовании антиоксидантной системы.

Эпиталон не оказывал достоверного влияния на уровень общей АОА в исследуемых органах и крови. Вместе с тем, препарат воздействовал на ферментативное звено антиоксидантной системы в печени и головном мозге, не влияя на него в сыворотке крови. В печени эпиталон вызывал достоверное повышение активности ГП, а в головном мозге наблюдалось повышение активности СОД, которое коррелировало с повышенным образованием АФК, инициируемым прежде всего супероксидным радикалом.

Процессы старения организма и формирования возрастной патологии связаны с нарастанием молекулярных повреждений, вызываемых свободными радикалами, а также нарушением функции системы антиоксидантной защиты организма. При этом наблюдается дисбаланс показателей антиоксидантной и прооксидантной систем, определяющий интенсивность патологических процессов. Оксидативные реакции приводят к нарушению регуляции клеточного гомеостаза, что способствует развитию заболеваний или индуцирует процесс преждевременного старения [2]. В настоящее время накопилось достаточно сведений, позволяющих утверждать, что большинство пептидных биорегуляторов обладает антиоксидантным действием и тем самым стабилизирует состояние клеточных мембран. Кроме того, пептидные биорегуляторы оказывают влияние на многие ферментные системы организма. По аналогии с нейропептидами пептидные биорегуляторы можно назвать «модуляторами защитных гуморальных систем организма», или «модуляторами гомеостаза». Принимая во внимание широкий спектр физиологических эффектов пептидных биорегуляторов, можно предположить, что уменьшение их продукции приводит к наруше-

Таблица

Влияние эпиталона на показатели антиоксидантной и прооксидантной систем в сыворотке крови, головном мозге и печени старых (24 мес) крыс

Показатели	Контроль	Эпиталон
Сыворотка крови		
Активные формы кислорода, УЕ/мг белка	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.02
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	5.54 ± 0.34	2.25 ± 0.14*
Основания Шиффа, УЕ/мл	25.20 ± 1.74	19.88 ± 3.74
Перекисное окисление белков, мкмоль СО-производных аминокислот/мг белка	1.86 ± 0.08	1.62 ± 0.04*
Общая антиокислительная активность, УЕ/мг белка	1.38 ± 0.02	1.30 ± 0.05
Глутатионпероксидаза, ммоль ГлSH/мин мг белка (ГП)	2.82 ± 0.06	2.73 ± 0.06
Супероксиддисмутаза, УЕ/мг белка	0.854 ± 0.037	0.756 ± 0.130
Головной мозг		
Активные формы кислорода, УЕ/мг белка	4.14 ± 0.14	9.16 ± 2.93
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	44.89 ± 0.88	32.26 ± 2.12*
Основания Шиффа, УЕ/мл	274.8 ± 13.7	189.0 ± 12.1*
Перекисное окисление белков, мкмоль СО-производных аминокислот/мг белка	7.41 ± 0.34	5.75 ± 0.24*
Общая антиокислительная активность, УЕ/мг белка	5.89 ± 0.21	6.21 ± 0.13
Глутатионпероксидаза, ммоль ГлSH/мин мг белка (ГП)	48.9 ± 1.8	52.2 ± 3.0
Супероксиддисмутаза, УЕ/мг белка (СОД)	24.8 ± 2.8	43.5 ± 7.6*
Печень		
Активные формы кислорода, УЕ/мг белка	176.92 ± 34.92	167.45 ± 36.26
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	53.19 ± 2.16	40.06 ± 1.53*
Основания Шиффа, УЕ/мл	661.3 ± 31.1	201.6 ± 62.2*
Перекисное окисление белков, мкмоль СО-производных аминокислот/мг белка	5.00 ± 0.27	5.02 ± 0.24
Общая антиокислительная активность, УЕ/мг белка	14.18 ± 1.19	11.81 ± 1.38
Глутатионпероксидаза, ммоль ГлSH/мин мг белка	701.35 ± 17.14	827.97 ± 57.12*
Супероксиддисмутаза, УЕ/мг белка	48.3 ± 6.4	58.3 ± 7.9

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с показателем в контроле.

нию механизмов пептидной регуляции и постепенному угасанию функций в стареющем организме. Наряду с этим, имеются сведения об увеличении с возрастом продукции некоторых регуляторных пептидов (холецистокинин, кальцитонин и др.), что может быть обусловлено либо общим дисбалансом регуляторов метаболизма в стареющем организме, либо проявлением компенсаторных процессов возрастных изменений [5, 6].

Известно, что любая клетка наделена системой защиты от АФК и продуктов перекисного окисления, которые способны нанести ей непоправимый вред. Значительная часть этой защитной системы локализована в митохондриях и пероксисомах и представлена такими ферментами, как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. В присутствии пептидных биорегуляторов, обладающих антиоксидантными свойствами, уменьшается скорость образования продуктов ПОЛ и окислительной модификации белков, что свидетельствует

об их способности участвовать в регуляции прооксидантных и антиоксидантных процессов в клетках. Установлено, что активация процессов перекисного окисления не только нарушает строение мембраны клетки, но и вызывает ее повреждение, неминуемо приводящее к нарушению деятельности связанных с мембранными структурами ферментных систем. Ингибирование избыточного свободнорадикального окисления играет особо важную роль в нормальной деятельности митохондрий, мембрана которых несет на своей поверхности комплексы ферментов, осуществляющих транспорт электронов, цикл трикарбоновых кислот и процессы фосфорилирования. Нормальная деятельность этих ферментных систем играет важную роль в осуществлении физиологических функций клетки, работа которой во многом определяется состоянием проницаемости, пассивного и активного транспорта, а также стабильностью мембраны митохондрий. Это позволяет заключить, что даже не-

значительные структурные и функциональные сдвиги в митохондриальных мембранах, возникшие вследствие усиления процессов перекисного окисления, могут существенно нарушать функции клетки. Вместе с тем регуляторные пептиды, ингибируя кислородозависимые процессы в мембране, способствуют сохранению ее целостности и обеспечивают нормальное функционирование клетки.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
2. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. – СПб.: «Медицинская пресса», 2006. – 397 с.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука-Интерпериодика», 2001. – 343 с.
4. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: «Наука», 2006. – 204 с.
5. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. – СПб.: Фолиант, 2001. – 159 с.
6. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. – СПб.: Наука, 2003. – 223 с.
7. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V. Kh. Pineal peptide preparation Epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats // Mech. Ageing Dev. – 1998. – Vol. 103. – P. 123–132.
8. Arutjunyan A.V., Kerkeshko G.O., Anisimov V.N. et al. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effect of 1, 2-dimethylhydrazine // Neuroendocrinol. Lett. – 2001. – Vol. 22. – N4. – P. 229–237.
9. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // Neuroendocrinol. Lett. – 2002. – Vol. 23. – Suppl., Special Issue. – 144 p.
10. Reiter R. J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases // Uspekhi Gerontologii. – 1999. – Vol. 3. – P. 121–132.

Summary

The data presented in the paper have shown that peptides preparations from the pineal gland (Epithalamin and Epitalon) possess antioxidative properties exceeding in some cases the effects of the well-known scavenger of ROS melatonin, which is also produced by the pineal gland. It has been revealed that Epithalamin (polipeptide preparation from bovine brain) and its active fragment Epitalon (Ala-Glu-Asp-Gly) along with their ability to stimulate melatonin production have an antioxidative mechanism that is quite different from the action of melatonin. Epithalamin can be more beneficial than melatonin because the former not only produces direct antioxidant effects but also is able to stimulate the expression of superoxide dismutase, ceruloplasmin and other antioxidative enzymes. Epitalon along with the inhibition of peroxidation of lipids suppresses also peroxidation of proteins in brain and blood serum of the experimental animals.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Б.И. Гельцер, И.Б. Королев, М.В. Антонюк, Т. П. Новгородцева, В.Н. Котельников, Е.Г. Исаченко, Ю.К. Караман

Владивостокский филиал ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН
– НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

В доказательной медицине все больший интерес представляет оценка вариабельности сердечного ритма, обладающая значительным потенциалом для определения нарушений вегетативной нервной системы при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и артериальной гипертензии (АГ). Ряд клинических исследований подтвердили существование вегетативной дисфункции и показали ее независимую роль в формировании неблагоприятного прогноза течения АГ [3, 7]. Однако экспериментальных работ в этой области практически не проводится, хотя исследование на животных существенно расширяет возможности диагностического поиска и позволяет моделировать условия для дискретного мониторингирования каждой составляющей циркуляторного гомеостаза.

Цель исследования – установить особенности состояния вегетативной регуляции сердца крысы при АГ по данным фармакологических тестов.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 100 крыс-самцов линии Вистар массой 200–300 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на естественном световом режиме, при свободном доступе к воде и пище. Все животные были рандомизированы на две группы: 1-ую группу (опытную) составили 80 крыс, у которых развивали модель АГ, 2-ю группу (контрольную) – 20 интактных животных. Модель АГ развивали путем сенсibilизации крыс заменой питьевой воды на 1% раствор хлорида натрия и содержания животных на полусинтетической кардиовасопатогенной диете [4]. Уро-

вень артериального давления (АД) измеряли при помощи системы неинвазивного мониторинга кровяного давления у крыс с использованием анализатора модели ML U/4C 501 (MedLab, Китай) методом хвостовой манжеты. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводили под поверхностным эфирным наркозом в фазе релаксации (35 мг/кг, хирургический наркоз 1 степени в течение 3 мин). Для регистрации ЭКГ использовали электрокардиограф «Поли-Спектр – 8/В» (НейроСофт, Россия). Продолжительность записи составляла 1 мин в положении животного на правом боку. Фармакологическое тестирование вегетативного аппарата сердца осуществляли последовательной блокадой парасимпатической активности введением атропина сульфат (0,5 мг/кг подкожно) и блокадой симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) анаприлином (0,5 мг/кг внутримышечно). Запись и обработку полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программного модуля «Поли-Спектр-Анализ/В» (НейроСофт, Россия). Вегетативную регуляцию сердца оценивали по показателям вариационной пульсометрии [1]. Определяли моду (M_o), как показатель состояния гуморального канала регуляции ритма сердца; вариационный размах (ВР) и вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1 / (M_o \times ВР)$), которые отражали влияния парасимпатического отдела ВНС; амплитуду моды (АМо), характеризующую симпатическую активность; индекс вегетативного равновесия (ИВР = A_{Mo}/BP), свидетельствующий об их соотношении. Рассматри-

вали показатель адекватности процессов регуляции ($ПАПР = A_{Mo}/M_o$), отражающий соответствие активности симпатического отдела ВНС и ведущего уровня функционирования синусового узла, а также индекс напряжения ($ИН = A_{Mo} / (2M_o \times ВР)$), определяющий степень централизации управления синусовым узлом.

Результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием прикладной программы «Statistica 6,0». Достоверность различий между группами оценивали по критерию t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Развитие АГ у животных опытной группы верифицировали по стойкому повышению АД, при этом уровень систолического АД достигал $156,2 \pm 9,6$ мм рт. ст., диастолического АД – $94,6 \pm 5,2$ мм рт. ст. В контрольной группе животных АД составило $110,5 \pm 8,3$ мм рт. ст. и $75,3 \pm 3,6$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$).

Исследование variability ритма сердца выявило наличие значительных отличий вегетативной регуляции сердца у крыс с моделью АГ по сравнению с животными контрольной группы (табл. 1). На фоне тенденции к учащению числа сердечных сокращений (ЧСС) и сокращению M_o , статистически значимо уменьшился ВР ($p < 0,05$). Недостаточная величина ВР свидетельствует об ослаблении вагальных влияний и повышении активности симпатического отдела. Значение ИВР достоверно повышалось, подтверждая формирование нарушений вегетативного баланса в сторону симпатикотонии.

Таблица 1

Показатели вариационной пульсометрии у крыс с моделью артериальной гипертензии ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (модель АГ)	2-я группа (контроль)
ЧСС, уд. /мин.	$454,26 \pm 6,92$	$440,03 \pm 5,97$
M_o , с	$0,13 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$
A_{Mo} , %	$96,10 \pm 1,14$	$96,29 \pm 1,01$
ВР, с	$0,05 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,03$
ИВР, у. е.	$2699,96 \pm 162,00^*$	$2141,79 \pm 149,93$
ПАПР, у. е.	$744,09 \pm 14,49^*$	$686,72 \pm 13,13$
ВПР, у. е.	$210,60 \pm 12,64^{**}$	$156,11 \pm 9,37$
ИН, у. е.	$10342,65 \pm 620,56^{**}$	$7692,52 \pm 461,55$

Примечание. Звездочкой обозначена достоверность различий между группами $^{**} - p < 0,01$; $^* - p < 0,05$

У животных с моделью АГ повышенная функция адренергического аппарата сопровождалась достоверным приростом ПАПР на 8,5% и существенным повышением ВПР на 34,6%, что свидетельствует о мобилизации ведущего уровня функционирования синусового узла и ограничении активности автономного контура регуляции. Кроме этого у живот-

ных 1-й группы выявлено увеличение ИН на 34,5% ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи вегетативного гомеостаза с уровнем АД. Выявленное существенное повышение при АГ интегрального показателя ИН подтверждает несостоятельность нейрогуморальной авторегуляции кровообра-

щения и усиление централизации управления работой сердца [2]. Чрезмерная централизация управлением хронотропной функцией лишает систему подвижности, ухудшает ее адаптационно-приспособительные возможности, ведет к патологическим отклонениям [3, 6]. Полученные данные подтверждают, что согласование регуляторных процессов автономного контура вегетативной регуляции сердца при АГ встречается известные затруднения, а это, в свою очередь, мобилизует надсегментарный уровень ВНС.

С целью уточнения состояния симпатопарасимпатического баланса в настоящем исследовании всем животным были выполнены фармакологические пробы. В обеих группах крыс при подкожном введении атропина отмечалось достоверное учащение ЧСС на фоне уменьшения M_o и ВР ($p < 0,05$). Полученные изменения вегетативной регуляции сердца соответствуют холинолитическим эффектам препарата. Одновременно выявлена статистически значимая динамика интегральных показателей вариационной пульсометрии (табл. 2). Зарегистрированы выраженные нарушения вегетативного равновесия и повышение ИВР в 2,1 и 1,9 раза в опытной и контрольной группах соответственно ($p < 0,01$). При введении атропина повышалась активность процессов регуляции ритма сердца за счет преобладания активности симпатического звена вегетативной нервной системы и сокращения соответствия ведущего уровня функционирования синусового узла, на что указывал прирост ПАПР на 6,8% и 7,3 в 1-й и 2-й группах животных соответственно ($p < 0,01$). Оценка активности автономного контура регуляции при введении холинолитика показала ее снижение и отражала смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела, что определялось возрастанием ВПР в группе нормотензивных.

Из полученных данных следует, что блокада парасимпатических влияний у крыс сопровождается достоверными изменениями показателей variability ритма сердца как у здоровых животных, так и у животных с экспериментальной АГ. Регистрируется усиление процессов регуляции и централизация управления ритмом сердца на фоне повышения напряжения регуляторных систем. При этом выраженность холинолитических эффектов атропина при АГ ниже, что, по-видимому, связано с исходно избыточной симпатикотонией в данной группе крыс.

Анаприлиновый тест показал существенное нарушение вегетативной регуляции ритма сердца при АГ по сравнению с нормотензивными крысами (табл. 2). Введение препарата сопровождалось замедлением ЧСС в обеих группах животных, однако адекватное повышение variability ритма сердца и прирост ВР при

АГ отсутствовали ($p > 0,05$). Проведение блокады β -адренорецепторов вызывало незначительные изменения вегетативного равновесия в контрольной группе, при этом у гипертензивных крыс ИВР достоверно сокращался ($p < 0,05$). Введение анаприлина снижало централизацию управления ритмом сердца путем минимизации соответствия активности симпатического звена вегетативной нервной системы и пейсмеровской активности синусового узла, что проявлялось в достоверном уменьшении ПАПР на 22,1% ($p < 0,01$) у здоровых крыс контрольной группы и на 17,6% при АГ ($p < 0,01$). Введение препарата достоверно не изменяло ВПР и, следовательно, не влияло на активность автономного контура регуляции ритма сердца у крыс в обеих группах, хотя умеренно повышало ИН регулярных систем: в контрольной группе – в 1,9 раза, у животных с АГ – в 1,6 раза (в обоих случаях $p < 0,01$).

Таким образом, при сравнительном анализе результатов фармакологических тестов в обеих группах животных в большинстве случаев выявлены общие по направлению вектора ответы вегетативной регуляции ритма сердца, однако степень выраженности изменений совпадала не всегда. В группе животных с моделью АГ введение вегетативных препаратов сопровождается более выраженной флуктуацией ИВР по сравнению с контрольными животными. Так, при блокаде парасимпатического отдела ВНС атропином прирост ИВР был в 1,2 раза выше, а введение анаприлина усиливало падение уровня ИВР в 4,4 раза по сравнению с аналогичной реакцией в контрольной группе ($p < 0,01$).

Проведение фармакологических проб вызывало повышение индекса напряжения регуляторных систем в обеих группах крыс, что может быть обусловлено стрессирующим воздействием манипуляции, хотя усиление ИН при АГ в среднем в 1,5 раза уступало здоровым животным. По-видимому, сокращение амплитуды реакции регуляторных систем у гипертензивных крыс обусловлено исходно высоким значением ИН ассоциированным с истощением резервов регуляторных систем основным патологическим процессом [5].

Заключение. Развитие АГ у крыс модулирует адренергическую активность вегетативной нервной системы. При этом достоверно сокращается variability ритма сердца, нарушается вегетативное равновесие и адекватность процессов регуляции, усиливается напряжение регуляторных систем подкорковых центров инактивируя автономный контур регуляции ритма. Выполнение фармакологических проб существенно расширяет информативность математического анализа изменений ритма сердца для оценки вегетативной регуляции сердца, которая обладает определенным своеобразием

Таблица 2

Показатели вариационной пульсометрии при проведении фармакологических проб ($M \pm m$)

Показатели	Исходно		Проба с атропином		Проба с анаприлином	
	1-я группа (модель АГ)	2-я группа (контроль)	1-я группа (модель АГ)	2-я группа (контроль)	1-я группа (модель АГ)	2-я группа (контроль)
ЧСС, уд. /мин.	454,26 ± 6,92	440,03 ± 5,97	479,46 ± 1,06*	458,00 ± 4,44*	378,05 ± 4,91***	331,50 ± 4,41***
Мо, с	0,13 ± 0,00	0,14 ± 0,00	0,12 ± 0,01*	0,13 ± 0,01*	0,16 ± 0,01***	0,19 ± 0,01***
АМо, %	96,10 ± 1,14	96,29 ± 1,01	97,62 ± 0,78	97,95 ± 1,21	95,06 ± 1,93	95,72 ± 0,59
ВР, с	0,05 ± 0,00	0,15 ± 0,03	0,03 ± 0,01**	0,09 ± 0,01	0,13 ± 0,06	0,66 ± 0,15**
ИВР, у. е.	2699,96 ± 162,00	2141,79 ± 149,93	5747,04 ± 344,82**	4097,26 ± 245,84**	1497,20 ± 89,83**	2356,67 ± 141,40**
ПАПР, у. е.	744,09 ± 14,49	686,72 ± 13,13	798,07 ± 3,64*	734,00 ± 10,92*	613,33 ± 10,05**	535,32 ± 5,80*
ВПР, у. е.	210,60 ± 12,64	156,11 ± 9,37	322,57 ± 19,35**	345,21 ± 20,71*	193,71 ± 11,62	175,56 ± 10,53
ИН, у. е.	10342,65 ± 620,56	7692,52 ± 461,55	16013,18 ± 860,79**	14628,71 ± 747,14**	16691,95 ± 801,52**	14767,16 ± 886,03**

Примечание. Звездочкой обозначена достоверность различий по сравнению с исходными данными *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$ крыс (контрольная группа) – в 2,2 раза ($p < 0,01$), а у животных с АГ (опытная группа) – в 1,5 раза ($p < 0,01$). Индекс напряжения регуляторных систем также достоверно повышался в процессе тестирования у большинства животных и его прирост в среднем составлял 1,6 и 1,9 раза для каждой группы соответственно ($p < 0,01$).

при АГ. Анаприлиновый тест является наиболее результативным для диагностики нарушения вегетативной регуляции сердца. Выявленную при фармакологическом тестировании вегетативную дисфункцию следует считать своеобразным триггером в патогенезе АГ у крыс.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1998. – С. 57–108.
3. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Суточный профиль артериального давления и его взаимосвязь с вегетативной регуляцией сердца при изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензии у пожилых // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 46–48.
4. Пат. 2192048 Ру Способ моделирования инфарктоидной кардиовазопатии у крыс / Т. П. Новгородцева, О.Г. Вострикова, И.В. Добрынченко. – Оpubл. 27.10.2002, Бюл. № 30.
5. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. – М.: Наука, 1992. – 540 с.
6. Bilchick K.C., Berger R.D. Heart rate variability // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17, N 6. – P. 691–694.
7. Palatini P., Longo D., Zaetta V., Perkovic D. et al. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24, N 7. – P. 1375–1381.

Summary

Heart vegetative regulation in case of Hypertension in rats has been studied. We have established the peculiarities of vegetative homeostasis in induced arterial Hypertension. Qualitative and quantitative disorders of sympathetic and parasympathetic systems of vegetative heart regulation have been determined by pharmacological tests.

Эпидемиология. Диагностика, клиника и профилактика инфекционных и паразитарных заболеваний

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

О.С. Кетлинская, Л.Г. Горячева

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

В настоящее время ведущими препаратами в терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) остаются интерфероны, и в первую очередь, препараты рекомбинантного интерферона альфа (IFN- α), который обладает широким спектром иммунологической активности [4, 5]. К сожалению, стабильные положительные результаты удается достичь не более чем у 20–25% больных ХВГС [1, 8]. У детей ХВГС обычно протекает с низкими показателями АЛТ и высокой репликативной активностью вируса, часть из них оказывается резистентной к интерферонотерапии, нередко возникают побочные явления [9].

В последнее время предложена новая стратегия лечения больных ХВГС, основанная на комбинированном применении IFN- α с другими противовирусными и иммуномодулирующими препаратами. Так, Рибавирин повышает эффективность лечения IFN- α до 50–70%, не усиливая его токсичность [7]. Предварительные результаты комбинированного применения в течение 6 месяцев интрона А и тимозина α_1 (задаксин) также свидетельствуют о том, что полный биохимический ответ наблюдается у 42% больных, при этом у 31% – инфицированных генотипами HCV 1a или 1b. Побочные эффекты при комбинированной терапии регистрируются менее чем в 10% случаев, то есть не чаще, чем при монотерапии IFN- α . Однако, эти препараты не разрешены для применения у детей. Альтернативным подходом в лечении больных ХВГС является использование интерферонов

[2, 3, 6], способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного IFN, обладающего рядом преимуществ перед препаратами экзогенного IFN. Одним из индукторов IFN является препарат Циклоферон. В литературе имеются данные об успешной терапии Циклоферона в комбинации с рофероном А у взрослых больных ХВГС [7, 11]. Однако, в педиатрии этот метод еще не нашел широкого применения, хотя препарат разрешен к использованию в детской практике.

В связи с этим нами было проведено многоцентровое открытое контролируемое исследование с использованием 2-х схем терапии: монотерапии – препаратом IFN- α Интералем и комбинированной – Интералем + Циклофероном, в том числе и у детей, не ответивших на монотерапию IFN- α и/или имеющих генотип 1.

Материалы и методы исследования. Проведено многоцентровое сравнительно-контролируемое исследование, в которое включены дети от 3,5 до 15 лет, больные ХВГС в фазе репликации (выявление РНК HCV) с длительностью заболевания ХВГС менее 6 лет, уровнем АЛТ, превышающим норму в 1,5–8 раз. У всех пациентов было получено согласие родителей на участие в исследовании. Всего в исследование было включено 40 детей, однако 5 детей были исключены на 1–2 месяце от начала терапии (двое ввиду отказа родителей и трое из-за несоблюдения условий выполнения протокола и перерыва в приеме препарата более 2 недель).

Полный курс терапии получили 35 детей. Сформированы 2 группы в зависимости от приема препаратов: 1-ая группа получала терапию Интералем – 15 человек, а 2-ая группа – комбинированную терапию (Интераль+Циклоферон) – 20 чел. Монотерапия назначалась детям, имевшим не 1-й генотип, а детям с 1a и 1b генотипами – комбинированная терапия. Интераль вводился в/м, 1 раз в сутки, 3 раза в неделю из расчета 3 млн МЕ/м² площади поверхности тела, но не более 3 млн МЕ. Длительность курса 12 месяцев. Циклоферон вводился per os 1 раз в сутки, 2 раза в неделю (вторник, четверг) из расчета 6–10 мг/кг массы тела: детям до 7 лет – 1 таб. (150 мг), от 7 до 12 лет – 2 таб. (300 мг), старше 12 лет – 3 таб. (450 мг). Длительность курса 9–12 мес.

Оценка эффективности проводилась через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения, а далее через 6 и 12 месяцев после завершения курса.

Количественный уровень РНК HCV определялся в ПЦР с использованием тест систем «Ам-

плиСенс ВГС Монитор» ЦНИИ эпидемиологии (г. Москва).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты исследования. Под наблюдением находилось 35 детей, ХВГС у которых превалировал 1b и 3a генотипы. Терапию Интералем получали дети с 1a, 2a, 3a и смешанным генотипом (1-я группа), а комбинированную Интераль+Циклоферон – с 1b генотипом (2-я группа). Количество пациентов в группах: 18 и 17 пациентов. Однако в связи с отсутствием раннего вирусологического ответа (через 3 месяца от начала терапии) 3 детей из 1 группы были переведены во 2. Других препаратов в этот период больные не получали. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности болезни (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика детей, больных ХВГС, получавших различные схемы терапии

Группа больных	n	Мальчики n (%)	Девочки n (%)	Средний возраст (в годах)	Длительность болезни (в годах)
Интераль	15	7 (46,7 ± 12,9)	8 (53,3 ± 12,9)	8,8 ± 0,9	4,2 ± 0,8
Интераль+ЦФ	20	11 (55,0 ± 11,1)	9 (45,0 ± 11,1)	6,7 ± 0,8	3,7 ± 0,7
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Дети, больные ХВГС, включенные в исследование, имели очень скудную клиническую симптоматику. Периодические жалобы на боли в животе, плохой аппетит и утомляемость отмечались у трети пациентов (соответственно в 33,3% и 30%). Наиболее часто выявляемым симптомом была гепатомегалия, которая регистрировалась в 42,9% случаев (1-я группа – 46,6%; 2-я группа – 40,0%), однако увеличение печени более чем на 2,5 см ниже реберной дуги отмечалось лишь у 20% пациентов в каждой группе. Симптомы нарушения ЖКТ, а также гепатомегалии, во многом, были обусловлены наличием сопутствующих заболеваний (гастрита, гастродуоденита, ДЖВП), которые выявлялись в обеих группах в 20,0% случаев. Другая сопутствующая патология (частые респираторно-вирусные инфекции, онкологические заболевания, заболевания крови, ЦНС, ЛОР-органов) регистрировалась в 6,7–10,0% случаев, но все они были в стадии ремиссии. Больные обеих групп не отличались между собой и по степени активности патологического процесса в печени (уровню АЛТ, билирубина в сыворотке крови, показателям протеинограммы и протромбина). Существенной разницы между группами в частоте их выявления не установлено, хотя у пациентов 2-ой группы от-

сутствие патологии и регистрировалось в 2 раза чаще (20,0 ± 10,3%; 40,0 ± 11,1%). Признаков спленомегалии, портальной гипертензии, фиброза, цирроза не было ни у одного ребенка.

В ходе исследования каждые 3 месяца проводился контроль клинко-лабораторных показателей. Анализ уровня активности трансаминаз свидетельствовал о положительной их динамике и установлении биохимической ремиссии у большинства пациентов уже к 3 месяцу лечения (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, в каждые последующие 3 месяца ремиссия устанавливалась еще у 5–10% больных. Однако и частота ее ускользания также была близка к этим цифрам. После завершения курса терапии биохимическая ремиссия установлена у 86,7% и 85,0% больных. Она не снизилась (даже через год после окончания противовирусной терапии), а напротив, повысилась до 93,3% и 90,0%. Следует отметить, что у детей на комбинированной терапии снижение активности ферментов было интенсивнее, чем при монотерапии Интералем, о чем свидетельствовала существенная разница в показателях среднего уровня АЛТ, которая исчезла лишь после 9 месяца от начала лечения (см. табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня АЛТ и частоты биохимической ремиссии у детей, больных ХВГС, получавших различные схемы терапии

Сроки обследования	Уровень АЛТ (N до 50,0 ед/л)		Частота биохимической ремиссии (n / %)		Частота ускользания ремиссии (n / %)	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
До лечения	115,7 ± 3,5	107,0 ± 3,0	-	-	-	-
3 месяца терапии	65,2 ± 4,8	43,5 ± 3,4*	13/72,2 ± 10,6	12/70,6 ± 11,0	-	-
6 месяцев терапии	71,7 ± 5,2	41,5 ± 2,5*	10/66,7 ± 12,2	15/75,0 ± 9,7	3/20,0 ± 10,3	2/10,0 ± 6,7
9 месяцев терапии	59,7 ± 5,2	40,3 ± 2,1*	11/73,7 ± 11,4	17/85,0 ± 7,9	1/6,7 ± 6,4	2/10,0 ± 6,7
После окончания лечения	49,5 ± 4,3	45,4 ± 3,1	13/86,7 ± 8,8	17/85,0 ± 7,9	-	2/10,0 ± 6,7
Ч/з 6 мес. после лечен.	34,1 ± 3,8	37,8 ± 4,2	15/100,0	18/90,0 ± 6,7	-	1/5,0 ± 4,9
Ч/з 12 мес. после лечен.		39,6 ± 3,7	14/93,3 ± 6,4	18/90,0 ± 6,7	1/6,7 ± 6,4	2/10,0 ± 6,7

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) в показателях 1-ой и 2-ой группы

Динамика клинических симптомов и других лабораторных показателей на фоне проводимой терапии не была столь демонстративна, поскольку, как уже отмечалось, изначально клиническая картина ХГС была скудной, малосимптомной. Нам удалось выявить существенную разницу лишь в частоте диффузных изменений паренхимы печени при УЗИ и в показателях общего белка сыворотки крови до и после лечения в обеих группах. Число детей с выраженным диффузным поражением ткани печени уменьшилось в 4 раза и при моно-, и при комбинированной терапии. Ни у одного ребенка после лечения не выявлено увеличения печени более 2,5 см ниже реберной дуги, а у 31 из 35 детей печень достигла нормальных размеров. Изменений показателей клинического анализа крови, ее формулы нами не установлено. Однако, регулярно проводимый контроль этих параметров позволил выявить в ходе противовирусной терапии развитие у 6 больных анемии (НВ ниже 100 г/л), у 10 – лейкопении (ниже $4,0 \cdot 10^9$ /л), у 3 – тромбоцитопении (ниже $180 \cdot 10^9$ /л). Это были дети, у которых изначально данные показатели не отличались от нормы и их снижение не было связано с наложением вирусной инфекции. Более выраженная тенденция к цитопении отмечена у пациентов 1 группы. Безусловно, изменение этих показателей относится к побочным эффектам используемых препаратов, в частности Интерала. Комбинация его с Циклофероном уменьшает его негативное действие. Изменений показателей билирубина, протромбина, патологии в анализах мочи установлено не было ни у одного ребенка.

Наиболее значимым в оценке эффективности терапии является вирусологический ответ. Ранний вирусологический ответ – исчезновение РНК HCV или снижение вирусной нагрузки на 2 lg через 3 мес. от начала лечения, поздний –

через 6 мес. от начала лечения. Прекращение вирусной репликации, подтверждаемое исчезновением РНК HCV из крови, свидетельствует о вирусологической ремиссии, а ее сочетание с биохимической – о полной ремиссии. Целью любого лечения является установленное не только полной ремиссии, но длительной и стабильной (сохранение полной ремиссии в течение 6, 12 и более месяцев после завершения курса). Оценивая результаты нашего исследования, можно сказать, что у тех больных, у которых была достигнута вирусологическая ремиссия, она всегда была полной. Известно, что больные с 3a генотипом легче поддаются лечению IFN- α . Подтверждением этому явилось то, что в 1-ой группе частота раннего вирусологического ответа была существенно выше, чем во 2-ой группе. Также отчетлива тенденция к более высокой эффективности сразу после завершения курса – $66,7 \pm 11,1$, против $50,0 \pm 11,2\%$ (табл. 3). Монотерапия препаратом Интераль у детей более раннего возраста оказалась эффективнее, чем ранее полученные результаты при лечении детей старшего возраста, больных ХВГС ($66,7 \pm 11,1\%$ против $48,5 \pm 8,7\%$). Однако спустя 6 месяцев после курса терапии все же отмечались случаи ускользания ремиссии. Они были установлены у 2 пациентов в каждой группе, но в этот период у 2 пациентов 2 группы прекратилась репликация вируса, и частота полной ремиссии осталась прежней (см. табл. 3). В результате этого показатели длительной ремиссии в обеих группах были практически неотличимы ($55,5\%$ и $50,0\%$).

Это указывает на то, что использование комбинации Интерала с Циклофероном значительно повышает эффективность лечения у больных с 1b генотипом. Ранее в нашей клинике у детей с 1b генотипом уже был использован препарат Интераль в качестве монотерапии. Исследования

Таблица 3

Частота установления полной ремиссии в группах детей, больных ХВГС, с различными схемами терапии

Группа	Частота полной ремиссии (%) через:			Ускользание ремиссии в период лечения (n)	Ч/з 6 мес. после оконч. курса	Ускольз. ремиссии после курса (n)
	3 мес. лечения	6 мес. лечения	12 мес. лечения			
1	55,5 ± 11,7	61,1 ± 11,5	66,7 ± 11,1	—	55,5 ± 11,7	2
2	17,6 ± 9,2*	40,0 ± 11,0	50,0 ± 11,2	1	50,0 ± 11,2	2

* Существенные различия (p<0,05) в показателях 1-ой и 2-ой группы

Таблица 4

Эффективность различных схем терапии при лечении больных ХВГС с 1b генотипом

Схема терапии	Число обследованных	Возраст (в годах)	Частота полной ремиссии после курса (n / %)
Интераль	15	4–14	4 / 26,7 ± 11,4
Интераль	7	10–17	2 / 28,6 ± 17,7
Интераль+ЦФ	17	2–15	9 / 52,9 ± 12,1

2000–2004гг. включали подростков от 10 до 17 лет, а также. детей от 4 до 12 лет. Однако эффективность этой схемы в обеих этих группах была почти в 2 раза ниже полученных результатов при комбинированной схеме (табл. 4).

Следует также отметить, что из 3-х детей с 3a генотипом, переведенных во 2-ю группу в

связи с неэффективностью Интераля, у 1-го ребенка удалось добиться ремиссии уже к 6 месяцу лечения (через 3 месяца после подключения Циклоферона). Это свидетельствует о том, что применение комбинированной схемы терапии у детей с 3a генотипом может повысить ее эффективность до 80,0% и более.

Таблица 5

Исходный уровень вирусной нагрузки у детей, больных ХВГС

Исходный уровень виремии (копий в 1мл)	Число обследованных больных (n / %)	Из них в:	
		1-ой группе (n / %)	2-ой группе (n / %)
Менее 100000	8 / 22,9 ± 7,1	4 / 26,7 ± 11,4	4 / 20,0 ± 8,9
100000–500000	7 / 20,0 ± 6,8	2 / 13,3 ± 8,8	5 / 25,0 ± 9,7
500000–1 000000	6 / 17,1 ± 6,4	3 / 20,0 ± 10,3	3 / 15,0 ± 7,9
Более 1 000000	14 / 40,0 ± 8,1	6 / 40,0 ± 12,6	8 / 40,0 ± 11,1
Всего	35 / 100,0	15 / 100,0	20 / 100,0

Изучение исходного уровня вирусной нагрузки у детей, больных ХВГС, показало, что высокие уровни виремии (более 1 млн копий в мл) отмечались с одной и той же частотой и в 1-ой, и во 2-ой группе – в 40% случаев (табл. 5). Это указывает на отсутствие связи между уровнем вирусной нагрузки и генотипом вируса. Не установлено нами и корреляции между уровнем виремии и длительностью болезни. Количество вируса более 1млн копий в мл регистрировалось у 50% больных с длительностью заболевания до 3-х лет и лишь в 20% у детей, болеющих 6 и более лет.

Следует отметить, что положительный эффект и значительное снижение уровня вирусной нагрузки нами выявлялось достаточно часто и у больных с высоким уровнем виремии. Так из 22 детей, достигших полной ремиссии у 10

(45,5%) уровень виремии был более 1 млн копий в мл. Однако из 13 детей без эффекта от лечения только у 6 уровень виремии значительно снизился. Причем при использовании комбинированной терапии это снижение было более выраженным. В остальных 7 случаях вирусная нагрузка вернулась к исходному уровню, сохраняясь выше 1млн копий в мл у 4 детей.

Проведенный анализ полученных данных также позволил нам выявить у больных ХВГС достаточно высокую обратную зависимость между частотой установления полной ремиссии и длительностью болезни (r = -0,65). Чем меньше была длительность болезни, тем быстрее наступал вирусологический ответ (рис. 1).

Начало курса лечения как при монотерапии препаратом Интералем, так и при его ком-

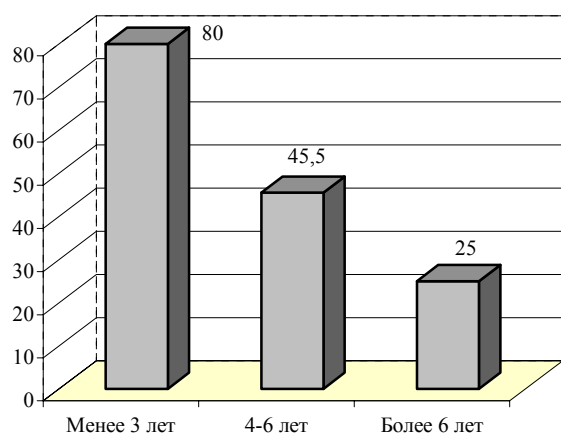


Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии у детей с ХВГС в зависимости от длительности болезни

бинации с Циклофероном. практически всегда сопровождалось развитием побочных эффектов легкой и средней степени выраженности, которые были обусловлены в основном приемом Интерала. Присоединение к нему второго лекарственного препарата несколько не повышало их частоту. У 31 из 35 детей (88,6%) на введение Интерала регистрировался гриппоподобный синдром. Как правило, этот синдром купировался приемом парацетамола и прекращался на 2–3 неделе от начала лечения. Лишь у 1-го пациента была зарегистрирована длительная лихорадка (более 1 месяца). При комбинированной терапии, которую с самого начала получало 17 детей, существенно чаще, чем при монотерапии (35,2% против 5,6%), регистрировался субфебрилитет. У 2-х детей отмечено снижение массы тела на 1,5 и 2 кг, возникшие ближе к концу курса лечения. Им была проведена кор-

рекция питания смесью «Нутридринк». Миелосупрессия в виде умеренной цитопении в периферической крови выявлена у 8 детей (22,9%), миалгии, артралгии у 7 (14,3%), но они не потребовали отмены препаратов или коррекции лечения, в том числе и у детей раннего возраста, начиная с 1 года жизни. Других побочных реакций, а также обострений гепатита с нарушением билирубинового обмена или значительным ростом трансаминаз в сравнении с исходными показателями, а также обострений сопутствующих заболеваний, ни у одного ребенка не было зарегистрировано. Присоединение Циклоферона, напротив, снижало их частоту и повышало устойчивость к вирусным инфекциям. Так, из 35 детей, включенных в исследование, лишь 13 перенесли легкие ОРВИ с кратковременным субфебрилитетом, тогда как в предшествующий год простудные заболевания с высокой гипертермией регистрировались у 29 детей. Таким образом, несмотря на наличие побочных эффектов, ни у кого из 35 детей, включенных в исследование, оно не было прервано, даже временно.

В связи с тем, что по результатам исследования добавление Циклоферона в схему терапии детей, больных ХВГС с 1в генотипом, значительно повышает терапевтическую эффективность, мы провели фармакоэкономическое исследование для определения экономической целесообразности его применения.

Стоимость курса противовирусной терапии представлена в таблице 6. По данным исследования (см. табл. 1), средний возраст детей, получавших в комбинированной терапии Циклоферон, составил $6,7 \pm 0,8$ лет. В связи с этим, суточная доза Циклоферона, в соответствии с рекомендациями производителей, соответствовала 150 мг.

Таблица 6

Стоимость лекарственных препаратов, используемых в исследовании

Препарат	Суточная доза на одного больного	Стоимость единицы лекарственного вещества*, рублей	Стоимость лекарственного вещества на курс терапии, рублей
Циклоферон* 150 мг	150 мг	6,93	665,3
Интераль** 3 млн МЕ	3 млн МЕ	187 рублей	26928

* Стоимость указана по данным ЗАО Протек на 11.08.06 (www.protek.ru)

** Стоимость указана по данным производителей

Анализируя данные таблицы 6, можно сделать вывод о том, что добавление Циклоферона в схему терапии ХВГС у детей увеличивает ее стоимость на 665,3 рублей. В таблице 4 приведены данные по анализу затраты-эффективность.

Наименьшие значения отношения затраты/эффективность рассматривались как наилучший показатель фармакоэкономической

эффективности. По результатам проведенного исследования, комбинированная схема (Интераль+Циклоферон) терапии у детей, больных ХВГС с генотипом 1в и 3а, является не только терапевтически эффективными, но и экономически обоснованными.

Выводы

1. Использование монотерапии Интералем и комбинированной терапии (Интераль+Цик-

Таблица 7

Фармакоэкономический анализ применения Циклоферона
в комбинированной терапии ХВГС у детей

Параметр	Группы пациентов	
	Интераль	Интераль+Циклоферон
Средняя стоимость в расчете на 1 пациента, рублей	26928	27593,3
Частота полной ремиссии у больных ХВГС с 1b генотипом, %	28,7	52,9
Частота полной ремиссии у больных ХВГС с 3a генотипом, %	71,4	80
Анализ затраты/эффективность у больных ХВГС с 1b генотипом	796,7	521,6
Анализ затраты/эффективность у больных ХВГС с 3a генотипом	377,15	344,9

лоферон) у детей, больных ХВГС, выявило высокую их эффективность. Устойчивый вирусологический ответ и длительная ремиссия в сравниваемых группах регистрировались, практически, с одинаковой частотой – в $55,5 \pm 11,7\%$ и $50,0 \pm 11,2\%$ случаев. Использование монотерапии Интералем вполне оправдано только в лечении больных ХВГС с не 1b генотипом вируса.

2. Применение комбинированной схемы терапии у больных ХВГС с 1b генотипом вируса повышает частоту полной ремиссии в 2 раза – с 26,7–28,7% до 52,9%, а у больных с 3a генотипом лишь с 71,4% до 80,0%. Однако, применение препарата Циклоферон в комбинированной терапии является экономически обоснованным при обоих генотипах HCV. Наиболее высокая частота полной и длительной ремиссии (до 80,0%) регистрировалась у больных с течением ХВГС менее 3 лет.

3. При проведении противовирусной терапии были выявлены побочные реакции, развитие которых было связано с приемом Интерала, но степень их выраженности не потребовала отмены препаратов. Препараты Интераль и Циклоферон могут быть использованы в терапии детей раннего возраста, начиная с 1 года жизни.

Список литературы

1. Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие. – Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 1999. – № 2 (6). – С. 3–10.
2. Волчек И.В. Индивидуальный подбор препаратов для лечения гепатита С / И.В. Волчек, Т.В. Сологуб, Л.А. Белозерова // Гепатит С (Российский консенсус). – 2000. – С. 22–23.
3. Горячева Л.Г. Вирусный гепатит С у детей и возможности его лечения // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 1–2. – С. 174–178.

4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 21 с.
5. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 356 с.
6. Кузнецов В.П. Интерферон как средство иммуномодуляции. – Иммунология. – 1987. – № 4 – С. 30–34.
7. Радченко В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов / В.Г. Радченко, В.В. Стельмах, В.К. Козлов. – СПб, 2004. – 165 с.
8. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 1998. – № 1 (2) – С. 3–8.
9. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко // М.: Новая волна. – 2003. – 431 с.
10. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г.Г. Онищенко // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
11. Alexander G., Walsh K. Chronic viral hepatitis // Int. J. Clin. Pract. – 2000. – Vol. 54 (7). – P. 450–456.

Summary

The article presents results of a multicenter open study with use of 2 schemes of therapy: monotherapy with IFN α (Interal) and combined therapy with Interl & Cycloferon. Application of the combined therapy for patients with 1b a genotype of a HCV raises frequency of full remission in 2 times – from 26,7–28,7% up to 52,9%, and at patients with 3a genotype of HCV only from 71,4% up to 80,0%. Application of Cycloferon in the combined therapy is economically proved at both genotypes HCV.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА И ЕГО ИНДУКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИДОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Т.В. Сологуб, О.С. Кетлинская, А.К. Иванов, М.Г. Романцов

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

Иммунопатологические состояния при туберкулезе являются показаниями для назначения иммунокорригирующих препаратов для повышения эффективности противотуберкулезной терапии. В этой связи, актуальным является разработка и клиническое изучение недорогих и, в то же время, высокоэффективных отечественных препаратов для лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом. Среди таких препаратов обращает на себя внимание индуктор интерферона – Циклоферон. Исследованиями отечественных ученых показана эффективность применения Циклоферона при ВИЧ-инфекции, вирусном гепатите В и С [1–3]. Эффективность применения Циклоферона у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией до настоящего времени не изучалось. Не изучалась также целесообразность использования препаратов гамма-интерферона – Ингарон и альфа интерферона – Интераль в комплексной терапии больных ВИЧ/СПИД-инфекцией в сочетании с туберкулезом легких.

Целью работы явилось изучение терапевтической и фармакоэкономической эффективности применения Ингарона, Интерала и Циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких у ВИЧ-инфицированных.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе 5 отделения городской туберкулезной больницы № 2, Санкт-Петербурга в период с 2004 по 2005 гг. Всего было обследовано 102 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Все пациенты были разделены на две опытных и контрольную группы. Опытные группы: первую группу (I) наблюдения составил 51 пациент, получивший на фоне адекватной химиотерапии (ХТ) (табл. 1) таблетки Цик-

лоферона в дозе 600 мг однократно, через день в течение 8 недель; вторую группу (II) составили 16 пациентов, которые получали адекватную ХТ и Интераль + Ингарон через день (Интераль по 3 млн МЕ и Ингароном по 100 тыс. МЕ интраназально) в течение 8 недель. 35 ВИЧ-инфицированных больных, страдающих туберкулезом составили контрольную группу и получали стандартную ХТ.

Пациенты всех групп были обследованы по общепринятой методике. Всем больным были произведены иммунологические исследования крови с определением относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов на проточном цитометре FACSCALIBUR фирмы BECTON DICKINSON.

Для проведения фармакоэкономического анализа был проведен анализ стоимость-эффективность. Анализ стоимость – эффективность проводится в случае, когда рассматриваются несколько альтернативных медицинских вмешательств при одинаковых показаниях с различными стоимостью и эффективностью. Целью является выбор варианта с наименьшим коэффициентом затратной эффективности (Cost-Effectiveness Coefficient) – по сути, удельной стоимости в расчете на единицу эффекта [4].

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст больных был в пределах от 16 до 49 лет. Среди больных преобладали мужчины, составившие 72,5% всей группы. Наблюдаемые больные представляли собой социально-дезадаптированную группу: 83,3% больных не имели постоянной работы, а 53,9% из них – до поступления в стационар находились в местах лишения свободы. Наркотические вещества в инъекционной форме употребляли 80,4% из

Таблица 1

Режим применения противотуберкулезной химиотерапии больных, находящихся в исследовании

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Количество мг при среднем весе 65 кг
Изониазид	10 и 5	Парентерально и внутрь	10 ⁰⁰ и 18 ³⁰ после еды	2 раза в сутки, ежедневно	650 и 325
Рифампицин	10	Внутрь	8 ³⁰ до еды	1 раз в сутки ежедневно	650
Канамицин	16	Внутримышечно	10 ⁰⁰ –11 ⁰⁰	ежедневно	1040
Пиразинамид	25	Внутрь	10 ⁰⁰ после еды	1 раз в сутки, ежедневно	1625
Протионамид	12,5	Внутрь	22 ³⁰ после еды	1 раз в сутки, ежедневно	812,5

числа обследованных. Туберкулез легких у всех больных был выявлен впервые. При поступлении в клинику у 43,1% диагностирован инфильтративный, у 38,2% – диссеминированный туберкулез легких, у 17,6% – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и у 1% – фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Поражения легких у 36,3% больных носили распространенный характер и занимали более трех сегментов. Ограниченные по распространенности процессы (моно – и бисегментарные) выявлялись у 56,9% больных. У 74,5% больных определялись признаки аденогенности туберкулезного процесса. Деструктивные изменения определяли у 60,8%. Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте обнаруживались у 60,8% обследованных. Лекарственно-устойчивые штаммы МБТ выделялись у 58,1% больных.

Стадию ВИЧ-инфекции определяли по классификации В.В. Покровского (2001). Как показали исследования, чаще всего у больных диагностировалась 4А и 4Б стадии (37,3% и 56,8%, соответственно).

По возрасту, половому составу, клиническим формам и характеру туберкулезного процесса больные всех групп были однородными.

При сравнительной оценке динамики интоксикационного синдрома установлено, что ликвидация симптомов интоксикации у больных на фоне применения Циклоферона происходила более быстрыми темпами, в среднем опережая динамику II группы и контрольной группы на одну неделю. Опережающие темпы были отмечены по четырем из пяти симптомов интоксикации (слабость, потливость, повышенная температура, нарушение аппетита). Так, уже к концу первой недели снижение температуры тела у больных I группы отмечали в два раза чаще (28,9%) по сравнению с контролем (14,3%). Средний срок ее снижения до нормального уровня в I группе был достоверно меньше и составлял $2,33 \pm 0,3$ недели, тогда как в группе контроля – $3,48 \pm 0,4$ и в II группе – $3,32 \pm 0,4$ недели, что в полтора раза медленнее. К концу восьмой недели терапии жалобы на слабость определялись только у 26,3% больных I группы, в то время как в группе сравнения слабость регистрировалась у 37,1% больных, а у пациентов II группы – у 31,3% пациентов ($p < 0,05$).

Выявлены различия и по динамике респираторного синдрома. Так, кашель с мокротой при

поступлении в стационар наблюдался с одинаковой частотой во всех группах (56,9% в I гр, 62,5% в II гр. и 46,5% в контрольной группе). Более длительно он сохранялся у больных контрольной группы. Так, к концу 8-ой недели ХТ кашель сохранялся у 20,4% I группы, 25,0% – II и 29,4% – в группе контроля ($p < 0,05$). Начиная с четвертой недели ХТ, уменьшение кашля и выделения мокроты происходило быстрее в опытных группах, опережая группу контроля, в среднем, на одну неделю (в среднем в 1,5 раза). Темпы уменьшения катаральных явлений в легких у больных опытных групп к концу 8 недель были также почти в два раза выше, чем в ГС.

При изучении гематологических показателей установлено, что уровень СОЭ превышал нормальные значения у всех наблюдаемых больных. Наиболее выраженные изменения были в опытных группах на протяжении всего курса ХТ, исходно более низкие показатели СОЭ отмечались в II группе. К концу 8 недели ХТ в II группе значение СОЭ ($22,3 \pm 6,0$ мм/ч) также было достоверно выше, чем в I группе ($18,0 \pm 3,3$ мм/ч), ($p < 0,05$). Таким образом, СОЭ, как неспецифический тест, указывающий на активно протекающий воспалительный процесс, в динамике была наиболее высокой у больных ГС в отличие от пациентов опытных групп.

Динамика бактериовыделения у пациентов, участвующих в исследовании, отражена в таблице 2.

По данным таблицы видно, что применение адъювантной иммунотерапии при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных позволяет в большем проценте случаев прекратить бактериовыделение.

Оценивая динамику инволюции инфильтратов в легких у больных исследуемых групп мы установили, что во всех группах наиболее выраженная регрессия наблюдалась у больных с крупными инфильтратами. Полости распада перестали определяться у 20,4% больных I группы, у 25% больных II группы, и, только, у 11,8% больных контрольной группы. Таким образом, препараты Циклоферон и Ингарон оказывают позитивное влияние и на репаративные процессы, ускоряя процессы морфологического выздоровления.

Наибольший интерес представляли данные о характере влияния препаратов на состояние иммунологической реактивности организма.

Таблица 2

Динамика бактериовыделения у пациентов, участвующих в исследовании

Группы пациентов	Поступление	4 недели лечения	8 недель лечения
Циклоферон	100	50,0*	10,0*
Интераль+Ингарон	100	41,7*	16,7*
Контрольная	100	85,4	47,7*

Так, средний уровень абсолютного содержания CD4-лимфоцитов у пациентов I группы составил $421,6 \pm 72,6$ кл/мкл, II – $322,1 \pm 122,1$ кл/мкл и $446,3 \pm 98,0$ кл/мкл в контрольной группе (норма 570–1100 кл/мкл). К концу 8 недели показатель CD4 возрос до $441,0 \pm 51,7$ кл/мкл в I группе ($p > 0,05$), в II группе до $331,1 \pm 127,9$ кл/мкл ($p > 0,05$), а в группе контроля снизился до $392,4 \pm 126,4$ кл/мкл. ($p < 0,05$). В динамике, на фоне терапии отмечалось нарастание абсолютного содержания CD4-клеток в I группе на 5,0% и во II группе на 2,3%.

С целью определения показателя к назначению Циклоферона и препаратов интерферона у больных туберкулезом и ВИЧ/СПИДом в процессе лечения больные были разделены на две подгруппы, в зависимости от фонового уровня CD4-лимфоцитов. Среди пациентов, получающих Циклоферон, 27 больных имели стартовое значение CD4-лимфоцитов больше

350 кл/мкл. – 1 подгруппа, 24 больных имели стартовое значение CD4-лимфоцитов меньше 350 кл/мкл – 2 подгруппа.

Наиболее выраженное различие было получено при изучении иммунологических показателей. Так, у больных с исходным количеством CD4+ больше 350 кл/мкл. (1ПГ) к концу 8 недели терапии (окончание курса Циклоферона) наблюдали повышение CD4 на 11,0% – с $656,2 \pm 41,3$ кл/мкл до $728,4 \pm 74,7$ кл/мкл, а у больных с исходным количеством CD4 – меньше 350 кл/мкл., у больных II подгруппы (2ПГ) не только не наблюдался прирост Т-лимфоцитов с рецепторами CD4, а отмечалось их снижение на 17,9% (с $187,1 \pm 43,1$ кл/мкл до $153,6 \pm 27,0$ кл/мкл). Таким же тенденция наблюдалась и в отношении относительного и абсолютного содержания CD3+ и CD8+ лимфоцитов. В 1-ой подгруппе отмечалось их повышение, а во второй – снижение (табл. 3).

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей крови у больных на фоне терапии Циклофероном

Показатели		CD4+ > 350 кл/мкл		CD4+ < 350 кл/мкл	
		0 нед.	8 нед.	0 нед	8 нед.
CD3	п	27	23	24	21
	%	$86,5 \pm 1,5$	$91,2 \pm 2,0$	$72,5 \pm 2,6$	$69,1 \pm 2,8$
	кл/мкл	$1814,0 \pm 139,1$	$1941,9 \pm 233,0$	$877,4 \pm 154,4$	$836,3 \pm 203,6$
CD4	%	$26,3 \pm 3,0$	$31,5 \pm 3,2$	$17,1 \pm 5,1$	$16,8 \pm 5,7$
	кл/мкл	$656,2 \pm 41,3$	$728,4 \pm 74,7$	$187,1 \pm 43,1$	$153,6 \pm 27,0$
CD8	%	$64,1 \pm 2,6$	$64,4 \pm 4,4$	$42,9 \pm 2,9$	$41,9 \pm 4,5$
	кл/мкл	$1268,0 \pm 126,7$	$1318,7 \pm 275,0$	$548,3 \pm 91,2$	$546,7 \pm 125,4$
CD4/CD8		$0,70 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,06$

Среди пациентов, получавших Интераль и Ингарон, 7 больных имели стартовое значение CD4-лимфоцитов больше 350 кл/мкл. – 1 подгруппа, 9 больных имели CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. – 2 подгруппа. На фоне лечения пациенты отмечали улучшение самочувствия и повышения общего уровня качества жизни. Опережающие темпы были отмечены у пациентов 1 подгруппы по четырем из пяти симптомов интоксикации (слабость, потливость, повышенная температура, нарушение аппетита). Наиболее выраженное различие было получено при изучении иммунологических показателей. У пациентов с исходным количеством CD4+ более 350 кл/мкл. к окончанию терапии наблюдали повышение CD4 клеток на 19,5% (соответственно $556,7 \pm 120,0$ кл/мкл и $665,5 \pm 106,6$ кл/мкл), а у больных с исходным количеством CD4+ менее 350 кл/мкл. не только не наблюдалось увеличение содержания Т-лимфоцитов с рецепторами CD4, а отмечалось их снижение на 9,0% (соответственно

$157,4 \pm 66,0$ кл/мкл и $143,6 \pm 78,5$ кл/мкл) (табл. 4).

Таким образом, анализируя представленные данные, можно сделать заключение, что больным с уровнем CD4+ ниже 350 кл/мкл не показана иммунокорригирующая терапия Циклофероном и препаратами интерферона (Интералем и Ингароном). Назначение этих препаратов в эту стадию заболевания не только не способствует повышению CD4+ клеток, напротив наблюдается снижение этого класса Т-лимфоцитов, что свидетельствует об ухудшении патологического процесса и переходе больного в более тяжелую стадию болезни. Назначение этих препаратов у больных с уровнем CD4+ выше 350 кл/мкл, напротив, повышает их количественное содержание и препятствует переходу ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа.

Для проведения затратной эффективности применяемых в исследовании препаратов, была определена стоимость применяемых лекарственных препаратов (табл. 5–9).

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей крови у больных на фоне терапии Интералем и Ингароном

Показатели		CD4+ > 350 кл/мкл		CD4+ < 350 кл/мкл	
		0 нед.	8 нед.	0 нед.	8 нед.
CD3	N	7	7	9	9
	%	86,2 ± 3,2	86,3 ± 3,8	71,9 ± 5,8	69,0 ± 6,3
CD4	ккл/мкл	1915,7 ± 318,5	1921,3 ± 555,5	899,0 ± 210,3	787,7 ± 305,4
	%	31,3 ± 5,7	33,7 ± 5,9	14,7 ± 5,8	13,8 ± 5,9
CD8	ккл/мкл	556,7 ± 120,0	665,5 ± 106,6	157,4 ± 66,0	143,6 ± 78,5
	%	73,7 ± 3,2	74,3 ± 5,3	53,6 ± 10,5	53,0 ± 6,9
CD4/CD8	ккл/мкл	1513,6 ± 410,3	1524,2 ± 505,7	659,1 ± 166,0	624,3 ± 173,8
		0,81 ± 0,30	0,85 ± 0,27	0,22 ± 0,09	0,22 ± 0,13

Таблица 5

Стоимость и количество лекарственных препаратов, используемых в исследовании

Препарат	Доза, мг/кг	Кратность введения	Количество мг при среднем весе 65 кг	Количество лекарственных форм в сутки, на одного больного
Изониазид, Таблетки 300 мг Ампулы 10% раствор – 5 мл	10 и 5	2 раза в сутки, ежедневно	650 и 325	1 ампула, 2 таблетки
Рифампицин, капсулы 150 мг	10	1 раз в сутки ежедневно	650	4 капсулы
Канамицин, порошок для приготовления раствора для в/м инъекций, флакон 1г	16	ежедневно	1040	Флакон, 1г
Пиразинамид, таблетки 500 мг	25	1 раз в сутки, ежедневно	1625	3 таблетки
Протионамид, таблетки 250 мг	12,5	1 раз в сутки, ежедневно	812,5	3 таблетки

Таблица 6

Стоимость курса полихимиотерапии, используемого в исследовании

Препарат	Количество лекарственных форм в сутки, на одного больного	Стоимость единицы лекарственного вещества*, рублей	Стоимость лекарственного вещества в сутки, рублей	Стоимость лекарственного вещества на курс терапии, рублей
Изониазид, Таблетки 300 мг Ампулы 10% раствор – 5 мл	1 ампула, 2 таблетки	Ампула – 0,4 руб. Таблетка – 0,4 руб.	1,2 рубля	67,2
Рифампицин, капсулы 150 мг	4 капсулы	1,22 рубля	4,88 рубля	273,3
Канамицин, порошок для приготовления раствора для в/м инъекций, флакон 1г	Флакон, 1г	5,17 рублей	5,17 рублей	289,5
Пиразинамид, таблетки 500 мг	3 таблетки	1 рубль	3 рубля	168
Протионамид, таблетки 250 мг	3 таблетки	4,1 рубля	12,3 рублей	689

* Стоимость указана по данным ЗАО Протек на 11.08.06 (www.protek.ru) [5]

Таблица 7

Стоимость курса адъювантной терапии

Препарат	Суточная доза на одного больного	Стоимость единицы лекарственного вещества*, рублей	Стоимость лекарственного вещества в сутки, рублей	Стоимость лекарственного вещества на курс терапии, рублей
Циклоферон* 150 мг	600 мг	6,93	27,72	1552,3
Ингарон* 100 тыс. МЕ	100 тыс. МЕ	597,7	597,7	16736
Интераль** 3 млн МЕ	3 млн МЕ	187 рублей	187	5236

* Стоимость указана по данным ЗАО Протек на 11.08.06 (www.protek.ru)

** Стоимость указана по данным производителей

Таблица 8

Стоимость курса комбинированной полихимиотерапии, используемой в исследовании

Курс терапии	Стоимость курса терапии, рубль
ПХТ	1487
ПХТ+Циклоферон	3039
ПХТ+Ингарон+Интераль	23459

Таблица 9

Фармакоэкономический анализ применения Циклоферона и препаратов интерферона в комбинированной терапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Параметр	Группы пациентов		
	ПХТ+ Циклоферон	ПХТ+Интераль+ +Ингарон	ПХТ
Средняя стоимость в расчете на 1 пациента, рублей	3039	24359	1487
Отсутствие бактериовыделения по окончании терапии, %	90	83,3	52,3
Анализ затраты/эффективность	33,8	292,43	28,4

Наименьшие значения отношения затраты/эффективность рассматривались как наилучший показатель фармакоэкономической эффективности. По результатам проведенного исследования наиболее экономически обоснованной является применение противотуберкулезной химиотерапии в монорежиме или в сочетании с препаратом Циклоферон. Применение препаратов интерферона в исследуемом режиме хотя и приводит к повышению эффективности терапии, но является дорогостоящим, поэтому экономически нецелесообразным.

Выводы.

1. Применение препаратов интерферона Интераль и Ингарон и его индуктора Циклоферона в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и туберкулеза позволяет повысить эффективность лечения легочного туберкулеза.

2. Наряду с относительно быстрой ликвидацией симптомов туберкулезной интоксикации и уменьшением респираторных проявлений,

препараты оказывают иммуностимулирующее действие, особенно у ВИЧ-инфицированных с иммунным резервом, то есть с уровнем CD4+ больше 350 кл/мкл.

3. Экономически целесообразным является применение противотуберкулезной полихимиотерапии в монорежиме и в сочетании с препаратом Циклоферон. Применение Интераля и Ингарона является эффективным, но дорогостоящим и экономически нецелесообразным.

Список литературы

1. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Циклоферон в терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. – СПб, 1999. – 40 с.
2. Смольская Т.Т., Змушко Е.И., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В. Интерфероны и их индукторы в терапии ВИЧ-инфекции: Методические рекомендации для врачей – СПб, 1999. – 57 с.
3. Исаков В.А., Богоявленский Г.В. и соавт.. Опыт применения циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа – СПб, 1997. – 60 с.

4. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ // – М.: изд-во «Ньюдиамед», 2004: – 404 с.

5. Прайс-лист ЦВ Протек www.protek.ru

Summary

Outcome of treatment of 102 patients co-infected with HIV and tuberculosis hospitalised at 2nd City tuberculosis hospital in St. Petersburg was analysed. The median period of follow up was 8 weeks. The I group received in addition to antituberculosis medications

Tab. Cycloferon, while the II group received a and g interferons (Interal and Ingaron) in combination with antituberculosis medications; the III group (control) received antituberculosis treatment plus placebo. Interim assessment of the outcome of TB treatment at 8 weeks of follow up showed a remarkable improvement of clinical and immunological conditions in the patients who received interferons and cycloferon. Combined Cycloferon&antituberculosis treatment was observed to have the best tolerability profile and cost effectiveness.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНОМ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

А.А. Шульдяков, А.Н. Смагина, Е.П. Ляпина, Ю.Н. Линькова

Саратовский государственный медицинский университет

Хронический бруцеллез (ХБ) занимает первое место среди профессиональных заболеваний инфекционной и паразитарной этиологии. Длительное течение инфекции, преимущественное вовлечение в патологический процесс костно-суставной и нервной систем способствуют наступлению ранней потери трудоспособности и инвалидности больных, ограничению их социальных возможностей и снижению качества жизни (КЖ) [1, 5, 6, 8, 10, 14].

До настоящего времени дискутируется вопрос о том, могут ли изменения в психоэмоциональной сфере приводить к патологическим изменениям органов и систем, и возможен ли обратный саногенный эффект психики на состояние соматической сферы [2, 3]. В исследованиях, посвященных изучению психологических особенностей, КЖ больных с заболеваниями инфекционной этиологии, показано, что для этой группы пациентов характерна высокая степень патопсихологических изменений, которые рассматриваются исследователями, с одной стороны, как психогенные, связанные с реакцией на факт обнаружения у них инфекции, с другой стороны, как развивающиеся в структуре самого заболевания [3].

Поражения нервной системы при ХБ характеризуются развитием вялотекущих менингитов, менингоэнцефалитов, неврозов, оптико-вестибулярных и рецепторных нарушений, полирадикулонейропатиями [9, 11, 12, 13]. Вместе с тем, комплексного исследования психофункциональных сдвигов, показателей КЖ, их значимости для диагностики и оценки клинической картины бруцеллезной инфекции до настоящего времени не проводилось.

Во многом нерешенной остается проблема терапии ХБ. В соответствии с новой парадигмой клинической медицины одной из ключевых задач при лечении является улучшение КЖ паци-

ента [4]. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости наряду с этиотропной терапией использовать в лечении ХБ иммунокорректирующие препараты. Перспективным в последние годы при разнонаправленных изменениях иммунитета считаются иммуномодуляторы (особенно обладающие противовоспалительным эффектом), к которым относится циклоферон [7]. В настоящее время исследование КЖ больного может явиться важным критерием при оценке эффективности различных видов лекарственной терапии.

Цель работы – оценка клинической эффективности циклоферона в комплексной терапии больных активным ХБ и влияния препарата на динамику показателей КЖ, параметров психофункционального статуса.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели проведено обследование 40 пациентов с ХБ с помощью психофункциональных и традиционных клинико-лабораторных методов. В исследование включались больные с активной формой ХБ в возрасте от 30 до 50 лет, подписавшие протокол информированного согласия о целях и характере исследования. Критериями исключения из исследования являлись: больные с другими формами бруцеллеза, диффузными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом. Комплекс лечебных мероприятий у больных ХБ соответствовал общепринятым стандартам. Методом случайной выборки все пациенты были разделены на две группы (по 20 человек в каждой). В 1-й группе больным дополнительно в комплекс лечебных мероприятий был включен курс циклоферона (10 внутримышечных инъекций по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 23 сутки от начала лечения). После рандомизации существенных различий по полу, воз-

расту, основным клинико-лабораторным показателям между двумя изучаемыми группами не было.

При постановке диагноза «бруцеллез» учитывали данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, результаты специальных методов исследования (реакция Хеддельсона, реакция Райта, РПГА с бруцеллезным антигеном, определение нуклеиновых кислот возбудителей бруцеллеза в ПЦР, проба Бюрне). Форма ХБ диагностировалась в соответствии с общеизвестными критериями и классификацией Н.Д. Ющука [8].

При изучении психоэмоциональной сферы, показателей КЖ больных в динамике наблюдения (при поступлении и на 30–31 день лечения) использовались: опросник КЖ по методике SF-36 (Version 2 of the SF-36 Health Survey); методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения («САН» В.А. Доскин); тест Ч. Спилберга – Л. Ханина для определения уровня тревожности; «Шкалы депрессии» для оценки степени выраженности депрессии (адаптированы Т.И. Балашовой), «Шкалы астенизации» для оценки выраженности астенического синдрома (адаптирована И. Чертовой).

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютера Pentium IV. Использовались пакеты программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp»).

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный нами анализ клинической картины у 40 больных активной формой ХБ позволил констатировать, что на современном этапе заболевание сохраняет свои основные клинические признаки, которые позволяют диагностировать патологию и проводить дифференциальный диагноз.

При оценке психофункционального статуса у больных ХБ выявлены значительные изменения: типичной для большинства была устойчивая склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, беспокойством, нервозностью. По результатам тестирования, уровень реактивной тревожности у 30 больных (75%) в среднем составил 57,5 баллов (высокая реактивная тревожность), уровень личностной тревожности у 34 больных (85%) был 56,1 балл (высокая личностная тревожность). Уровень депрессии в 60% случаев характеризовался как легкая депрессия ситуативного генеза, в 40% – состояние без депрессии. При оценке астении выявлена высокая степень выраженности астенического синдрома в 65% случаев, умеренная степень выраженности – в 35%.

В настоящее время является общепризнанным, что при оценке тяжести заболевания и выборе методов терапии необходимо опираться не

только на соматические показатели здоровья, но и на критерии КЖ [4]. Изучение субсфер КЖ пациентов отражает их физическое и психологическое состояние. ХБ приводит к резкому снижению «уровня жизненной энергии» больных, показателей КЖ. Оценивая физическую составляющую КЖ, наименьшие значения (от 0 до 20 баллов) были выявлены по шкалам «интенсивность боли» в 100% случаев, «общее состояние» – в 95%. Основными факторами, ухудшающими психологическую сферу КЖ, являлись показатели шкал «эмоциональное функционирование» и «социальное функционирование», низкие значения по которым выявлены в 80% и 62,5% случаев соответственно.

Использование методики «САН» в оценке КЖ позволяет количественно контролировать динамику эмоционального состояния больных в форме самооценки ими своего самочувствия, активности и настроения. Анализируя результаты тестирования, было выявлено достоверное снижение показателей по всем категориям («самочувствие» – $2,6 \pm 0,1$ балла, «активность» – $3,1 \pm 0,1$ балла, «настроение» – $2,9 \pm 0,1$ балла), что свидетельствует о снижении подвижности, скорости и темпа протекающих функций, утомлении и падении работоспособности, изменении эмоционального фона.

Анализируя результаты лечения больных активным ХБ, прежде всего учитывали динамику клинических симптомов заболевания. Установлено, что у больных 1-й группы на фоне комплексной терапии с включением иммуномодулятора циклоферона клинические проявления ХБ в виде повышения температуры, потливости, общей слабости, снижения аппетита, головной боли, выраженных артралгий, болезненных фиброзитов, синовитов, бурситов, тендовагинитов, миалгий, скованности и ограничения движений в суставах, парестезий, похолодания конечностей редуцировались динамичнее, чем во 2-й группе (табл. 1). Большое значение имеет оценка больными результатов проводимой терапии: через месяц от начала лечения в 1-й группе улучшение отмечено пациентами в 30% случаев, значительное улучшение – в 70%, в то время как во 2-й группе соответственно в 65% и 30%, а в 5% случаев во 2-й группе больные указали на отсутствие эффекта от лечебных вмешательств (табл. 1).

Уменьшение числа рецидивов и обострений ХБ – одна из ключевых задач при осуществлении комплекса лечебных мероприятий при бруцеллезе. Диспансеризация больных ХБ выявила, что обострения заболевания отмечались через полгода в 50% случаев, а через год – в 95% случаев во 2-й группе против 25% и 40% соответственно у пациентов, в комплексном лечении которых использовался циклоферон (1-я группа).

Таблица 1

Частота встречаемости (%) клинических симптомов хронического бруцеллеза на 30–31 день от начала терапии в зависимости от метода терапии ($M \pm m$).

Клинические симптомы		1-я группа (циклоферон, n = 20)	2-я группа (традиционные методы, n = 20)
Головная боль		35*	70
Повышенная температура		10*	45
Потливость		25*	60
Общая слабость		35*	70
Снижение аппетита		20	40
Выраженные артралгии		5*	35
Миалгии		10*	40
Частота синовита, бурсита		5*	35
Частота тендовагинита		0*	25
Болезненные фиброзиты		5*	30
Нарушения функции суставов	1 степени (частичное)	30*	65
	2 степени (значительное)	0	5
Парестезии	Беспокоят часто	0*	25
	Беспокоят редко	20*	0
Похолодание конечностей		0*	20
Оценка эффективности терапии больным	Нет эффекта	0	5
	Улучшение	30*	65
	Значительное улучшение	70*	30

* Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении между 1-й и 2-й группами

Повторное изучение состояния эмоциональной сферы после проведенного комплексного лечения выявило, что показатели КЖ, связанные с физическим здоровьем, улучшались динамичнее у пациентов 1-й группы, чем во 2-й группе (таблица 2). При анализе психологического компонента здоровья констатированы более высокие значения параметров в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. Также было установлено, что у пациентов 1-й группы показатели «САН» были значительно выше, чем у больных 2-й группы (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплексное лечение ХБ с использованием циклоферона в значительно большей степени способствует улучшению КЖ больных, чем традиционные методы терапии.

При оценке параметров, отражающих показатели психофункционального статуса, отмечено снижение уровня тревожности, депрессии, астенического синдрома на фоне проводимой терапии в обеих обследуемых группах, однако у пациентов 1-й группы (циклоферон) динамика изучаемых параметров была более благоприятной (табл. 2).

Необходимо подчеркнуть, что восстановление параметров КЖ и психофункциональных показателей у больных 1-й группы четко

коррелировала с клиническим улучшением. Таким образом, определение показателей КЖ позволяет объективнее оценить общее состояние больного, а использование их в динамике дает возможность судить об эффективности лекарственного препарата, проводимой терапии в целом.

Выводы

Формирование патологического процесса при активных формах хронической бруцеллезной инфекции сопровождается значительным снижением качества жизни больных и дисбалансом психофункциональных показателей с ухудшением физического, психологического здоровья, социального функционирования.

Параметры качества жизни и психофункциональные показатели позволяют объективизировать критерии диагностики форм хронического бруцеллеза, оценку динамики патологического процесса.

Комплексное лечение больных активным хроническим бруцеллезом с применением циклоферона позволяет существенно ускорить наступление ремиссии, практически в 2 раза уменьшить частоту обострений.

У больных активным хроническим бруцеллезом на фоне лечения с использованием инъекций циклоферона параметры качества жизни и

Таблица 2

Показатели качества жизни и психофункциональной сферы (баллы) у больных хроническим бруцеллезом в зависимости от метода терапии (М ± m)

Рассматриваемые параметры		1-я группа (циклоферон, n = 20)	2-я группа (традиционные методы, n = 20)
SF-36, физическое здоровье	Физическое функционирование	37,4 ± 1,9*	28,7 ± 1,6
	Физическое состояние	44,4 ± 2,7*	35,3 ± 1,9
	Интенсивность боли	22,4 ± 1,4*	9,75 ± 0,6
	Общее состояние	22,5 ± 1,5*	12,4 ± 1,4
SF-36, психическое здоровье	Жизненная активность	48,9 ± 2,2*	41,6 ± 2,1
	Социальное функционирование	39,2 ± 2,1*	30,4 ± 1,9
	Эмоциональное функционирование	46,3 ± 2,5*	30,4 ± 2,9
	Психологическое здоровье	48,9 ± 2,5*	38,9 ± 2,4
Опросник «САН»	Самочувствие	3,4 ± 0,08*	3,1 ± 0,03
	Активность	4,4 ± 0,6*	2,8 ± 0,2
	Настроение	4,6 ± 0,1*	3,2 ± 0,6
Уровень депрессии («Шкала депрессии»)		45,1 ± 0,5	48,3 ± 0,2
Уровень тревожности (тест Спилбергера – Ханина)	реактивная	46,3 ± 0,2*	50,3 ± 0,2
	личностная	42,3 ± 0,2*	48,3 ± 0,4
Уровень астении («Шкала астенизации»)		76,4 ± 1,6*	80,3 ± 0,8

* Различия достоверны (p < 0,05) при сравнении между 1-й и 2-й группами

психофункциональные показатели характеризуются ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации, что свидетельствует о перспективности применения препарата в терапии ХБ.

Список литературы

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе. В. // Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции "Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте" – Махачкала. – 2000. – С. 131–137.
2. Губачев Ю.М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. СПб. Медицина 1981, 243с.
3. Коваленко С.Н., Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Соловьева С.Л. Оценка качества жизни больных инфекционного стационара Учебное пособие. СПб-2005, 80с.
4. Новик А.А., ИONOBA T.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: изд. дом «Нева», 2002, 320с.
5. Покровский В.И., Пак С.Г. с соавт. Инфекционные болезни и эпидемиология. // 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. – 816с.: ил., 549–559 с.
6. Черкасский В.Л., Иванов А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России. // Мед. журн. Эпидемиология и инфекционные болезни М., «Медицина», – 1996. – № 2. – С. 12–13.
7. Шульдяков А.А., Молодкина О. Н., Ляпина Е. П. и др. Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона в комплексном лечении хронического бруцеллеза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. № 2006, С. 30–32.
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням // том 1, 2-е изд, перераб. и доп. М: ВУНМИЦ, 1999. – 454 с, 322–338 с.

9. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2004. – Mar; 25 (3). P. 395–401.

10. De Massis F, Di Girolamo A, Petrini A, Pizzigallo E, Giovannini A. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997–2002. // Clin Microbiol Infect. 2005 Aug; 11 (8): 632–6.

11. Goktepe AS, Alaca R, Mohur H, Coskun U Neurobrucellosis and a demonstration of its involvement in spinal roots via magnetic resonance imaging. Spinal Cord. 2003 Oct; 41 (10): 574-.

12. Koussa S, Tohme A, Ghayad E, Nasnas R, El Kallab K, Chemaly R. Neurobrucellosis: clinical features and therapeutic responses in 15 patients. // Rev Neurol (Paris). 2003 Dec; 159 (12): 1148–55.

13. Namiduru M, Karaoglan I, Yilmaz M. Guillain-Barre syndrome associated with acute neurobrucellosis. // Int J Clin Pract. 2003 Dec; 57 (10): 919–20.

14. Romero Otero J, Martinez Silva V, et al. Bilateral brucellosis psoas abscess: one case is related and literature review. // Actas Urol Esp. 2005 Jul-Aug; 29 (7): 704–7.

Summary

The clinical research of Cycloferon efficacy in the treatment the brucellosis patients has been carried out in order to improve the chronic brucellosis therapy.

Administration of Cycloferon in the combined therapy of chronic brucellosis results in a faster recovery of the patients, decreasing the recurrence rate at the same time. The clinical efficacy of Cycloferon has been confirmed by the considerable improving of quality of life and psychic-functional indexes for the patients with brucellosis infection. Thus Cycloferon is a perspective remedy for the patients with chronic forms of brucellosis infection.

РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Т.В. Попонникова, О.С. Пиневиц, Т.Ю. Панько, Т.Н. Вахрамеева

Кемеровская государственная медицинская академия

Областная клиническая больница № 1, г. Кемерово

Проблема лечения инфекций, связанных с укусами иксодовых клещей, актуальна для многих эндемичных регионов России в связи с высоким уровнем заболеваемости, тяжестью клинического течения и исходов [3, 15]. Дети и подростки ежегодно составляют до 30% среди заболевших после укусов иксодовых клещей. В последние годы представления о клещевых инфекциях принципиально изменились. Установлено, что это группа заболеваний различной этиологии, в которую входят, кроме широко известного клещевого энцефалита (КЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ), гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и другие [6, 9]. Обширный ареал обитания таёжного клеща, являющегося общим переносчиком различных возбудителей, определяет широкое распространение этих заболеваний и высокую вероятность развития микст-инфекций [2, 11, 13]. Разнообразие биологических свойств возбудителей данной группы заболеваний и полисистемность вызываемых ими поражений определяют необходимость дифференцированного подхода к лече-

нию, осуществление которого возможно при всестороннем обследовании больных, включая серологические реакции на весь спектр клещевых инфекций. В условиях недостаточной изученности патогенеза микст-инфекций в клинической практике доминирует односторонний подход к лечению, предполагающий элиминацию возбудителей как основную цель. Значительно меньше внимания уделяется комплексной коррекции воспалительного процесса.

Цель исследования – оценка эффективности иммунотерапии с применением циклоферона при различных этиологических вариантах и клинических формах клещевых инфекций у детей.

Материал и методы исследования. Проведен анализ 592 клинических случаев клещевых инфекций у детей в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст $9,6 \pm 0,5$ лет), обследованных и получивших комплексное лечение в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии в 1997–2006г. г. Структура больных по клиническим формам и этиологии представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по клиническим формам и этиологии клещевых инфекций

Этиология	Клиническая форма					
	Лихорадочная	Менингеальная	Менингоэнцефалитическая	Эритема	Поражение периферич. нервной системы	Всего больных
КЭ	43 / 10*	54 / 16*	18 / 8*	-	-	115 / 34*
ИКБ	99 / 12*	81 / 17*	6 / 1*	38 / 5*	29 / 6*	253 / 41*
КЭ+ИКБ	47 / 16*	91 / 22*	40 / 22*	-	-	178 / 60*
КЭ+МЭЧ	-	1	3 / 2*	-	-	4 / 2*
ИКБ+МЭЧ	12 / 7*	4 / 1*	-	4	-	20 / 8*
ИКБ+КЭ+МЭЧ	4 / 1*	-	4 / 3*	-	-	8 / 4*
МЭЧ+ГАЧ	11 / 4*	-	-	-	-	11 / 4*
КЭ+ГАЧ	-	1	2 / 2*	-	-	3 / 2*
Всего больных	216 / 50*	232 / 56*	73 / 38*	42 / 5*	29 / 6*	592 / 155*

Примечание. * – количество больных, получивших курс лечения циклофероном.

Во всех случаях применялись иммуноглобулин человеческого против клещевого энцефалита, антибиотики, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. В 155 случаях проведен курс лечения циклофероном (12,5% раствор внутримышечно). Определение IgG и IgM к

возбудителю ИКБ – *B. burgdorferi* в парных сыворотках крови проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем («ДАКО», Дания), к *E. chaffensis* (МЭЧ) и к *A. phagocytophila* (ГАЧ) – ИФА с использованием рекомбинант-

ных тест-систем («Омникс», г. Санкт-Петербург), к вирусу КЭ – в реакции торможения геммагглютинации с антигеном вируса. Всем больным проведены общие клинические, биохимические и нейрофизиологические исследования в динамике заболевания. Окончательный диагноз подтверждался комплексной экспертной комиссией с учетом эпидемиологического анамнеза, результатов серологических реакций, клинических особенностей и данных ликворологических исследований. Для определения цитохимических показателей функциональной активности лейкоцитов периферической крови использовался спонтанный НСТ-тест (сНСТ-тест). Реакция основана на восстановлении нитросинего тетразолия ("Sigma", США) до нерастворимой формы – диформаза. Результат выражался в процентах диформазан-позитивных клеток на 100 нейтрофилов. Для определения функционального резерва нейтрофилов проводился индуцированный НСТ-тест (иНСТ-тест) с использованием в качестве индуктора 0,1% раствора зимозана ("Sigma", США). Индекс стимуляции (ИС) рассчитывался отношением показателей иНСТ и сНСТ-тестов. В группе здоровых детей (30 человек) показатель сНСТ-теста составлял $5,9 \pm 0,22\%$, иНСТ – $13,4 \pm 0,70\%$. Статистическая обработка материала проводилась с использованием корреляционного анализа и критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Все рассматриваемые клинические случаи объединяли общий эпидемиологический анамнез и преобладающие в клинической картине общеинфекционные проявления, неспецифичные для определенных нозологических форм. Микст-инфекции проявлялись преимущественно в виде общеинфекционного синдрома, серозного менингита и менингоэнцефалита, характеризовались острым началом и более тяжелым течением в сравнении с моно-инфекциями.

При лихорадочной форме микст-инфекции КЭ и ИКБ у всех больных отмечена фебрильная лихорадка длительностью $6,7 \pm 0,9$ дней, что больше в сравнении с лихорадочной формой КЭ ($p < 0,05$) и ИКБ в стадии ранней диссеминации ($p < 0,05$). При сочетании МЭЧ, ГАЧ, ИКБ и КЭ у всех больных выявлялись общемозговые симптомы, сохранявшиеся в течение $4,5 \pm 0,3$ дней. Признаки раздражения мозговых оболочек при отсутствии воспалительных изменений в ликворе отмечены у 48% больных. В случаях применения циклоферона при лихорадочных формах моно-инфекций КЭ и ИКБ, а так же микст-инфекции КЭ и ИКБ влияния иммунотерапии на клинические показатели не отмечено.

При серозном менингите смешанной этиологии менингеальные симптомы сохранялись в течение $12,9 \pm 1,1$ дней (при КЭ – $6,6 \pm 1,1$ дней, $p < 0,001$, при ИКБ – $7,7 \pm 0,8$, $p < 0,01$),

общемозговые симптомы – в течение $13,3 \pm 1,3$ дней. В случаях применения циклоферона при менингеальных формах микст-инфекции КЭ и ИКБ, ИКБ и МЭЧ выявлено значительное уменьшение продолжительности общемозговых проявлений (до $6,6 \pm 0,5$ дней, $p < 0,05$) и менингеальных симптомов (до $7,9 \pm 0,9$, $p < 0,05$), что сопоставимо с данными показателями при моно-инфекциях.

При менингоэнцефалитической форме микст-инфекции КЭ и ИКБ на фоне выраженного общеинфекционного синдрома наблюдалась клиническая картина нарастающего отека головного мозга с угнетением сознания и судорогами с последующим формированием параличей и когнитивных нарушений. Воспалительные изменения в ликворе проявлялись смешанным или лимфоцитарным цитозом $144,5 \pm 37,3$ клеток в 1 мкл. Менингеальный синдром наблюдался более длительно ($20,2 \pm 1,9$ дня), чем при КЭ ($15,5 \pm 1,8$ дня, $p < 0,05$). Общеинфекционные проявления были также более продолжительными ($19,4 \pm 2,3$ дня) в отличие от КЭ ($13,9 \pm 1,7$, $p < 0,05$). В случаях применения циклоферона при менингоэнцефалитических формах КЭ, ИКБ, микст-инфекции КЭ и ИКБ, КЭ и ГАЧ, а также КЭ, ИКБ и МЭЧ отмечено достоверное снижение продолжительности лихорадочного периода ($7,2 \pm 2,2$ дня, $p < 0,01$), менингеальных проявлений ($11,3 \pm 1,6$ дня, $p < 0,05$) и кратности судорожных припадков ($p < 0,05$). На фоне иммунотерапии количество лейкоцитов и процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов достигали нормальных значений на 2 неделе от начала лечения (при отсутствии в схеме лечения циклоферона гематологические изменения сохранялись в течение 5–6 недель). При сочетании КЭ с ГАЧ и МЭЧ наблюдалось повышение уровня аминотрансфераз в крови, которое на фоне применения циклоферона регрессировало в течение 10–14 дней (в контрольной группе – до 20 дней, $p < 0,05$).

Влияния терапии циклофероном на клиническое течение и изменения лабораторных показателей при локальных формах ИКБ (эритема, регионарная мононевропатия, синдром Баннварта) не выявлено.

Изучение функциональной активности нейтрофилов характеризует все этапы воспалительного процесса и позволяет оценить его тенденции. НСТ-тест определяет итоговую реакцию одной из ключевых ферментативных систем, ответственных за цитотоксический потенциал лейкоцитов за счет вырабатываемых ими активных форм кислорода, а их дополнительная стимуляция выявляет функциональные резервы биоцидности клеток. Индуцированный НСТ-тест можно рассматривать как цитохимический критерий готовности к завершению фагоцитозу. Поэтому результаты, получаемые

Таблица 2

Динамика показателей биоцидности лейкоцитов периферической крови (индекс стимуляции, у. е.) при различных клинических формах клещевых инфекций

Клиническая форма	Острый период		Регресс клинических проявл.	
	основная группа	на фоне лечения циклофероном	основная группа	на фоне лечения циклофероном
	N = 96	N = 134	N = 96	N = 134
Лихорадочная	4,62 ± 0,18	4,2 ± 0,36	5,65 ± 0,25 [#]	7,22 ± 0,25 ^{#*}
Менингеальная	3,12 ± 0,26	3,22 ± 0,4	5,2 ± 0,34 [#]	6,65 ± 0,35 ^{#*}
Менингоэнцефалит.	3,42 ± 0,45	3,14 ± 0,55	2,12 ± 0,2 [#]	3,45 ± 0,3 [*]

Примечание. [#] – достоверные отличия в сравнении с исходным значением, $p < 0,05$

^{*} – достоверные отличия в сравнении с основной группой, $p < 0,05$

при постановке НСТ-теста, достоверно отражают не только сам процесс повреждения, но и динамику его развития и исход [4, 7]. Динамика биоцидности лейкоцитов при различных клинических формах клещевых инфекций представлена в таблице 2.

При лихорадочных формах клещевых инфекций отмечено повышение биоцидности нейтрофилов, что проявлялось увеличением показателей сНСТ-теста до $8,1 \pm 0,38\%$, иНСТ-теста до $41,41 \pm 3,45\%$, а ИС – до 4,6, что свидетельствовало о существенном резерве биоцидности лейкоцитов, не смотря на их значительную активацию с первых дней болезни. Уровень биоцидности коррелировал с продолжительностью лихорадки ($r = 0,7$, $p < 0,05$). По мере регресса клинических симптомов наблюдалось снижение значений сНСТ-теста до $6,1 \pm 0,17\%$ ($p < 0,05$), возрастание показателя иНСТ-теста до $46,8 \pm 3,35\%$ и ИС до $5,6 \pm 0,25$ ($p < 0,05$). На фоне терапии циклофероном ИС возрастал в динамике до $7,2 \pm 0,25$ ($p < 0,05$), что отражало восстановление резерва биоцидности. Динамика показателей сНСТ, иНСТ-тестов и ИС при лихорадочных формах микст- и моно-инфекций была однонаправленной и соответствовала клинической выраженности общепериферического синдрома.

При менингите выявлена максимальная функциональная активность нейтрофилов и мобилизация биоцидного потенциала. Значения сНСТ-теста возрастали до $13,8 \pm 0,9\%$, что в 1,7 раз больше, чем при лихорадочных формах. Уровень биоцидности коррелировал с длительностью лихорадки ($r = 0,7$, $p < 0,05$) и воспалительными изменениями в ликворе ($r = 0,5$, $p < 0,05$). И-НСТ-тест возрастал до $48,77 \pm 2,73\%$ ($p < 0,05$), однако ИС при этом снижался до $3,12 \pm 0,26$ ($p < 0,01$ в сравнении с лихорадочными формами). В динамике с-НСТ-тест снижался до $10,75 \pm 0,54\%$ ($p < 0,05$), превышая данный показатель при лихорадочных формах в 1,7 раз. ИС возрастал до $5,2 \pm 0,34$, что в 1,8 раз больше в сравнении с острым периодом. На фоне терапии циклофероном ИС воз-

растал в динамике до $6,65 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), что характеризовало повышение биоцидного потенциала нейтрофилов и соответствовало регрессу клинических симптомов.

Показатель сНСТ-теста при менингоэнцефалите варьировал от 2,6 до 12,7% (в среднем $8,35 \pm 1,37\%$), что меньше, чем при менингите ($p < 0,05$). Отмечались низкие показатели иНСТ-теста – $28,03 \pm 2,61\%$, что в 1,7 раз ниже в сравнении с менингитом ($p < 0,01$). ИС снижался до $2,12 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), что в 2,7 раз ниже в сравнении с менингеальной формой и в 3,1 раз ниже – в сравнении с лихорадочной. Снижение показателей ИС в сочетании нарастанием значений сНСТ-теста в динамике соответствовало неблагоприятному течению болезни и свидетельствовало об отсутствии адекватной реакции нейтрофилов на стимулирующее воздействие медиаторов воспаления. На фоне терапии циклофероном ИС оставался стабильным или незначительно возрастал в динамике до $3,45 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Это характеризовало относительную сохранность биоцидного потенциала, что представляется особенно важным с учетом достоверного влияния иммунотерапии на тяжесть клинических проявлений менингоэнцефалита.

Полученные результаты, подтверждают значение ИС как интегрального показателя, отражающего общий флогогенный потенциал лейкоцитов крови, выражающийся как в реальной, так и потенциальной их готовности к ответу на любые стимулирующие воздействия. Чем ниже ИС, тем меньше эта готовность и менее эффективны репаративные процессы. Эти закономерности находят свое отражение в клинических проявлениях рассматриваемых инфекций. Динамика показателей ИС на фоне применения циклоферона свидетельствует о существенном влиянии иммунотерапии на сохранность и процесс восстановления биоцидности лейкоцитов, независимо от этиологии клещевой инфекции.

Заключение. Сложившаяся в последние десятилетия система профилактики, диагнос-

тики и лечения клещевых инфекций, ориентированная преимущественно на клещевой энцефалит, требует совершенствования с учетом новых сведений об этиологическом разнообразии болезней, передающихся иксодовыми клещами [1, 5, 10]. В связи с установленным этиологическим разнообразием клещевых инфекций очевидно необоснованно широкое применение иммуноглобулина против клещевого энцефалита, что приводит к некорректной иммунотерапии у большинства больных и нерациональному расходу препарата при проведении пассивной иммунопрофилактики. Результаты исследований свидетельствуют о том, что большая часть клинических случаев, расценивающихся как клещевой энцефалит в силу повсеместной доступности серологической диагностики, является микст-инфекцией, что требует принципиального пересмотра принципов медикаментозного лечения и подтверждает целесообразность рассмотрения каждого случая развития заболевания как потенциальной микст-инфекции. Большинство клинических случаев клещевых моно- и микст-нейроинфекций (различные сочетания клещевого энцефалита, боррелиоза, эрлихиоза, анаплазмоза) в остром периоде не сопровождаются диагностически значимыми симптомами, характерными для определенного этиологического варианта инфекции, несмотря на значительные различия биологических свойств возбудителей [8, 12, 14]. Микст-инфекция характеризуется усилением тяжести клинических проявлений в сравнении с моно-инфекциями, что проявляется увеличением длительности и выраженности общеинфекционных, менингеальных, общемозговых и очаговых симптомов. Это свидетельствует о важной роли макроорганизма, в частности – выраженности системных воспалительных реакций, в формировании определенной клинической формы болезни, особенностей её течения и исхода. Степень и динамика биоцидной активности лейкоцитов отражают тяжесть течения болезни и имеют прогностическое значение. Снижение биоцидного потенциала нейтрофилов, как правило, сопровождается наиболее тяжелыми клиническими проявлениями. Применение циклоферона в остром периоде болезни способствует восстановлению резервов биоцидности лейкоцитов, что позволяет расценивать иммунотерапию с использованием данного препарата как патогенетически обоснованную и эффективную, особенно в отношении наиболее тяжелых – менингеальных и менингоэнцефалитических форм клещевых инфекций.

Эффективность иммунотерапии циклофероном не зависит от этиологии клещевой инфекции, что подтверждает ведущую роль системных воспалительных реакций в патогенезе

данной группы заболеваний и позволяет применять препарат в остром периоде до серологического подтверждения диагноза. В условиях развития микст-инфекции коррекция неспецифического звена иммунитета является важнейшим компонентом комплексного лечения.

Список литературы

1. Григорян Е. В., Коренберг Э. И., Воробьева Н. И. и др. Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России // Эпидемиология и паразитарные болезни. – 2000. – № 6. – С. 20–23.
2. Дубинина Е. В., Алексеев А. Н. Динамика биоразнообразия возбудителей болезней переносимых клещами рода *Ixodes*: анализ многолетних данных // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 2. – С. 13–19.
3. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, 2001. – 359 с.
4. Кокряков В. Н. Биология антибиотиков животного происхождения. – СПб.: Наука, 1999. – 162 с.
5. Коренберг Э. И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций передающихся иксодовыми клещами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 2. – С. 32–36.
6. Коренберг Э. И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 4. – С. 10–16.
7. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
8. Попонникова Т. В., Субботин А. В. Особенности клинических проявлений острого периода сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 1. – С. 1–9.
9. Сидельников Ю. Н., Медяников О. Ю., Иванов Л. И. и др. Клинико-лабораторная характеристика гранулоцитарного эрлихиоза человека на юге Дальнего востока России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 28–31.
10. Субботин А. В., Попонникова Т. В. Нейроборрелиоз у детей. – Кемерово: Летопись, 2001. – 121 с.
11. Шпынов С. И., Рудаков Н. В., Ястребов В. К. и др. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2004. – № 2. – С. 10–14.
12. Dumler J. S., Choi K.-S., Garcia-Garcia J. C. et al. Human Granulocytic Anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum* // Emerg. Infect. Diseases. – 2005. – Vol. 11, N. 12. – P. 246–248.
13. Levin M. L., Fish D. Acquisition of Coinfection and Simultaneous Transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* Ticks // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68, N. 4. – P. 2183–2186.
14. Lesnicar G., Poljak M., Seme K. et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000 // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – Vol. 22, N. 7. – P. 612–617.
15. Poponnikova T. V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia // International Journal of Medical Microbiology. – 2006. – Vol. 206. – P. 59–62.

Summary

Clinical peculiarities and functional activity of leukocytes in different tick-borne infection in children— tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis, human monocytis ehrlichiosis and human granulocytis anaplasmosis were researched. Data showed that the disease may progress in a febrile form, meningitis and meningoencephalitis. According to comparative analysis on main criteria mixed-infections

manifested more severe progression of general clinical manifestations and absence of specific for mono-infections symptoms have been recorded. The results of our analyses lead to the conclusion that cycloferon immunotherapy is effective in meningitis and meningoencephalitis. Effect of immunotherapy does not depend on etiology and cycloferon may be recommended for treatment of different of tick-borne infection in children.

ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОПОРТАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

В.Е. Куликов

*Институт медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава
Мудрого, Великий Новгород*

Основной причиной хронизации вирусных гепатитов (ХГ) считается персистенция HBV и HCV – инфекций в результате несостоятельности иммунной защиты [1]. Морфологические признаки ХГ не являются строго специфическими. Они представлены прежде всего портальной инфильтрацией мононуклеарами, которые проникают в дольку, разрушая при этом пограничную пластинку. Состав клеток инфильтрата имеет свои особенности при гепатитах, вызванных различными вирусами. Распространение инфильтрата в перипортальную зону сопровождается развитием ступенчатых некрозов (разрушение клеток паренхимы на границе с портальными трактами). При дальнейшем распространении клеток инфильтрата до соседних портальных трактов или центральной зоны формируются мостовидные некрозы, характеризующие высокую активность гепатита. Кроме ступенчатых и мостовидных некрозов, могут встречаться внутрилобулярные очаги небольших размеров, которые также окружены воспалительным инфильтратом. Гибель клеток печени при всех видах ХГ может происходить путём не только некроза, но и апоптоза. ХГ, сопровождающиеся фиброзом, нередко могут переходить в цирроз, на фоне которого возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Учитывая новую классификацию ХГ (Desmet V. J. et al., 1994), в гепатологиической практике определяют индекс гистологической активности, стадию процесса и степень его хронизации. Индекс гистологической активности (ИГА) предложен R.G. Knodell в 1981 году. В настоящее время существует ряд модификаций, адаптированных в отношении В и С гепатитов. На основании изучения ИГА можно говорить о слабой, умеренной и выраженной степени активности процесса. Стадия ХГ отражает

временное его течение и характеризуется степенью склероза (фиброза) печени вплоть до развития цирроза [3].

Морфологически о стадии ХГ можно судить и по гистологическому индексу склероза, который позволяет различать несколько видов склероза при ХГ: слабый (портальный и перипортальный), умеренный (порто-портальные септы), тяжёлый (порто-портальные и порто-центральные септы), цирроз. Для оценки активности вирусной инфекции и активности печёночного процесса, динамики течения заболевания наибольшее значение придаётся изучению уровней сывороточных аминотрансфераз [4].

Исследования показали, что уровень сывороточных аминотрансфераз при ХГ подвержены выраженной самостоятельной динамике при относительной стабильности других лабораторных показателей. Уровень АСТ и АЛТ отражает активность иммунного ответа «хозяина» на вирусную инфекцию (иммунный цитолиз). Отмечено, что у 50–70% больных с исходно нормальным уровнем АСТ и АЛТ в течении нескольких месяцев наблюдения может выявляться хотя бы однократное его повышение, а у 80% больных, имевших исходно повышение АСТ и АЛТ, хотя бы однократно фиксироваться нормальный уровень [5].

Результаты изучения корреляции между лабораторными и морфологическими признаками активности печёночного процесса у больных ХГ разноречивы, что объясняется большей изменчивостью уровня АСТ и АЛТ. Отмечено, что гистологические признаки активности печёночного процесса могут сохраняться длительно и зачастую отражать предшествующий, чем текущий активный цитолиз [6]. Этим возможно объясняется нередкие несоответствия лабора-

торной и гистологической степени активности. Но, несмотря на наличие таких наблюдений и разноречивостью результатов исследований, в большинстве из них выявлена прямая корреляция между биохимическими и гистологическими признаками активности [7].

В литературе имеются сведения о том, что при применении непараметрического корреляционного анализа (по методу Spearman) выявлена прямая корреляция между уровнями морфологической активности (в баллах) и уровнями АСТ ($r = 0,33$, $p = 0,000004$), АЛТ ($r = 0,28$, $p = 0,00007$), ГГТП ($r = 0,17$, $p = 0,02$), ЩФ ($r = 0,23$, $p = 0,001$), γ – глобулинов ($r = 0,19$, $p = 0,006$), исследованных в период проведения биопсии печени [8–10]. Авторы проанализировали также степень активности по морфологическим признакам (1–4, 5–8, 9–12 и 13–18 баллам по R. Knodell) в группах больных с различной динамикой АСТ и АЛТ. В данном исследовании отмечено, что в группе больных, объединённых по признаку наличия колебаний от нормального уровня до повышения (более чем в 1,5 раза), а также в группе больных со стойко повышенным уровнем АСТ и АЛТ, средние баллы морфологической оценки активности были выше и статистически достоверно отличались друг от друга. Так, в группе больных с низкой активностью (до 1,5 кратного) АСТ и АЛТ средний балл морфологической оценки активности составил $1,9 \pm 0,5$, в группе больных со стойко повышенной активностью (более 1,5 – кратного) АСТ и АЛТ средний балл морфологической активности составлял уже $2,5 \pm 0,5$ ($p < 0,0001$ в группах сравнения).

Таким образом, уровень сывороточных аминотрансфераз является одним из самых важных и полезных лабораторных показателей в оценке степени активности печёночного процесса. В целом выявлена прямая корреляция между гистологической степенью активности и уровнем АСТ и АЛТ.

Цель исследования. Проанализировать и изучить параметры гепатопортальной гемодинамики у больных ХГ с учетом степени активности некровоспалительного процесса в печени.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 243 больных ХГ различной степени активности, из них минимальной степени (первая группа) – 83 (47 мужчин и 36 женщин, средний возраст – $44,2 \pm 4,1$ лет), умеренной степени (вторая группа) – 79 (45 мужчин и 34 женщины, средний возраст – $45,9 \pm 4,2$ лет) и высокой степени (третья группа) – 81 (49 мужчин и 32 женщины, средний возраст $46,8 \pm 4,9$ лет) больных. Диагноз заболеваний и верификация результатов ставились в полном соответствии с классификацией экспертов ВОЗ (Лос-Анджелес, 1996). Перечень обязательных исследований был в соот-

ветствии со «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» (2002). Обработка полученных результатов осуществлялась при помощи компьютерной статистической программы StatSoft Statistica, 99, версия 5.5. А, серийный номер axxr 107b218402fa.

При изучении динамики основных показателей биохимического анализа крови отмечалась нестабильность уровней АСТ и АЛТ по сравнению с относительной стабильностью других показателей. Уровни АСТ и АЛТ исследовались не менее чем 3-кратно на протяжении лечения. Из всех наблюдаемых нами больных было отмечено, что у 22 (9,1%) больных отмечался стойко низкий уровень сывороточных аминотрансфераз (в пределах 1,5-кратного превышения верхней границы нормы), а у 9 (3,6%) больных уровни АСТ и АЛТ не превышали норму.

Для диагностики параметров в гепатопортальном русле у больных ХГ различной степени активности использовался метод ультразвуковой доплеросонографии. Изучались максимальная линейная скорость кровотока (ЛСК), объемная скорость кровотока (ОСК) в воротной (ВВ) и селезеночной венах (СВ), а также по разработанной эмпирической формуле определялся уровень давления в ВВ.

Результаты исследования и их анализ. Параметры гемодинамики в гепатопортальном русле у больных ХГ различной степени активности представлены в табл. 1.

Из результатов исследований, приведенных в таблице 1, видно, что у больных ХГ минимальной степени активности при серошальной эхографии не отмечалось статистически достоверного ($p > 0,05$) расширения диаметра и площади поперечного сечения ВВ и СВ, в сравнении с контрольной группой. Не отмечено также при импульсно-волновой доплерографии статистически достоверных ($p > 0,05$) изменений максимальной ЛСК и ОСК по ВВ и СВ. У больных ХГ умеренной степени активности при серошальной эхографии определялось статистически достоверное ($p < 0,05$) расширение диаметра ВВ и соответственно увеличение площади ее поперечного сечения на фоне увеличения давления ($p < 0,05$) в ней. В то же время не отмечалось статистически достоверного ($p > 0,05$) увеличения внутреннего диаметра и площади поперечного сечения СВ, хотя у некоторых больных наблюдалось изменение того и другого признаков, свидетельствующих о повышенном портальном давлении. При доплерографическом исследовании кровотока по ВВ не отмечалось статистически достоверного ($p > 0,05$) снижения максимальной ЛСК и увеличения ОСК. В СВ отмечались признаки нарушения гемодинамики, которые по своей направленности совпадали с таковыми в ВВ, но количественно эти из-

Таблица 1

Результаты исследований гемодинамики в ВВ и СВ
у больных ХГ различной степени активности ($M \pm m$)

Параметры	Хронические гепатиты			Контрольная группа (n=50)
	минимальной степени активности (n = 83)	умеренной степени активности (n = 79)	высокой степени активности (n = 81)	
	Средние значения			
Воротная вена				
Внутренний диаметр, мм	10,71 ± 1,25	12,81 ± 1,11*	13,79 ± 1,01*	10,22 ± 0,71
Площадь поперечного сечения, см ²	0,91 ± 0,05	1,29 ± 0,04*	1,51 ± 0,06*	0,83 ± 0,03
Максимальная скорость кровотока, см/с	21,11 ± 1,56	18,92 ± 1,72	17,33 ± 1,33	21,63 ± 2,71
Объемная скорость кровотока, мл/мин	1161,91 ± 341,19	1257,51 ± 35,23	1327,73 ± 315,81	1075,8 ± 83,61
Портальное давление, мм вод. ст.	123,3 ± 10,49	164,4 ± 9,34*	193,4 ± 9,47*	113,0 ± 4,41
Селезеночная вена				
Внутренний диаметр, мм	6,63 ± 0,69	7,11 ± 0,83	8,06 ± 0,91*	6,41 ± 0,61
Площадь поперечного сечения, см ²	0,37 ± 0,02	0,41 ± 0,03	0,59–0,06*	0,33 ± 0,02
Максимальная скорость кровотока, см/с	18,94 ± 0,97	17,81 ± 0,94	16,78 ± 0,90	19,22 ± 2,23
Объемная скорость кровотока, мл/мин	379,51 ± 74,33	402,01 ± 84,41	453,96 ± 99,08	345,41 ± 34,62

Примечание. * – p – сравнение средних значений между группами больных ХГ и контролем

менения были не столь значимыми ($p > 0,05$). У больных ХГ высокой степени активности наблюдались существенные нарушения печеночной гемодинамики, проявляющиеся сравнительно высоким уровнем портального давления, которое существенно выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,01$) и дилатацией ВВ и СВ ($p < 0,05$) без изменений скоростных показателей кровотока в них ($p > 0,05$).

У всех больных первой группы методом тернарной зависимости были изучены особенности влияния уровня аминотрансфераз на динамику максимальной ЛСК в ВВ и СВ (см. рис. 1–2).

На рисунках 1–2. видно, что у больных ХГ минимальной степени активности максимальная ЛСК по ВВ и СВ наблюдалась в широком скоростном диапазоне (преимущественно в ВВ), что указывало на низкую зависимость от степе-

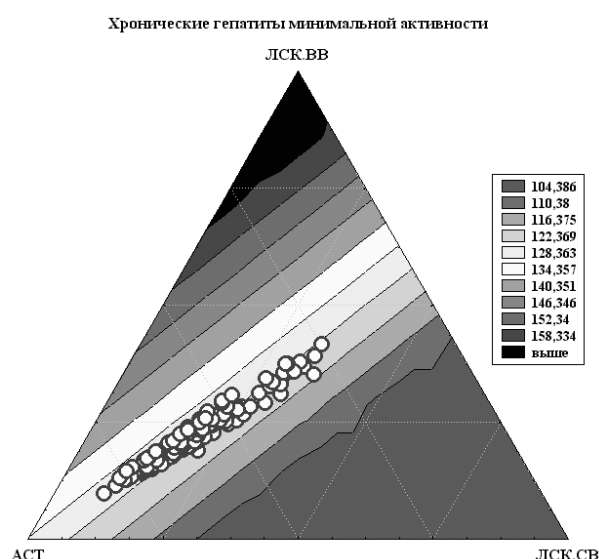


Рис. 1. Тернарный график зависимости ЛСК по ВВ и СВ от уровня АСТ

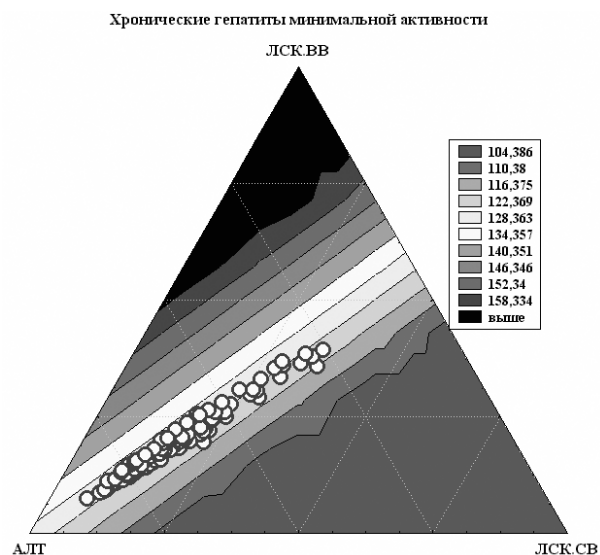


Рис. 2. Тернарный график зависимости ЛСК по ВВ и СВ от уровня АЛТ

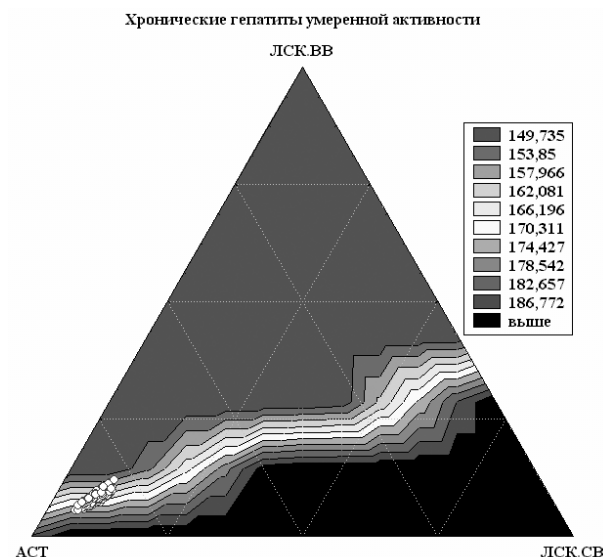


Рис. 3. Тернарный график зависимости ЛСК по ВВ и СВ от уровня АСТ

ни активности некровоспаления. При этом коэффициенты корреляции между максимальной ЛСК по ВВ и АСТ, АЛТ составляли $-0,15$ и $-0,19$ соответственно.

У всех больных второй группы методом тернальной зависимости были изучены особенности влияния уровня аминотрансфераз на динамику максимальной ЛСК в ВВ и СВ (см. рис. 3–4).

Из рисунков 3–4 видно, что у больных ХГ умеренной степени активности максимальная ЛСК по ВВ и СВ наблюдалась в узком скоростном диапазоне с преимущественными изменениями в ВВ. Данный факт объясняется повышением зависимости параметров кровотока от сте-

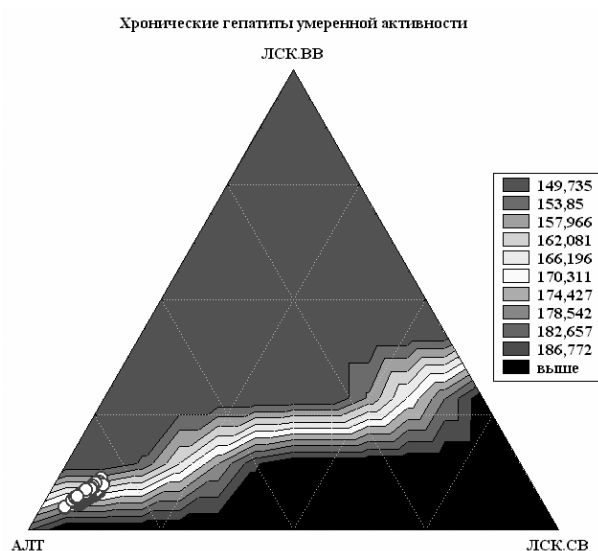


Рис. 4. Тернарный график зависимости ЛСК по ВВ и СВ от уровня АЛТ

пени активности некровоспаления. При этом коэффициенты корреляции между максимальной ЛСК по ВВ и АСТ, АЛТ составляли $-0,32$ и $+0,31$.

У всех больных третьей группы была проведена оценка зависимости между максимальной ЛСК по ВВ и СВ от уровня повышения АЛТ и АСТ (см. рис. 5–6).

На рисунках 5–6 показано, что, несмотря на высокую степень активности, параметры максимальной ЛСК по ВВ и СВ сохранялись в достаточно узком скоростном диапазоне за счет повышения взаимосвязи со степенью активности. Так, коэффициенты корреляции между

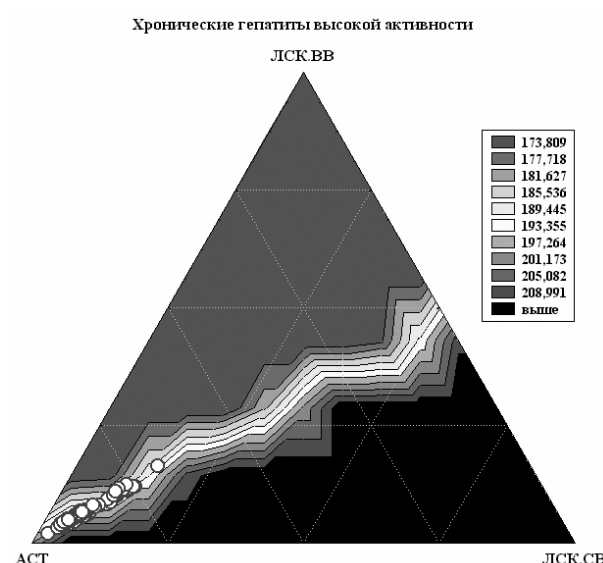


Рис. 5. Тернарный график зависимости ЛСК по ВВ и СВ от уровня АСТ

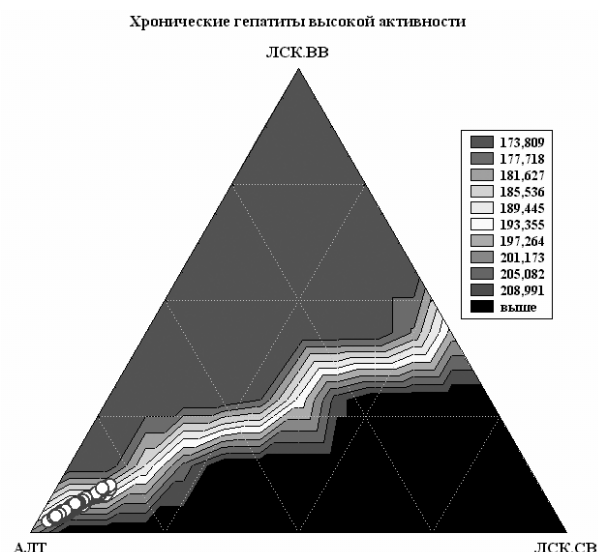


Рис. 6. Тернарный график зависимости ЛСК по ВВ и СВ от уровня АЛТ

максимальной ЛСК по ВВ и АСТ, АЛТ составляли -0,40 и -0,21 соответственно.

Заключение. Результаты проведенных исследований достаточно красноречиво свидетельствуют о том, что показатели гемодинамики в портальной системе тесно взаимосвязаны со степенью активности некровоспалительного процесса в печени. Уместно отметить, что если у больных ХГ минимальной степени активности наблюдалась лишь тенденция к повышению портального давления, то у больных ХГ высокой степени активности отмечался достаточно высокий его уровень. Следует заметить, что у наблюдаемых больных не было ни клинических, ни морфологических признаков цирротических изменений в ткани печени. Как известно, уровень портального давления регулируется величиной внутрипеченочного сопротивления и объемом притока портальной крови к печени. Изменение величины одного и (или) другого влечет за собой повышение портального давления. У больных ХГ внутрипеченочное сопротивление повышено за счет воспалительно-некротических и дистрофических процессов, что является основной причиной повышения портального давления. Статистически недостоверное снижение максимальной ЛСК и увеличение ОСК в ВВ и СВ не противоречат этому заключению. Надо полагать, что при достаточно хорошей эффективности лечения, нарушения портальной гемодинамики должны быть в известной мере нивелированы.

Список литературы

1. Андреев Г.Н., Борисов В.А., Ибадийдин А.С., и др. Патогенез, диагностика и лечение циррозов печени, осложнённых резистентным асцитом. – Великий Новгород, 1999. – 192 с.
2. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системные заболевания. – М.: Медицина, 1981. – С. 248.
3. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит «В»: факторы риска и лечение. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – № 4. – 2001. – С. 2–6.
4. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 1998. – 440 с.
5. Серов В.В., Дрозд Т.Н., Лебедев Г.Н. Клиническая морфология заболевания печени // М.: ВНИИ-ЧИ. – Т. 6. – 1987. – С. 139.
6. Серов В.В., Лапшин К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. – М., 1989. – С. 336.
7. Altman K.A. Hepatorenal syndrome // A review Am. J. Gastroenterology. – 1986. – Vol. 49. – № 5. – P. 436–442.
8. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L., et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatology. – 1996. – № 21. – P. 667.
9. Sherlock S., Dule J. Заболевания печени и желчных путей. – М. – 1999. – 895 с.
10. Mc Afee J.H., Keefe E.B., Lee R.G., et al. Transjugular liver biopsy. // Hepatology. – 1992. – № 15. – P. 726.

Summary

The using of ultrasound in a complex treatment of acute hronic hepatitis is perspective, because it allows effectively achieving clinical and biochemical improvement without medicament load on hepar.

ОПТИМИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н.В. Зубчонок, С.И. Савельев, Г.М. Трухина

Управление Роспотребнадзора по Липецкой области

Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, Москва

Цель работы. Разработки модели микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекций сальмонеллезной этиологии путем обобщения данных, полученных в результате многолетнего мониторинга за циркуляцией штаммов *Salmonella typhimurium*

Задачи исследования:

1. Провести анализ динамики, тенденций развития внутрибольничной заболеваемости сальмонеллезной этиологии в лечебно-профилактических учреждениях.

2. Изучить циркуляцию штаммов *Salmonella typhimurium* во внутрибольничной среде лечебно-профилактических учреждений. Определить приоритетные микробиологические показатели контроля качества больничной среды

при ведении социально-гигиенического мониторинга.

3. Оценить эффективность антимикробных средств, применяемых в ЛПУ, в отношении приоритетной микрофлоры.

Материал и методы исследования. Исходные данные представляют собой результаты мониторинга нозокомиальных инфекций сальмонеллезной этиологии, накопленные за период с 2000 по 2004 гг. Объектами изучения являются лечебные учреждения, расположенные в городской и сельской местности Липецкой области. Микробиологические исследования проводились на базе головного ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Липецкой области» и его филиалов. Используемые методы исследо-

вания: эпидемиологический анализ, микробиологические, санитарно-бактериологические методы, молекулярно-генетические методы (ПЦР), диско-диффузионный метод определения резистентности к применяемым антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам, метод титрования бактериофага по Аппельману, изучение микробной контаминации рабочих растворов антисептиков и дезинфектантов.

Результаты исследования. В Липецкой области заболеваемость внутрибольничными инфекциями в течение ряда лет отличается стабильно низкими показателями – в пределах 0,6–1,1 на 1000 больных и выраженной тенденцией к снижению (рис. 1). Среднегодовое значение суммарного показателя ВБИ на 1000 пациентов составило за период 2000–2004 годов $0,76 \pm 0,12$.

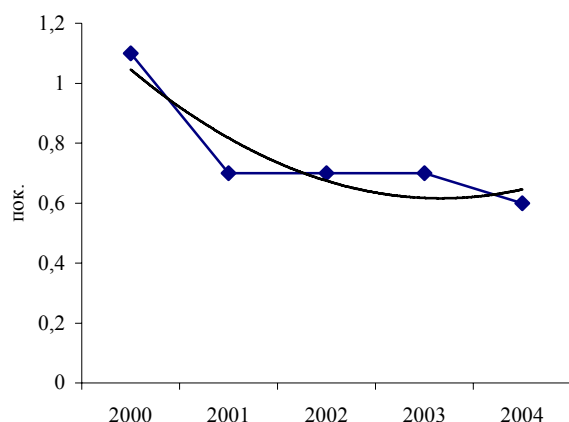


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВБИ в области за 2000–2004 гг. (‰)

Острые кишечные инфекции и сальмонеллез в традиционной для РФ и Липецкой области структуре ВБИ стабильно занимают 4-е ранговое место, на их долю приходится по годам от 10% до 19% всех ВБИ.

В настоящее время сальмонеллез, вызванный *S. typhimurium*, имеет небольшой удельный вес в заболеваемости населения, но актуальность инфекции определяется возможностью реализации госпитального сальмонеллеза. *Salmonella typhimurium* является классическим патогеном высокой степени приоритетности, обладающим целым арсеналом «коварных свойств», позволяющих формировать в стационарах сложные, трудно поддающиеся санации очаги. По данным эпиднадзора Липецкой области динамичный рост заболеваемости населения сальмонеллезами отмечается с 1994 г. Ухудшение эпидемиологической ситуации по нозокомиальному сальмонеллезу (НКС) наблюдается с 1997 г. за счет регистрации в стационарах области как спорадической, так и групповой заболеваемости. В 1998–1999 гг. заболеваемость

НКС характеризуется показателем 0,2 на 1000 госпитализированных.

От единичных случаев удельный вес сальмонеллеза в общей структуре ВБИ вырос с 0,3% в 1995 г. до 10,1% в 1997 г., достигая пика – 18% в 1999 г., и снизился до 0,4% в 2002 г. (в 2001 г. – 3,7%) и вновь достигая в 2004 г. планки в 11,4%.

Начиная с 1997 г. до 2000 г., в ЛПУ области было зарегистрировано 14 очагов нозокомиального сальмонеллеза с числом пострадавших 152 человека. Самый крупный очаг этой инфекции сформировался в ноябре 1997 г. в стационаре областного значения с числом в 45 случаев.

С 1997 г. в структуре мониторинга в связи с формированием очагов НКС, в Липецкой области определилось новое направление – микробиологический мониторинг за сальмонеллезной инфекцией.

Были приняты распорядительно-методические документы по проведению мероприятий по эпидпоказателям и в плановом режиме мониторинга. Была определена референс-лаборатория на базе тогда еще ЦГСЭН в Липецкой области, в которую в обязательном порядке направлялись на подтверждение и изучение «клон-формулы» штамма все без исключения культуры *S. typhimurium*, выделяемые баклабораториями ЦГСЭН и ЛПУ как из клинического материала, так и из объектов внешней среды. С целью оперативного слежения, статистической и аналитической обработки разработана специальная программа, позволяющая проводить автоматизированное мониторинговое наблюдение за штаммами *S. typhimurium*, циркулирующих на территории Липецкой области.

Так, за период эпидемического неблагополучия (1997–2000 гг.) на предмет наличия признаков «госпитализма» было изучено 558 культур, изолированных из клинического материала и 79 – из объектов внешней среды ЛПУ. Следует отметить, что при формировании внутрибольничных очагов сальмонеллезной инфекции наблюдалась значительная контаминация объектов внутрибольничной среды стационаров. Наиболее часто сальмонеллы определялись в воздушной среде палат, на мебели, предметах ухода за больными и т. д.

Возбудитель инфекции характеризовался идентичностью и относительной стабильностью биохимических и серологических свойств, панрезистентностью к антимикробным препаратам, высоким уровнем устойчивости к дезинфектантам и антисептикам, а также – к моно- и полиспецифическим препаратам бактериофагов и отличался по эпидмаркерам от культур *S. typhimurium*, выделенных из продуктов питания [2].

91,6% штаммов, выделенных из биологического материала, и 95,5% – из внешней среды, представлены сероваром «serengagen», от

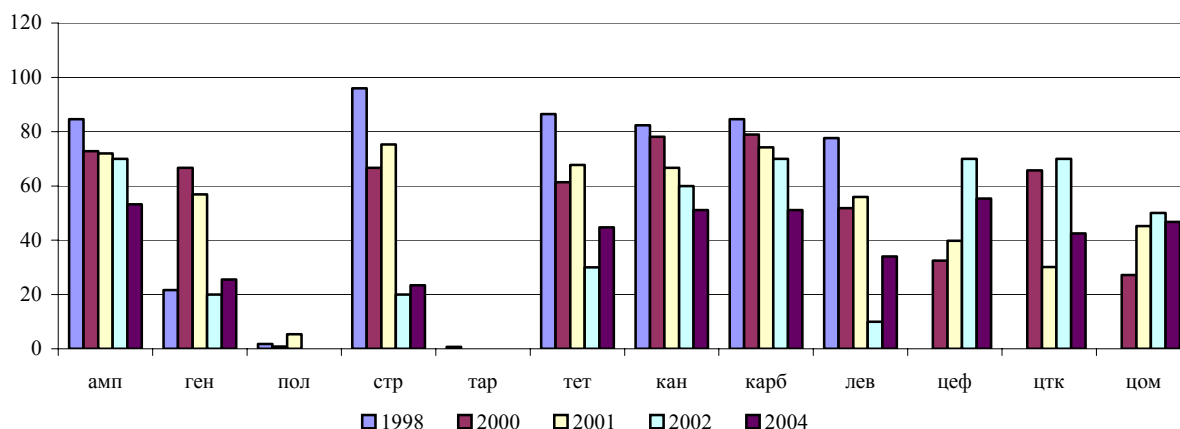


Рис. 2. Биологическая характеристика *S. typhimurium*. Уровни резистентности к антибиотикам культур, изолированных из клинического материала в 1998–2004 гг. (%).

82% до 63,3% в 2000 г. (когда почти в 2 раза повысилась роль биовара «с» – биоваром «b»). Более половины культур – 53,7% – не ферментировали d-тарtrat.

По данным резистогрaмм выделенные штаммы проявляли устойчивость к 8–10 известным антибиотикам из разных групп. Довольно стабильно отмечалась 100% чувствительность к офлоксацину (таривиду), высокая (94,6%) – к полимиксину и умеренная (64,7%) – к левомицитину (рис. 2).

Своеобразным ноу-хау для тех лет являлось изучение количественных характеристик диаметров зон задержки роста микроорганизмов, а не обычная бактериологическая трактовка полученных результатов антибиотикорезистентности: S – чувствительные штаммы, I – умеренно-устойчивые и R – резистентные. Такой подход позволил провести дополнительную дифференциацию микробных культур, полученных от больных, медперсонала и из внутрибольничной среды, т. е., как мы говорим, послужил источником еще одной своеобразной метки госпитализма.

Определенную сложность на тот период представило отсутствие регламентированных методик определения чувствительности микроорганизмов к антисептикам и дезинфектантам. В результате штудирования литературы и собственных наблюдений нами совместно с коллегами из г. Москва были разработаны методические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам методом диффузии в агар с использованием дисков (г. Москва, г. Липецк), утвержденные Департаментом госсанэпиднадзора МЗ России 10.01.2000 г. за № 1100/25–0–117. После некоторых поисков для определения чувствительности *S. typhimurium* к дезинфицирующим средствам мы остановились на 2-х методиках: методике Минского мединститута с

использованием штампа-репликатора и нашей. Было проведено 200 исследований 61 культуры с возможным определением АДВ рабочих дезрастворов. 74 тест-объекта (37%) оказались резистентными к воздействию препаратов разных классов в различных концентрациях.

Как правило, штаммы обладали чувствительностью к 3 и 5% хлорамину (соответственно 94,2 и 100%); 2 и 3% вапсану (по 50% чувствительных и умеренно-чувствительных культур); 0,75% лизоформину (порядка 100% чувствительности); 3% перекиси водорода (33% чувствительных штаммов, 50% – умеренно-чувствительных). Дезрезистентность отмечалась к 0,015% деохлору (в 87,5% случаев); 1% аламинолу; 3% велтолену (показатели устойчивости составили 75%); 0,1% септодору (57%). Результаты данных исследований были использованы при выборе адекватных дезинфектантов в очагах сальмонеллеза, что само по себе играло решающую роль в системе мер санации объектов внешней среды в стационарах [1].

Изучение фаголизательности сальмонеллезных культур показало крайне низкую активность коммерческих специфических моно- и полипрепаратов бактериофагов по методике Аппельмана, в ряде случаев – отсутствие лизиса культуры фагом в цельном виде, что и послужило отправной точкой для заказа производства бактериофага для области, адаптированного к местным штаммам *S. typhimurium*, и использования в последующем как с проф. целью, так и для лечения – только адаптированного бактериофага.

С 2000 г. отмечается стабилизация заболеваемости внутрибольничными ОКИ и сальмонеллезом с тенденцией к снижению; зарегистрирован 41 случай НКС.

В период «затишья» (2001–2003 гг.) зарегистрировано 11 случаев заболеваний внутрибольничным сальмонеллезом (по одному слу-

чаю в 2002 и 2003 гг.); показатель заболеваемости НКС в сравнении с 2000 годом снизился в 41 раз. Данные микробиологического мониторинга за 2001–2003 гг. свидетельствовали об отсутствии циркуляции госпитального штамма *S. typhimurium* во внешней среде ЛПУ. Это явилось основанием для сокращения до, на наш взгляд, оптимального минимума объемов микробиологического мониторинга сальмонеллезной инфекции в стационарах области.

Систематически проводимый микробиологический мониторинг позволил на ранних этапах проследить активизацию эпидемического процесса внутрибольничной сальмонеллезной инфекции на территории Липецкой области в 2004 г., в частности в стационарах детского профиля. Очаг нозокомиального сальмонеллеза с количеством пострадавших 12 человек был зарегистрирован в детских стационарах г. Ельца, где преимущественно заболели дети-отказники из Дома ребенка в возрасте до 1 года с резко отягощенным преморбидным фоном. Ситуация 2004 г. еще раз подтвердила целесообразность наблюдения за всеми штаммами *S. typhimurium*, циркулирующих на территории области, в едином центре – бактериологической лаборатории ЦГСЭН в Липецкой области (сейчас «Центра гигиены и эпидемиологии в Липецкой области»).

Централизованное изучение спорадически выделяемых от больных из разных стационаров сальмонеллезных культур, показало, что большая часть штаммов, выделенных из биологического материала детей и медперсонала, имели характеристики «госпитальных»: схожесть культуральных и биохимических свойств, единые серологические характеристики, мультирезистентность к антимикробным препаратам (9 из 12); почти 100% чувствительность к офлоксацину и полимиксину; устойчивость к коммерческим моно- и полипрепаратам специфических бактериофагов (100%) и используемым дезинфектантам. Совокупность этих признаков позволила объединить 3 изначально казавшихся самостоятельными очага в один и проводить противозидемические мероприятия в единой системе с обязательным использованием адаптированного бактериофага. Отличительной особенностью эпидпроцесса 2004 г. является отсутствие высева *S. typhimurium* с объектов внешней среды отделений ЛПУ классическим бактериологическим методом [3]. Использование метода ПЦР позволило в 1 случае

провести индикацию *Salmonella* spp. (применяемая тест-система определяла только родовую принадлежность).

Востребованными в Липецкой области оказались и исследования по изучению микробной контаминации (как патогенной, так и условно-патогенной микрофлорой) рабочих растворов антисептиков и дезинфектантов (методика г. Минск).

Заключение. Считаем возможным еще раз акцентировать внимание на повышении компетентности медицинских работников в области знаний проблем внутрибольничных инфекций; культивировании настороженности в развитии ВБИ в стационарах и «закрытых коллективах» области; грамотной политике антибиотикотерапии, функционирующей системе внутреннего контроля качества тестирования микроорганизмов на чувствительность к антибиотикам; адекватном выборе дезсредств и антисептиков с возможным использованием объективных и, желательно, быстрых методов оценки эффективности современных биоцидов, особенно в отношении штаммов, актуальных для ЛПУ.

Таким образом, мониторинг, проводимый за сальмонеллезной инфекцией на территории Липецкой области, его развитие, оптимизация и совершенствование важны в деятельности как лечебно-профилактических учреждений, так и госсанэпидслужбы.

Список литературы

1. Савельев С.И., Либанова Н.Д., Поповичева Т.А., Богданова Н.В., Ясная Е.С. Мониторинг за резистентностью микроорганизмов к действию дезинфицирующих препаратов // Региональные проблемы охраны здоровья населения Центрального Черноземья. Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана / Под ред. акад. РАМН, проф., засл. деятеля науки А.И. Потапова. – Белгород, 2000. – С. 419–424.
2. Хитрова Р.И., Либанова Н.Д., Шукина И.А., Поповичева Т.А., Богданова Н.В., Ясная Е.С. Эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза в Липецкой области // Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. 2-й Российской науч.-практ. конф. с международным участием – М.: РАМН – ЦНИИЭ МЗ РФ, 1999. – С. 257.
3. Хитрова Р.И., Рязанова С.А., Богданова Н.В. Роль микробиологического мониторинга в эпиднадзоре за внутрибольничными инфекциями в области // Научные подходы к решению региональных гигиенических проблем сохранения здоровья человека: Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, вып. 15 / Под ред. акад. РАМН, проф., засл. деятеля науки А.И. Потапова. – Липецк, 2005. – С. 480–483.

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ БОЛЕЗНИ И СОСТОЯНИЯ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Е.М. Мясникова, А.Т. Бурбелло, А.К. Иванов, Т.И. Виноградова

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии*

В настоящее время в России, как и во всем мире, сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу [4, 10, 12, 13]. С целью уменьшения резервуара туберкулезной инфекции и борьбы с лекарственной резистентностью ВОЗ сформулировала глобальную программу новой стратегии – кратковременной контролируемой химиотерапии (DOTS) [9, 13], которая предполагает одновременное назначение 4–5 противотуберкулезных препаратов (ПТП) в интенсивную фазу лечения. Однако, вынужденная массивная полихимиотерапия снижает функциональную активность защитных систем организма больного и приводит к развитию нежелательных лекарственных реакций со стороны различных органов и систем, что, в свою очередь, существенно затрудняет лечение [5]. Поэтому в России терапия туберкулеза включает применение патогенетических средств, которые воздействуют на течение патологического процесса и улучшают не только переносимость этиотропных препаратов, но и прогноз заболевания.

Учитывая, что в патогенезе туберкулеза, помимо специфического воспаления, важную роль играет и его неспецифический компонент, в качестве средств сопровождения широко используются противовоспалительные препараты. С этой целью во фтизиатрической практике традиционно назначают глюкокортикостероиды (Приказ МЗРФ от 2 февраля 1998 года N 33). Но, наряду с подавлением токсико-аллергических явлений и воспалительной реакции, глюко-

кортикоиды вызывают ряд нежелательных эффектов, в том числе замедление процессов регенерации и иммуносупрессию, что может приводить к генерализации местной инфекции [7, 8]. Следовательно, поиск противовоспалительных средств, характеризующихся минимальным количеством нежелательных лекарственных реакций, остается по-прежнему актуальным.

В последнее десятилетие в мире значительно возрос интерес к ω -3 полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) [6]. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что экзогенные ПНЖК класса омега-3 (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) оказывают выраженное противовоспалительное действие [1, 3, 6] в результате конкуренции с арахидоновой кислотой за оксигеназы, приводящей к синтезу эйкозаноидов с измененной биологической активностью [2, 3, 6, 11], и практически не вызывают побочных эффектов.

Целью исследования явилось изучение влияния препарата ω -3 ПНЖК полиена на течение генерализованного экспериментального туберкулеза при различных вариантах химиотерапии.

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование проводили на 330 белых беспородных мышах в двух сериях опытов. Генерализованный туберкулез моделировали введением в боковую хвостовую вену мышей взвеси лабораторного штамма *M. bovis bovinus* 8 (107 КОЕ в 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида), чувствительного к ПТП.

Первый опыт включал 5 групп наблюдения: 1 – интактные животные; 2 – зараженные нелеченные мыши (контроль заражения); 3 – зараженные животные, получавшие изониазид (Н) [10 мг/кг, подкожно] + рифампицин (R) [10 мг/кг, внутрь] (контроль лечения); 4 – Н + R + полиен [50 мг/кг, внутрь]; 5 – Н + R + полиен [125 мг/кг, внутрь]. Эвтаназию мышей путем декапитации в соответствии с методическими рекомендациями МЗ СССР (1985). Тяжесть течения туберкулезного процесса оценивали по выживаемости животных; коэффициентам массы (Км) легких, печени и селезенки; индексу поражения легких (ИПЛ) и высеваемости микобактерий туберкулеза (МБТ) из гомогенатов ткани селезенки. О состоянии иммунной системы судили по функциональной активности перитонеальных макрофагов (пМф), которую оценивали по изменению активности внеклеточной 5-нуклеотидазы. Лечение начинали на 8 сутки после заражения на фоне выраженных специфических изменений в легких и продолжали в течение 1 месяца.

В следующей серии опытов было изучено влияние полиена (125 мг/кг) на терапевтическую эффективность различных комбинаций противотуберкулезных препаратов. Наблюдали следующие группы животных: 1 – интактные; 2 – контроль заражения; 3 – Н + R + пиразинамид (Z) [25 мг/кг, внутрь] (контроль лечения 1); 4 – Н + R + Z + полиен; 5 – Н + R + этамбутол (E) [20 мг/кг, внутрь] (контроль лечения 2); 6 – Н + R + E + полиен. Лечение, как и в первом опыте, начинали после макроскопического подтверждения специфического поражения легких. Введение полиена начинали одновременно с ПТП и продолжали в течение 4 недель; этиотропную терапию проводили 8 недель. Забой животных осуществляли после окончания лечения полиеном и по завершении эксперимента. Тяжесть течения туберкулеза оценивали по таким же показателям, как и в первой серии опытов. О состоянии макрофагального звена иммунитета судили по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), отражающей кислород-

зависимую бактерицидную активность макрофагов, и фагоцитозу дрожжевых клеток рода *Saccharomyces cerevisiae*. Для оценки эффективности лечения использовали индекс эффективности (ИЭ): долевую разницу показателей тяжести течения туберкулеза в контрольных группах и в группах, получавших полиен.

Результаты исследования и их обсуждение: Результаты первого эксперимента показали, что после 4 недель терапии летальность во 2 группе достигла 84,0%, и у выживших животных имели место наиболее высокие показатели тяжести течения инфекции: Км легких, печени и селезенки составляли $3,4 \pm 0,38$, $7,1 \pm 0,47$ и $2,5 \pm 0,32$ усл. ед. соответственно; ИПЛ достиг $3,9 \pm 0,07$ усл. ед.; в посевах гомогенатов из ткани селезенки наблюдался массивный рост МБТ (до 300,0 КОЕ). Применение Н и R в 3 группе животных уменьшало значения регистрируемых показателей по сравнению с группой контроля заражения. Добавление ПНЖК к комбинации НR существенно повышало эффективность химиотерапии, при этом выраженность лечебного эффекта зависела от дозы полиена (4 и 5 группы): влияние полиена в дозе 125 мг/кг на индекс поражения легких и коэффициент их массы в 1,2–1,4 раза превышало влияние препарата в дозе 50 мг/кг ($p < 0,05$ и $0,001$ соответственно); средний ИЭ оказался в 2,4 раза выше (+23% против +9,5% при дозе 50 мг/кг). При этом Км легких, печени и селезенки были достоверно ниже, чем в 3 группе: $1,8 \pm 0,13$, $5,4 \pm 0,19$ и $0,9 \pm 0,04$ усл. ед. против $2,5 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), $6,0 \pm 0,08$ ($p < 0,001$) и $1,2 \pm 0,09$ усл. ед. ($p < 0,05$) соответственно; ИПЛ также значительно снижался ($2,3 \pm 0,14$ против $2,9 \pm 0,19$ усл. ед., $p < 0,05$). На фоне применения полиена, особенно в дозе 125 мг/кг, по сравнению с контролем лечения высеваемость МБТ из селезенки уменьшалась до $100,0 \pm 9,75$ против $160,0 \pm 17,73$ КОЕ ($p < 0,05$), при этом коэффициент ее массы снижался до величины, статистически не отличающейся от интактной группы ($0,9 \pm 0,04$ и $0,7 \pm 0,14$ усл. ед. соответственно).

Таблица 1

Влияние полиена на функциональное состояние пМф мышей (I серия опытов, 4 недели терапии)

№ гр. жив.	Условия опыта	Активность внеклеточной 5-нуклеотидазы (ус. ед.)
1.	Интактные n = 8	$2,62 \pm 0,08$
2.	Контроль заражения n = 4	$3,88 \pm 0,40$ $p_{1-2} < 0,02$
3.	HR (контроль лечения) n = 6	$3,06 \pm 0,11$ $p_{1-3} < 0,02$
4.	Полиен 50 мг/кг + HR n = 6	$2,02 \pm 0,20$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,002$
5.	Полиен 125 мг/кг + HR n = 6	$1,55 \pm 0,22$ $p_{1-5} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,05$

Известно, что снижение активности внеклеточной 5-нуклеотидазы является биохимическим маркером стимуляции пМф. По результатам наших исследований, у зараженных нелеченных животных наблюдалось угнетение функции пМф (табл. 1). При назначении этиотропных препаратов (HR) отмечено достоверное снижение активности внеклеточной 5-нуклеотидазы, однако она оставалась в более высокой, чем у интактных мышей, что свидетельствует о сохраняющейся функциональной неполноценности пМф. При включении полиена в схему лечения активность фермента достоверно снизилась по сравнению с 3 группой, и достигла уровня, достоверно более низкого, чем у интактных мышей. Полученные данные свидетельствуют о том, что под действием полиена происходит стимуляция макрофагального звена иммунитета, более выраженная при введении препарата в дозе 125 мг/кг.

Во второй серии опытов результаты исследований после первого забоя показали, что включение полиена в схему лечения HRE приводило к снижению коэффициента массы легких и индекса их поражения до $2,1 \pm 0,09$ и $2,4 \pm 0,09$ усл. ед. против $2,4 \pm 0,11$ и $3,0 \pm 0,12$ усл. ед. ($p < 0,05$ и $0,01$ соответственно) и уменьшению обсемененности селезенки МБТ до $103,5 \pm 6,1$ против $127,0 \pm 7,3$ КОЕ ($p < 0,05$), что способствовало понижению среднего суммарного показателя пораженности органов в 1,2 раза по сравнению с 5 группой. При добавлении полиена к комбинации HRZ средний суммарный показатель пораженности уменьшался в 1,4 раза, вследствие снижения коэффициента массы и индекса поражения легких до $2,5 \pm 0,05$ и $2,8 \pm 0,15$ усл. ед. против $2,8 \pm 0,08$ и $3,2 \pm 0,11$ усл. ед. ($p < 0,01$ и $0,05$ соответственно) и уменьшения высеваемости МБТ из селезенки до $110,0 \pm 10,7$ против $160,0 \pm 15,4$ КОЕ ($p < 0,05$) в 3 группе. Таким образом, применение полиена в течение четырех недель в составе полихимиотерапии способствовало повышению эффективности химиотерапии инфицированных животных на 16,7% (на фоне HRE) и на 17,7% (на фоне HRZ).

По завершении второго эксперимента (8 недель от начала терапии) средние суммарные показатели пораженности органов в группах животных, которые ранее получали полиен, снижались в 1,4 и 1,5 раза по сравнению с контрольными группами 5 и 3, что было обусловлено снижением Км легких до $1,2 \pm 0,07$ и $1,6 \pm 0,04$ усл. ед. против $1,4 \pm 0,05$ и $1,9 \pm 0,08$ усл. ед. ($p < 0,05$ и $0,01$ соответственно), а также индексов их поражения до $1,4 \pm 0,15$ и $1,8 \pm 0,05$ усл. ед. против $1,9 \pm 0,14$ и $2,3 \pm 0,09$ усл. ед. ($p < 0,05$ и $0,001$ соответственно). Преимущества терапии, включающей полиен, подтверждаются уменьшением в 1,5 раза ($p < 0,05$)

высеваемости МБТ из гомогенатов селезенки по сравнению с группами, получавшими только HRE или HRZ. ИЭ лечения по обсемененности селезенки МБТ при включении полиена составил $+ 32,3\%$ относительно схемы HRE и $+ 32,2\%$ относительно схемы HRZ.

Изучение функциональной активности моноцитарно-фагоцитарного звена иммунитета выявило существенное угнетение кислородзависимого метаболизма пМф в группе контроля заражения по сравнению с интактными животными (табл. 2). В результате 30-дневной химиотерапии в группах 3 и 5 параллельно снижению туберкулезной интоксикации регистрировалось достоверное повышение как спонтанной, так и индуцированной супероксидпродуцирующей функции пМф по сравнению с интактным контролем, однако через 2 месяца лечения у животных этих групп наблюдали снижение базального окислительного метаболизма пМф (спонтанный НСТ-тест) сравнительно с интактной группой. На фоне положительной динамики показателей эффективности лечения животных в указанных группах эти данные можно расценивать как проявление цитотоксического действия в отношении пМф, вызванного длительным введением ПТП. Применение полиена способствовало поддержанию кислородзависимого метаболизма пМф мышей при различных видах химиотерапии на уровне, достоверно превышающем показатели в группах контроля лечения, на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2). На втором сроке обследования, когда в группах, получавших HRE или HRZ, было отмечено снижение супероксидпродуцирующей функции пМф, у мышей опытных групп продолжали регистрировать повышение активности пМф как в нестимулированных, так и в индуцированных зимозаном культурах.

Изучение фагоцитарной функции пМф после первого месяца этиотропной терапии (3 и 5 группы) показало уменьшение поглотительной активности пМф в среднем в 1,3 раза, переваривающей способности – в 1,8–1,9 раза (соответственно для схем HRZ и HRE), показателя завершенности фагоцитоза – в среднем в 1,9 раза ($p < 0,01$) по сравнению с интактной группой, вследствие чего показатель средней эффективности фагоцитоза снизился в 1,6 раза. После 2 месяцев лечения выявлено нарастание нарушений фагоцитарной функции: средняя эффективность фагоцитоза сократилась на фоне HRE в 2 раза, а на фоне HRZ – в 2,8 раза.

В группах животных, которым, помимо этиотропных препаратов, назначали полиен, на первом сроке наблюдения достоверно повышалась как поглотительная способность пМф (в 2,2 раза), так и переваривающая: в 9,1 и

Таблица 2

Влияние полиена на кислородзависимую бактерицидную активность перитонеальных макрофагов мышей (II серия опытов)

№ гр. жив.	Условия опыта	Восстановление НСТ (усл. ед.)			
		4 недели терапии (на фоне полиена)		8 недель терапии (после отмены полиена)	
		Нестимулированная р-ция	Индукцированная р-ция (зимозан, 1 мг/кг)	Нестимулированная р-ция	Индукцированная р-ция (зимозан, 1 мг/кг)
1.	Интактные n = 5	0,06 ± 0,006	0,09 ± 0,004	0,07 ± 0,004	0,08 ± 0,003
2.	Контроль заражения n = 4	0,05 ± 0,003 p ₁₋₂ < 0,05	0,08 ± 0,003 p ₁₋₂ < 0,05	-	-
3.	HRZ (контроль лечения 1) n = 5	0,10 ± 0,004 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001	0,14 ± 0,012 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,001	0,05 ± 0,03 p ₁₋₃ < 0,01	0,08 ± 0,004
4.	Полиен 125 мг/кг + HRZ n = 5	0,12 ± 0,01 p _{1, 2, 3-4} < 0,001	0,16 ± 0,015 p _{1, 2-4} < 0,002	0,13 ± 0,03 p ₃₋₄ < 0,05	0,20 ± 0,005 p _{1, 3-4} < 0,001
	ИЭ ₃₋₄ (%)	+17,60	+13,04	+60,08	+61,34
5.	HRE (контроль лечения 2) n = 5	0,11 ± 0,007 p _{1, 2-5} < 0,001	0,14 ± 0,014 p ₁₋₅ < 0,01 p ₂₋₅ < 0,002	0,06 ± 0,006	0,08 ± 0,01
6.	Полиен 125 мг/кг + HRE n = 5	0,15 ± 0,009 p _{1, 2, 5-6} < 0,01	0,24 ± 0,033 p _{1, 2, 5-6} < 0,05	0,08 ± 0,01 p ₅₋₆ < 0,05	0,13 ± 0,006 p _{1, 5-6} < 0,02
	ИЭ ₅₋₆ (%)	+27,52	+39,66	+33,73	+53,66

13,5 раза в группах 6 и 4 в сравнении с показателями соответствующих групп контроля лечения. Средняя эффективность фагоцитоза пМф у мышей, получавших полиен на фоне HRE, возросла в 8,5 раза, на фоне HRZ – в 6 раз, при этом средняя величина ИЭ в указанных группах составила +60,4% и +59,6% соответственно. Высокие уровни показателей фагоцитарной активности наблюдались и через 1 месяц после отмены полиена: средний ИЭ лечения составил +67,5% и +73,4% соответственно в группах 6 и 4. Причем, показатели фагоцитоза в схемах, включающих полиен, достоверно превышали аналогичные данные у интактных животных.

Заключение. Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что использование полиена в комплексе с ПТП позволяет корригировать ряд нарушенных туберкулезным процессом и полихимиотерапией функций организма и, тем самым, повысить эффективность лечения. Включение полиена в стандартные схемы химиотерапии сопровождалось снижением всех показателей тяжести течения генерализованного туберкулеза мышей и высеваемости МБТ из селезенки на фоне достоверной активации моноцитарно-фагоцитарного звена иммунитета. Лечение было более эффективным при применении полиена в дозе 125 мг/кг. Выявленные фармакологические свойства полиена позволяют рассматривать его как средство сопровождения химиотерапии туберкулеза.

Список литературы

1. Ажгихин И.С. Простагландины – новый класс биологически активных веществ // В кн.: Простагландины. – М.: Медицина, 1978. – С. 245–260.
2. Ажгихин И.С., Тер-Карпетян В.А., Гандель В.Г., Аркелова Н.Н. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты – новые фармацевтические и медицинские аспекты // Фармация. – 1987. – Т. 36 – № 2. – С. 80–89.
3. Денисенко П.П., Тер-Карпетян В.А. О роли полиненасыщенных жирных кислот в воспалении // Междунар. симп. – USA, 1995. – С. 59.
4. Левашев Ю.Н., Шеремет А.В. Обзор эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Северо-Западном округе // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: Науч. Тр. Всерос. науч.-практ. конф. / Под ред. Ю.Н. Левашева. – СПб., 2005. – 284 с.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
6. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Фармакология. Клиническое применение / Под. ред. Бурбелло А.Т. – СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2005. – 304 с.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. для практикующих врачей / Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др.; Под общ. ред. Чучалина А.Г. – М.: Литтера, 2004. – 874 с.
8. Сорока Н.Ф. Глюкокортикоидные гормоны в клинике внутренних болезней. Минск, Беларусь, 2000. – 126 с.
9. Хоменко А.Г. Стратегия DOTS и ее распространение в России // Пробл. туб. – 1999. – № 1. – С. 4.

10. Шилова М.В. Итоги оказания противотуберкулезной помощи населению России в 2003 г. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 3–10.

11. Corey E.J., Shin C., Cashman J.R. Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1983. – Vol. 76. – P. 3581–3584.

12. Davey S. New global plan to halt TB // Bull. World Health Organ. – 2001. – Vol. 79, № 12. – P. 1172–1173.

13. Iseman M.D. MDR-TB and the development world – a problem no longer to be ignored: the WHO announces, DOTS Plus strategy // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 784–791.

Summary

We have studied polyen's influence on effectiveness of generalized experimental tuberculosis complex treatment with different chemotherapy variants in 330 mice. The adding of polyen to the standard chemotherapy regimens decreased tuberculosis severity and Mycobacterium tuberculosis growth intensiveness in spleen against the background of reliable macrophagic immunity activation. Treatment of tuberculosis turned out to be more effective when we combined tuberculostats with polyen in dose 125 mg/kg. The results we have received demonstrate polyen's capacity for changes, induced by tuberculous process and chemotherapy, correction. These data show that polyen can consider being pathogenetic remedy for tuberculosis.

ЭТИЧЕСКИЕ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.В. Попов, С.Н. Лебедев

*Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера Росздрава,
Санкт-Петербург*

Санкт-Петербургский государственный университет

Проблема нравственных и юридических взаимоотношений врача и пациента появилась с возникновением самой медицины [1, 7], и хотя юридические нормы в разное время в различных цивилизациях решались по-разному [2, 3], морально-этические принципы медицины сохраняют свою гуманистическую направленность на протяжении тысячелетий [6, 9].

Достаточно узкое понятие «деонтология» – должное (греч. *deon*, *deontos*) отношение врача к больному, как и более широкое понятие – этика отношений доктора и пациента, одинаково волнуют и медиков, и тех, кто обращается за медицинской помощью. От этих эфемерных, неизмеряемых в граммах и рублях, понятиях во многом зависит эффект лечения.

Обязанности врача – суть права больного, сформулировал Н.В. Эльштейн [12]. В то же время нельзя рассматривать отношения врача и больного в отрыве от социальных, экономических и культурных особенностей общества, а сегодняшнее общество как на Западе, так и на Востоке стало жёстче и бездуховнее, медицина уродливо коммерциализируется. Как известно, наряду с бесплатной страховой медициной существуют платные виды медицинских услуг, а также встречаются ситуации, когда пациенту так или иначе приходится сталкиваться с перечислением денежных средств за дорогостоящие виды операций через городские и районные отделы здравоохранения. В то же время всё учащаются случаи бессовестных «поборов» с больных, когда врач, работающий в системе страхо-

вой медицины, по сути вымогает «благодарность» за лечение и его «качество». Размер гонорара и правомочность требования вознаграждения вперёд, очерёдность оказания неотложной помощи – состоятельному или малоимущему пациенту: увы, такие вопросы обсуждаются сегодня, и немало в настоящее время имеется молодых медиков (не поднялась рука написать здесь слово «врач»), которые кривовато ухмыляются, услышав слова «долг», «этика», «гуманизм и альтруизм». В связи с этим вспоминается публикация немецкого врача Н.–J. Rieger [14], который писал об *Führen von Schußwaffen durch Ärzte bei Hausbesuchen* – «использовании огнестрельного оружия врачом для самозащиты при посещениях больных на дому». Будут ли российские эскулапы отстреливаться от своих разъярённых пациентов, покажет время.

Вот почему мы решили вновь обратиться к теме, которая активно обсуждалась в нашей стране в конце XX столетия, но в настоящее время, увы, менее популярна – к деонтологии. Наряду с общемедицинской этикой и деонтологией, каждая специальность имеет свои специфические морально-этические особенности. В настоящем сообщении мы рассмотрим некоторые деонтологические проблемы хирургии.

Этике и деонтологии в хирургии были посвящены многие серьёзные исследования [4, 10, 11, 13], в том числе раскрывающие и требования к личности хирурга [5]. Однако изменившиеся социально-экономические ус-

ловия последних лет в нашей стране заставляют нас вновь вернуться к вопросам морали и этики в медицине.

Касаясь вопросов врачебной этики и деонтологии, нельзя обойти вниманием и проблему формирования личности будущего медика, и проблем воспитания врачей уже с первых курсов медицинского учебного заведения. Требования к личности врача со стороны общества и конкретного пациента бесспорны. Аккуратность, подтянутость, чёткость, доброжелательность, приветливость, точность, обязательность, милосердие – вот качества, которых ждут от каждого врача. От хирурга особенно ожидают выдержки, умения владеть собой, наблюдательности, решительности, терпения и терпимости. В то же время у некоторых пациентов и в средствах массовой информации складывается уродливое видение хирурга: он нарочито груб, бескомпромиссно решителен и после трудной операции, выкурив крепкую папиросу, снимает стресс стаканом неразбавленного спирта. Белый халат, забрызганный кровью, небрежно брошенное родственникам «Будет жить!» ... Как всё это живо и неверно! К сожалению, некоторые молодые коллеги, студенты старших курсов подстраивают себя под этот негативный стереотип, принимая грубость за решительность, а стакан спирта за мужественность. И если такая «игра в хирурга» закрепится в личности молодого врача, свою карьеру он закончит малоуважаемым коновалом в районной поликлинике, который трясущимися руками вскрывает гнойники и занимает в долг у своих пациентов.

Ещё раз считаем необходимым обратиться к вопросам воспитания личности человека и проблемам личностных критериев врача. Насколько допустимо рекомендовать к занятию хирургией лиц с теми или иными особенностями характера или пограничными состояниями психики, которые иначе называются «акцентами характера»? Вероятно, в медицинских учебных заведениях целесообразна организация этических и психологических комиссий, которые будут рекомендовать или не рекомендовать студентам дальнейшее обучение хирургическим специальностям. Это связано с тем, что хирургия – и наука, и искусство, и ремесло. Даже при соблюдении всех этических, моральных и юридических норм любое хирургическое вмешательство, пусть минимальное и безупречно выполненное, представляет определённую опасность своими не всегда предсказуемыми последствиями. Это так называемая проблема хирургического риска, имеющая свои внешние (юридические, моральные, общемедицинские) и субъективные (личностные и сугубо ремесленные, прикладные) аспекты. Деонтологическая сторона операционного риска характеризуется выбором показаний к операции и пове-

дением хирурга в отношении больного. Решение первой задачи однозначно: опасность операции не должна превосходить опасности самого заболевания. Решение второй задачи многопланово. Прежде всего необходимо учитывать силы больного. Не менее важно учесть силы врача. Молодой горячий хирург, не имеющий «собственного кладбища», чаще пойдёт на авантюру, чем его старший коллега. И в этом случае зачастую деонтологические, этические и юридические вопросы хирургического риска разрешить очень и очень непросто. В трудных ситуациях, подчёркивал профессор А.В. Гуляев [4], единственным неизбывным остаётся этический принцип: решать вопрос в интересах больного, отодвигая на задний план побочные соображения, в том числе заботы о своей хирургической репутации. С этих позиций в равной степени не приветствуются как отказ от радикального, хотя и несколько рискованного вмешательства при злокачественных опухолях, ещё не потерявших своей операбельности, так и выполнение опасной, эффективной, но необязательной для больного операции. Речь идёт о выборе оптимального компромисса. Не нужно забывать также, что организационные и хозяйственные вопросы в хирургической деонтологии не менее важны. Операции, допустимые в крупных специализированных центрах, могут стать уголовно наказуемой авантюрой в условиях отдалённой районной больницы.

Не менее важным является деонтологическое требование к правилам поведения врача в его общении с родственниками пациентов.

Бескорыстие и самоотверженность, доброжелательность и приветливость врача – качества, не только ожидаемые его пациентами, но и непременное условие личной карьеры хирурга. Раз уж мы живём в такое жёсткое и циничное время, сформулируем этот постулат так: делать добрые дела выгодно. Излишняя суровость, раздражённый тон разговора не укрепляют авторитет врача. Внимание к больному – это признак профессионализма.

Из поколения в поколение среди молодых врачей ходят байки о том, как «светило такое-то» бросило в раздражении зажим в операционную сестру и при этом нецензурно выбранилось. Профессионализм, научные и медицинские достижения этого светила вызывают большое сомнение. Хам хорошо оперировать не умеет изначально. Хам не будет тщательно выполнять гемостаз. Хам не будет аккуратно перевязывать сосуды. Хам не будет бережно относиться к рассекаемым тканям; при прочих равных условиях конечный результат операции будет лучше у тактичного и педантичного хирурга.

Хирург обязан быть и хорошим психологом, и хорошим актёром. Нужно чувствовать индивидуальность больного, его темперамент, его настроение и страхи. Нужно так беседовать

и общаться с больным, чтобы только от одного разговора с доктором пациент чувствовал облегчение и уверенность. Если больному, – писал В.М. Бехтерев, – после беседы с врачом не становится легче, это не врач. Особо это касается детской хирургии, где врачу приходится сталкиваться по меньшей мере с тремя больными – с больным ребёнком и «больными» родителями.

Ещё один серьёзный вопрос во взаимном общении врача и пациента – информация о диагнозе, лечении и прогнозе. В этическом, психологическом и даже юридическом смыслах опасны как врачи-оптимисты, этикие потирающие руки бодрячки, так и «усталые и злые» хирурги-пессимисты, беседа с которыми может закончиться суицидом. Необходим средний, «царский» путь информации, и вот здесь-то хирург должен быть и психологом, и актёром, и, самое главное, искренним и сострадательным человеком. Этические нормы в информировании больного о его диагнозе в то же время не должны входить в конфликт с правами человека, но в этой проблеме много нерешённых вопросов как в нашей стране, так и за рубежом. Больной имеет право знать всё о своей болезни, о необходимости, в конце концов, распорядиться своим имуществом, но где в разговоре с пациентом врач должен поставить многоточие?

Больной человек, особенно хирургический пациент, имеет (и хочет иметь) к своему врачу возвышенное, идеализированное, особое отношение. И эта идеализация нужна прежде всего самому больному, нежели доктору. Доверие к врачу, возвышенное к нему отношение – это мощный психологический фактор, фактор веры, способствующий исцелению от недуга. Андре Моруа на Конгрессе французских врачей говорил, что и завтра врач сохранит свой сан жреца, а вместе с ним и свою страшную, всё возрастающую ответственность.

Поговорим о том, каким не должен быть врач. Вот черты, несовместимые с медициной и хирургией. Страшная черта для врача – равнодушие. Нельзя, писал М.Р. Рокицкий [11], быть врачом с девяти до пятнадцати. Врач – это круглосуточно, это пожизненно. Увы, нередко встречаются среди хирургов такие черты, как грубость и недоброжелательность. Эстрадная шутка о «злом и усталом проктологе» грустна, но, к сожалению, имеет под собой основания. Недопустимые черты – трусость и лживость. Есть хирургические специальности, где скрыть нерешительность и трусость очень просто: в травматологии, например, свои недостатки можно списать на первоначальную тяжесть повреждения органа или конечности. Сумеет ли хирург примириться со своей совестью, зная, что человек стал инвалидом, в том числе, и по его нечестности, недобросовестности и трусости? Такой хирург, наверное, сможет.

В постсоветской России со всеми её негативными чертами в последние годы отмечается, к

счастью, возврат к духовности, и в вопросах этики, морали, деонтологии Церковь и медицина идут рука об руку.

Таким образом, врач должен обладать милосердием, гуманностью, сострадательностью, и, с другой стороны, важнейшая задача врача-клинициста – достижение высокого профессионального уровня, эрудиции, овладение диагностикой и лечебным мастерством. Профессионализм – стремление к совершенству в своей профессии – задача деонтологическая, поскольку относится к сфере врачебного долга.

Список литературы

1. Александр Ф., Селесник Ш. Человек и его душа: познание и врачевание от древности и до наших дней / Пер. с англ. – М.: Яхтсмен, 1995. – 604 с.
2. Василенко В.Х. На грани античной и новой медицины // Терапевт. арх. – 1983. – № 1. – С. 133–139.
3. Винничук Л. Люди, нравы и обычаи Древней Греции и Рима / Пер. с польского. – М.: Высшая школа, 1988. – 496 с.
4. Гуляев А.В. Вопросы деонтологии и хирургии // Матер. I Всесоюз. конф. по проблемам мед. деонтологии. – М.: Медицина, 1970. – С. 71–81.
5. Караванов Г.Г., Коршунова В.В. Индивидуально-психологические особенности личности врача-хирурга. – Львов: Изд-во Львовского ун-та, 1974. – 84 с.
6. Кассирский И.А. О врачевании: Проблемы и раздумья. – М.: Медицина, 1970. – 272 с.
7. Козлов А.М., Косарев И.И. Гиппократ и морально-этические проблемы медицины. – М.: Изд-во I ММИ, 1983. – 84 с.
8. Медицина и права человека: Нормы и правила международного права, этики, католической, протестантской, иудейской, мусульманской и буддийской религиозной морали / Пер. с франц. – М.: Прогресс-Интер, 1992. – 214 с.
9. Петров Б.Д. Деонтология в истории отечественной медицины // Клинич. медицина. – 1969. – № 7. – С. 8–14.
10. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии. – Л.: Медгиз, 1956. – 64 с.
11. Рокицкий М.Р. Этика и деонтология в хирургии. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 31 с.
12. Эльштейн Н.В. Медицина и время. – Таллин: Валгус, 1990. – 352 с.
13. Юдин С.С. Размышления хирурга. – М.: Медицина, 1968. – 368 с.
14. Rieger H.-J. Führen von Schubwaffen durch Ärzte bei Hausbesuchen // Dtsch. Med. Wschr. – 1983. – Bd. 108, H. 44. – S. 1692–1694.

Summary

The problem of moral and legal mutual relations of the doctor and the patient has appeared with occurrence of the medicine and though legal norms at various times in various civilizations were solved differently, morally-ethical principles medicine keep the humanistic orientation during millenia.

We have decided to address again to a theme which was actively discussed in our country in the end of XX century, but now is less popular – to deontology. Alongside with medical ethics and deontology, each speciality has the specific morally-ethical features. In the present message we consider the some people deontological problems of surgery.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЧЕЛОВЕКУ

М.И. Танчук, И.М. Кондратов

Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

Исследование токсикологических характеристик химических веществ с новыми свойствами требует не только определения показателей токсичности изучаемых ксенобиотиков для разных видов лабораторных животных, но и настоящей необходимости объективной оценки их токсических свойств применительно к человеку [1]. В настоящее время не существует альтернативы решения данной задачи, кроме как предсказание искомых параметров токсичности на основании экспериментов на лабораторных животных [5, 8, 10, 12, 14]. Прогноз вероятной токсичности веществ для человека является частью далеко не решенной проблемы общей биологии и фармакологии [5]. Это связано, в первую очередь, с тем, что к настоящему времени отсутствуют глубокие теоретические разработки по проблеме экстраполяции данных с животных на человека. Вместе с тем, отсутствие фундаментальных разработок по данному вопросу не исключило ощутимый прогресс в установлении связи «доза-эффект» для человека по многим фармакологическим средствам и препаратам. Об этом свидетельствует вся история развития фармакологии, клинической медицины и промышленной токсикологии [5, 8]. Вопросы достоверности и научной обоснованности, а также правомочность методического подхода при прогнозировании отдельных сторон действия лекарственных средств и фармакологических препаратов на разных этапах развития фармакологии, решались по-разному. Однако анализ данных литературы показывает, что и в этом случае, как и в других отраслях

биологии, каждый шаг вперед строго выверен многочисленными экспериментальными данными.

Существующие методы переноса данных с животных на человека весьма разнообразны [13]. Выбор метода прогноза и разработка новых методов, естественно, во многом зависит от физико-химических и токсикологических параметров вещества. Последние, в конечном итоге, характеризует особенности взаимодействия и метаболизма исследуемых соединений в живом организме. Следует иметь в виду, что надежный перенос экспериментальных данных с животных на человека невозможен без достаточного понимания зависимости токсичности от характера и интенсивности процессов жизнедеятельности организма, без учета видовых особенностей биохимических и физиологических процессов, качественных и количественных различий биохимических и биофизических свойств жизнеобеспечивающих систем.

Что же касается количественных различий в чувствительности человека и животных к действию токсических веществ, то эта сторона проблемы остается не совсем ясной. По сути дела, в исключительном разнообразии предложенных коэффициентов экстраполяции нашла свое отражение недостаточность информации о количественных соотношениях в чувствительности человека и животных к ядам. Следовательно, изучение этого вопроса является одним из основных условий решения проблемы экстраполяции токсикологических данных с животных на человека [8].

Наиболее ранней методической основой экстраполяции был прямой перенос данных по токсичности с одного вида животных на человека [13, 20]. В данном случае априорно полагали, что такой подход правомочен ввиду того, что исследуемые виды животных являются млекопитающими, как и человек. Вместе с тем, эта группа методов наименее точная. По данным Г.Н. Красовского [7, 8] из 95 исследованных соединений лишь 30–60% обладают изотоксичностью для разных видов животных. Средняя ошибка предсказания при прямом переносе оказалась кратной 5,5. Максимальное отклонение предсказанной дозы от наблюдаемой (с учетом 2σ) составляло до 4000%. Естественно, в связи с этим применение метода прямого переноса в токсикологии ограничено.

Наличие существенных «выбросов» при прямом переносе (до 40 раз) привело к тому, что часть исследователей вообще стали отрицать возможность прогноза токсичности веществ на основании экспериментов на животных, что нашло свое отражение в известной формуле «крысы – не люди» [18, 24]. Крайне пессимистическое отношение к этому виду переноса данных с животных на человека в ряде случаев не вполне обосновано. В общем виде методы прямого переноса показали свою лишь частичную состоятельность для случаев изотоксичности и вместе с тем предопределили необходимость дальнейшего развития методов экстраполяции, предоставив обширный экспериментальный материал в распоряжение исследователей.

Основная идея новой группы методов, с использованием для целей прогноза результатов экспериментов на нескольких видах животных, состояла в поиске межвидовых корреляционных связей между наиболее общими показателями биообъектов и чувствительности к химическому соединению, и на этом основании предсказания параметров токсичности веществ по отношению к человеку. Так, было отмечено, что токсичность многих соединений удовлетворительно коррелирует с массой биообъектов [21]. При сопоставлении смертельных доз 333 веществ для различных видов животных был сделан вывод, что чувствительность млекопитающих к большинству из рассматриваемых химических соединений находится в линейной или логарифмической зависимости от массы тела. В достаточной степени убедительное теоретическое и экспериментальное обоснование названные методы получили в работах Г.Н. Красовского [8], а также за рубежом [19, 24]. Работами других авторов было показано, что биомасса является одним из наиболее общих показателей биообъекта, с которым тесно коррелируют другие показатели: основной обмен, уровень многих метаболитов и ферментов [8, 19, 24].

Основным итогом развития названных методов применительно к токсикологии следует считать разработку и обоснование метода «биомассы», позволяющего проводить экспресс-оценку вероятной токсичности многих классов соединений для человека при внутривенной аппликации. В последующем эти методы получили название биометрических, наиболее известные разновидности их: метод биомассы, удельной и общей поверхности тела, вес органа-мишени [8, 22]. Биометрические методы обладают более высокими предсказательными свойствами, чем методы прямого переноса. Так, при обработке данных по токсичности 89 ксенобиотиков методом биомассы среднее отклонение величины среднесмертельной дозы от значений экспериментальных данных составило 150% с максимальным отклонением до 300–400%. Следует отметить, что автор работы [8] при оценке вероятной токсичности использовал данные токсикометрии, взятые из различных источников, поэтому результаты по прогностической ценности моделей могли быть занижены.

Необходимо иметь в виду, что биометрические методы имеют некоторые ограничения, так как чреватые определенными погрешностями вследствие того, что не учитывают основных сторон механизма токсического действия исследуемого вещества. В общем виде следует считать, что биометрические методы переноса данных по токсичности с животных на человека являются существенным шагом вперед в вопросах разработки методов прогноза, однако они поверхностно отражают связь «токсический агент – биообъект».

Дальнейшее развитие методов прогноза осуществляли по пути углубленного изучения механизма токсического действия физиологически активных веществ, конечным итогом которого явилась разработка фармако- и токсикокинетических методов, рассматриваемых многими специалистами как качественно новые и весьма перспективные [11, 15, 16, 23]. Выбор параметров, являющихся определяющими и наиболее ответственными в формировании видовой чувствительности животных к действию вещества, позволяет наиболее объективно и достоверно провести оценку вероятной токсичности исследуемого соединения применительно к человеку.

Некоторые из перечисленных методов можно рассматривать, как фармакокинетические (детоксикация, кожная проницаемость). На примере многих лекарственных веществ и ядов было показано, что параметрами, на основании которых проводят прогнозирование, являются величины, характеризующие основные стороны механизмов реализации токсических эффектов физиологически активных веществ, включающие процессы разрушения или накопления ис-

следуемых химических соединений в организме. Кроме того, показано, что видовую чувствительность животных к действию химических соединений в значительной мере определяют видовые особенности обмена веществ [6, 9].

Одним из подходов к познанию сложных механизмов развития патологических процессов в организме является математическое моделирование. Еще Клод Бернар писал, что без эксперимента, без создания моделей практическая медицина никогда не достигнет успеха и не будет носить научного характера. Материалистическая гносеология исходит из принципа, что «модель является одной из форм познания, специфическим средством отображения материального мира человеком, причем специфика этой формы во многом определяется видом модели. В связи с этим отношение модели к моделируемому объекту – это не отношение тождества, а аналогии» [17].

В процессе разработки методов прогноза непрерывно развивался и совершенствовался математический аппарат прогнозной оценки. Так, если методы прямого переноса ограничивались сравнительно несложными расчетами, то видовой подход потребовал использования методов корреляционного, регрессионного анализов или их разновидностей. В настоящее время существуют две противоположные точки зрения на применение математических методов при процедуре прогноза. Одна группа авторов считает достаточным применение методов, основанных на учете одной независимой переменной. Другая считает, что токсичность – функция многих параметров биообъекта и вещества, и отдает предпочтение многомерному регрессионному анализу [4]. Опуская некоторые частные вопросы можно полагать, что оба метода целесообразно использовать в практике токсикологических работ, исходя из конкретных условий. Применение метода прогноза, основанного на учете одной независимой переменной, по-видимому, оправдано в случае, когда экспериментатору удалось выйти на особенности механизма действия вещества, в преобладающей степени влияющие на параметры токсичности. В случае если найдено несколько переменных, оказывающих влияние на параметры токсичности, по всей вероятности, целесообразно использовать многопараметровые модели, учитывая особенности их построения.

В настоящее время моделирование рассматривается как один из универсальных методов научного познания, помогающий вскрывать связь качественных и количественных сторон в аналогичных явлениях природы на основе установления критериев подобия [2, 3].

Учитывая то, что метаболизм есть фундамент жизнедеятельности клетки, составляющей вместе с другими структурными элемента-

ми организм как единое целое, включая и неклеточные элементы, следует подчеркнуть, что изменение метаболизма, естественно, отражается на всех других специализированных системах. Здесь находят свое отражение идеи детерминизма, когда сложившиеся внутрисистемные функциональные связи за счет влияния межсистемных взаимоотношений начинают приобретать иные качественные и количественные характеристики. При этом нельзя говорить о реализации каких-то простых причинно-следственных связей: данный специфический ответ (летальный исход) детерминирован как интегральная составляющая множества самых разнообразных связей. Несмотря на однозначность всех причинно-следственных связей в организме взятых по отдельности, тем не менее, можно говорить только об определенной степени вероятности того или иного интегрального ответа биологической системы в количественном и даже качественном отношении.

Список литературы

1. ВОЗ. Декларация Всемирной медицинской ассоциации // Хроника ВОЗ. – 1965. – Т. 19, № 1. – С. 29–30.
2. Борисов Б.М., Самбукова Т.В., Тихонов М.Н. Состояние неспецифической иммунной резистентности в процессах адаптации при воздействии экологических факторов // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов: Сб. ВИНТИ. – М., 1998. – Вып. 5. – С. 115–138.
3. Весткотт Д. Оценка параметров модели // Моделирование в биологии. – М.: Иностранная литература, 1963. – С. 155–184.
4. Владимиров В.Г. Расчет количества лекарственных препаратов на поверхность тела как один из методов определения равно-эффективных доз для животных и человека // Фармакология и токсикология. – 1976. – № 1. – С. 123–128.
5. Диксон Р. Проблемы экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека. // Материалы 1-го итогового советско-американского симпозиума по проблеме «Гигиена окружающей среды». – Рига, 1974. – М., 1975. – С. 73–87.
6. Клиорин А.И., Тиунов Л.А. Функциональная неравнозначность эритроцитов. – Л.: Наука, 1974. – 147 с.
7. Красовский Г.Н. Математическая обработка результатов токсикологических исследований для экстраполяции данных с животных на человека // Актуальные вопросы гигиенической токсикологии. – М., 1972. – С. 31–33.
8. Красовский Г.Н. Моделирование интоксикации и обоснование условий экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека при решении задач гигиенического нормирования: Дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1972. – 283 с.
9. Красовский Г.Н., Авилова Г.Г. Видовая, половая и возрастная чувствительность к ядам // Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1979. – Т. XIX, № 2. – С. 159–164.
10. Москолев Ю.И. Пути и принципы переноса экспериментальных данных с животных на человека // Радиобиологический эксперимент и человек. – М., 1970. – С. 6–30.

11. *Пиотровский Е.* Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблемы промышленной токсикологии. – М., 1976. – 195 с.

12. *Правдин И.С.* Методика малой токсикологии промышленных ядов. – М., 1947. – 219 с.

13. *Саноцкий И.В., Уланова И.Л.* Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. – М., 1975. – 327 с.

14. *Толоконцев Н.А.* Биологические особенности организма и токсикологический эффект // Основы общей промышленной токсикологии. – Л., 1976. – С. 198–202.

15. *Филов В.А.* Математические аспекты фармакокинетики и токсикокинетики // Итоги науки и техники. Фармакология. – М., 1973. – Вып. 5. – С. 9–80.

16. *Филов В.А.* Токсикокинетика // Основы общей промышленной токсикологии. – Л., 1976. – С. 160–183.

17. *Чернух А.М.* Моделирование, как метод познания закономерностей заболевания и выздоровления // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1970. – № 2. – С. 8–16.

18. *Dearborn E.U.* Comparative toxicity of drugs // Food Processing Industry. – 1967. – Vol. 26. – P. 1075–1077.

19. *Dedrick R.L., Bischoff K.B., Laharko D.S.* Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NBC-740) // Cancer Chemotherapy Reports. – 1970. – Vol. 54, N. 2. – P. 95–101.

20. *Litchfield I.F.* Evaluation of the safety of new drugs by means of tests in animals // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1962. – Vol. 3, N. 4. – P. 605–672.

21. *Lori E.* Tossicità comparata dei farmaci in pin specie // Nuovi Veterinaria. – 1966. – Vol. 42, N. 3. – P. 115–150.

22. *Rall D.P.* Difficulties in extrapolating the results of toxicity studies in laboratory animals to man // Environmental Research. – 1969. – Vol. 2, N. 5–6. – P. 360–367.

23. *Ushida T., O'Brien R.D.* Dimethoate degradation by human liver and its significance for acute toxicity // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1967. – Vol. 10, N. 1. – P. 84–94.

24. *Wilhelmsen C.L., Pitt M.L.* Lesions of acute inhaled lethal ricin intoxication in rhesus monkeys // Veterinary Pathology. – 1966. – Vol. 33, N. 3. – P. 296–302.

Summary

The impartial assessment of toxic properties of chemical agents with new properties, with reference to the person, has no alternative of the solution of the given problem, except for as a prediction of required parameters of toxicity it is ground of experiments on laboratory animals, that is a part of the farly from being resolved problem of a common biology, pharmacology and toxicology.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Н.А. Семеняко

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

Вирусные гепатиты занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, уступая по распространенности лишь гриппу и другим острым респираторным заболеваниям. В последние годы отмечается большой интерес к вирусному гепатиту С (ВГС) в связи с его широкой распространенностью. По данным ВОЗ, в мире проживает около 500 млн лиц, инфицированных ВГС [6]. Не теряет своей актуальности посттрансфузионный механизм заражения. На современном этапе огромное значение имеет «шприцевой» путь передачи HCV, в частности связанный с внутривенным введением наркотических средств [4, 5]. Среди парентеральных гепатитов вирусный гепатит С удерживает лидерство как по росту заболеваемости, так и по частоте формирования хронического гепатита, которая составляет не менее 80%. У 20% пациентов с хроническим гепатитом С через 10–20 лет развивается цирроз печени. У пациентов с циррозом печени HCV этиологии высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Учитывая отсутствие вакцины против HCV-инфекции, гетерогенность вируса, способность его к ускользанию из-под иммунного кон-

троля, а также высокий уровень хронизации, это заболевание является серьезной проблемой во всем мире [6].

Интенсивный поиск этиотропной терапии вирусных гепатитов ведется с 80-х годов прошлого века. Во многих странах мира создавались и изучались препараты, направленные на подавление репликации вируса гепатита и их элиминацию. В настоящий момент проводятся теоретические и клинические исследования следующих групп препаратов: интерфероны, противовирусные средства (аналоги нуклеозидов), индукторы интерферонов, иммуномодуляторы, блокаторы кода вирусов – препараты, действующие на молекулярном уровне и обеспечивающие полное торможение репликации вируса и экспрессии гена (стратегическое направление терапии, имеющее большие перспективы в будущем) [2, 7, 10].

Наиболее эффективными в лечении вирусных гепатитов в настоящее время признаны интерфероны. Интерфероны (ИФН) – группа аутогенных гликопротеинов, биомеханизм действия которых связан с одновременным противовирусным эффектом – активацией (депрессией) кле-

точных генов, в результате чего синтезируются белки, ингибирующим синтез вирусной ДНК (РНК) и иммуномодулирующим эффектом – усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличением активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров.

ИФН подразделяются на два типа. К первому типу, действующему как ингибиторы репликации вируса, оказывающему преимущественно противовирусное действие, относятся 22 различных подтипа ИФН- α и 1 подтип ИФН- β . Ко второму типу, проявляющему иммуномодуляторную активность, относятся ИФН- γ .

Существует 3 иммунологически различных класса ИФН: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ . К ИФН естественного происхождения относятся лимфобластоидный и лейкоцитарный ИФН (ИФН- α), синтезируемые соответственно стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека, которые затем экстрагируются и очищаются, фибробластный ИФН (ИФН- β), получаемый из культуры фибробластов человека и Т-лимфоцитарный ИФН (ИФН- γ). К искусственно синтезируемым ИФН относится рекомбинантный ИФН- α , который представляет собой высокоочищенный единственный подтип ИФН- α , получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии.

Среди рекомбинантных ИФН выделяют ИФН- α -2a (коммерческое название препарата: Роферон А, Hoffmann la Roche LTD, Швейцария), ИФН- α -2b (Интрон А, Schering Plough, США; Реаферон-ЕС, Вектор-Фарм, Россия), ИФН- α -2c, а также лимфобластоидный ИФН- α (Веллферон, Glaxo Wellcome, Великобритания). В последние годы в клинической практике стали использоваться препараты рекомбинантных ИФН- α пролонгированного действия – PEG (конъюгированные ИФН- α), производимые в виде коммерческих препаратов «Пегасис» (Hoffmann la Roche LTD, Швейцария), и «Пегинтрон» (Schering Plough, США). Конъюгированные ИФН- α представляют собой соединение препарата ИФН- α с молекулой полиэтиленгликоля. Данные препараты среди всех рекомбинантных ИФН- α обладают наибольшей противовирусной активностью [2, 10, 12].

Рекомбинантные ИФН- α являются в настоящее время препаратами выбора при лечении гемоконтактных вирусных гепатитов. Основными показаниями для лечения ими стали наличие активной вирусной репликации, маркерами которой при HCV-инфекции является обнаружение в крови RNA HCV.

Благоприятными в прогностическом отношении факторами у больных хроническим вирусным гепатитом С при проведении ИФН-терапии являются: небольшая длительность заболевания (менее 5 лет), молодой возраст (менее 45 лет), отсутствие гистологических признаков

цирроза печени, низкий уровень аминотрансфераз сыворотки крови (не более 3-х норм), низкое содержание железа в ткани печени (менее 650 мкг/г нативной массы) и нормальные цифры сывороточного железа (17–22 мкмоль/л) [1, 7, 9, 10].

Противопоказаниями при назначении непродолжительных ИФН- α являются: декомпенсированный цирроз печени, тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, психические заболевания, наркомания, алкоголизм, аутоиммунные заболевания, хроническая почечная недостаточность.

Однако эффективность монотерапии непродолжительными ИФН- α невысока: лишь у трети больных с хроническим гепатитом С достигается устойчивый положительный ответ на лечение ИФН- α в обычных дозах (отсутствие репликации вируса, нормальный уровень АЛТ и АСТ через 6 месяцев после окончания монотерапии ИФН- α). В связи с этим большинство авторов сегодня разделяет мнение о том, что лечение вирусного гепатита С уже не может и не должно осуществляться одной только ИФН-терапией [3, 10, 11, 15]. Стала очевидна необходимость одновременного использования нескольких препаратов, способных воздействовать как на различные звенья собственно репликации вируса, так и на иммунную систему в целом, хотя интерфероны продолжают оставаться базисным компонентом лечения. Например, в случае возникновения рецидива после первого курса монотерапии ИФН- α предусматриваются комбинации ИФН- α с рибавирином при HCV-инфекции с положительным эффектом у значительно большей части больных [11].

В настоящее время, после начала применения в клинической практике рекомбинантных ИФН- α пролонгированного действия (ПЕГ-ИФН- α), открылись новые возможности повышения эффективности лечения вирусных гепатитов. Объединение молекулы ИФН- α с молекулой полиэтиленгликоля приводит к увеличению периода полувыведения данных препаратов за счет снижения скорости клиренса. В результате увеличивается длительность действия и уменьшаются колебания концентрации ПЕГ-ИФН- α в крови, что способствует повышению их противовирусной активности. Принципиально важное преимущество ПЕГ-ИФН- α перед короткоживущими рекомбинантными интерферонами – возможность их использования при циррозах печени, поскольку данные препараты не требуют для полноценного выведения высокосократанной печеночной гемоперфузии [4]. Кроме того, пролонгированные ИФН- α обладают меньшей антигенностью, они могут применяться у больных с кардиологическими заболеваниями, нарушениями функции почек и гемоглобинопатиями [12]. К тому же использова-

ние ПЕГ-ИФН- α удобно и тем, что инъекция проводится 1 раз в неделю.

Публикации последних лет подчеркивают наибольшую эффективность комбинированной терапии HCV-инфекции, включающей сочетание пролонгированного рекомбинантного ИФН- α – пегинтрона с ребетолом. Еще более обнадеживающими являются результаты, полученные при использовании пролонгированного рекомбинантного ИФН- α – пегасиса [10].

Другой группой средств, проявляющих свое действие в отношении генома вирусов гепатита, являются аналоги нуклеозидов. Рибавирин (коммерческие названия препарата: Рибавирин, Hoffmann la Roche LTD, Швейцария; Ребетол, Schering Plough, США; Веро-рибавирин, Верофарм, Россия) – это аналог гуанозина, который вызывает торможение РНК-полимеразы вируса и не прямое торможение синтеза протеина. Он оказывает вирусостатическое действие в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Доза препарата рассчитывается в зависимости от веса пациента и составляет 800–1000–1200 мг/сутки. Препарат принимается дважды в сутки перорально в течение 12–24–48 недель. Рибавирин является достаточно токсичным препаратом. Среди его побочных эффектов – головокружение, тошнота, депрессия, гемолиз эритроцитов. Кроме того, даже длительная монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса. Поэтому рибавирин применяется в комбинированной терапии с ИФН- α , что является новым золотым стандартом в лечении хронического вирусного гепатита С [12], поскольку значительно усиливает противовирусный эффект, особенно у больных, «не ответивших» на монотерапию интерферонами [3, 8, 15]. У пролеченных такой схемой пациентов, инфицированных HCV, устойчивый вирусологический ответ наблюдался в 72% случаев, причем в группе HCV 2 и 3 генотипов он достигал 94%, а в группе с 1b генотипом, наиболее распространенным в России, возрастал в несколько раз и достигал 63% [4]. Ряд авторов рекомендует вводить в комбинированную схему лечения хронического вирусного гепатита С отечественный препарат из группы аналогов нуклеозидов веро-рибавирин, так как его эффект сопоставим с западными аналогами нуклеозидов при значительно меньшей стоимости [8].

Следующей группой средств, применяемой при лечении ВГС, являются индукторы интерферонов (Амиксин, Неовир, Циклоферон) – препараты с комбинированным эффектом: этиотропным, направленным непосредственно на вирус-возбудитель, и иммуномодулирующим, то есть коррегирующим нарушения системы иммунитета. Это весьма разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных при-

родных и синтетических соединений, объединенных способностью вызывать в организме образование собственного эндогенного интерферона. Они индуцируют синтез всех иммунологических классов интерферонов: α , β и γ в разных пропорциях. Все они хорошо сочетаются друг с другом, рекомбинантными ИФН- α , иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. Комбинирование индукторов интерферонов с другими препаратами часто приводит к потенцированию их эффектов [13].

Индукторы интерферонов относятся к новому поколению лекарств и имеют ряд преимуществ перед рекомбинантными ИФН- α : не обладают антигенностью; не вызывают аутоиммунного ответа; стимулируют синтез интерферона в определенных популяциях клеток, в отличие от поликлональной стимуляции иммунцитов рекомбинантными ИФН; обладают собственными иммуномодулирующими свойствами.

В настоящий момент в практическом здравоохранении уже применяется более десяти индукторов интерферона природного и синтетического происхождения. Часть из них используется для профилактики и лечения острых и хронических вирусных гепатитов [13].

Последней группой препаратов, используемых при лечении ВГС, являются иммуномодуляторы со способностью индукции эндогенных интерферонов – цитокины-интерлейкины.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой гликопротеин, индуцирующий пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и НК-клеток. ИЛ-2 активизирует функциональную активность Т-хелперов, продуцирующих ИФН- γ . Усиление с помощью ИЛ-2 продукции ИФН- α ведет к активации макрофагов. Интерлейкин-12 (ИЛ-12) активизирует ТНЖ-лимфоциты и НК-клетки, а также индуцирует выработку ИФН- α и ИЛ-2.

Рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 человека – ронколейкин, является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2, и обладает тем же спектром функциональной активности. После курса монотерапии ронколейкином нормальные биохимические показатели и негативная ПЦР наблюдаются у 40% пациентов [14].

Амантадин – препарат, широко применяющийся для лечения гриппа, в последние годы стал использоваться для лечения больных хроническими гепатитами. В ряде европейских стран (Австрия, Германия) официально зарегистрированы схемы «тройной» терапии хронического гепатита С, в которой наряду с ИФН- α и рибавирином, используются препараты амантадиновой группы (амантадин, ремантадин, симметрель, мидантан). Частота доказанного ответа при таком режиме лечения у пациентов с не 1b-генотипом вируса составляет 60–70% и 50% – у больных с 1b-генотипом вируса, не от-

ветивших до этого на монотерапию ИФН- α или с рецидивом после ее отмены [10].

Подводя итоги, необходимо отметить, что вопросы терапии вирусного гепатита С остаются актуальными и в настоящее время, поскольку описанная терапия имеет ряд существенных недостатков.

Высокая стоимость тритерапии и, как следствие, ее малая доступность для большинства больных, отсутствие контролируемых и рандомизированных исследований по вышеприведенным препаратам обуславливает необходимость разработки методов индивидуального подбора доз лекарственных препаратов и схем лечения. В настоящее время проводятся клинические испытания новых отечественных противовирусных препаратов, обладающих менее выраженными побочными эффектами.

Список литературы

1. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1998. – № 5. – С. 61–67.
2. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Скворцов В.В. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе // Гепатология – 2004. – № 4. С. 25–26.
3. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. Особенности иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2001. – № 3. – С. 24–30.
4. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы // Информационный бюллетень. – 2001. – № 3 (13). – С. 3–11.
5. 5.: Вирусные гепатиты: достижения и перспективы // Информационный бюллетень. – 2002. – № 1 (14). – С. 19–21.
6. Гепатит С (Российский консенсус): Материалы научно-практической конференции: – М. – 2003. – 45 с.
7. Недогода В.В. Фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени // Новые лекарства и новости фармакотерапии – 2000. – № 6. – С. 3–16.
8. Недогода В.В., Скворцов В.В., Скворцова З.С., Мязин Р.Г. К вопросу о современной тактике лечения вирусных гепатитов // Лечащий врач (The Practitioner) – 2002. – № 11. – С. 44–50.
9. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных с хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2000. – № 3. – С. 32–36.
10. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2001. – № 3. – С. 7–11.
11. Павлов Ч.С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2001. – № 3. С. 2–6.
12. ПегИнтерон (Пегинтерферон альфа-2b) // Монография о препарате. Шеринг-Плау, 2001. – 24 с.
13. Петров В.А., Заболотная Г.А. Индукторы интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций // Новые лекарства и новости фармакотерапии – 2000. – № 8. – С. 7–12.
14. Рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 – ронколейкин как иммунокорректор в лечении гнойно-воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваний и в профилактике вторичного иммунодефицита: Методические рекомендации. – М. – 2001. – 44 с.
15. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Жданов Ю.Е. и др. Острая фаза гепатита С: диагностика, перспективы интерферонотерапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 40–44.

Summary

This review article considers a complex of means for antiviral therapy, now used for the treatment of viral hepatitis C. Advantages and disadvantages of the therapy are described, necessity for further study of the problem is substantiated.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Акимов

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

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста, однако в последние годы отмечена тенденция к его значительному «омоложению» [1, 4, 5, 6, 7].

Несмотря на достигнутые успехи в области урологии и эндокринологии, механизмы развития ДГПЖ изучены далеко не полностью, однако большинство авторов отводят ведущую роль в развитии заболевания изменениям в эндокринной системе [2, 11, 15].

В настоящее время существует несколько теорий возникновения ДГПЖ, основными из которых являются: эстрогенная теория [19], теория роли избытка оксидоредуктазы [17], теория эмбрионального пробуждения [18], теория тканевых факторов роста [10, 13, 16] и теория старения мужского организма [12].

Большинство специалистов придерживаются мнения, что на определенных этапах развития мужского организма каждый из этих отдельных факторов (или их сочетание) могут играть ведущую роль в возникновении и развитии

ДГПЖ. От того, какие именно факторы и на каком этапе развития организма приняли участие в патогенезе заболевания, зависит форма и течение возникающей патологии.

В прошедшие десятилетия основная роль среди гормональных причин развития ДГПЖ отводилась дисбалансу в статусе половых гормонов. Исследования последних лет показали ведущую роль системы гипоталамус-гипофиз-гонады (Г-Г-Г) в процессе роста и развития предстательной железы [3, 7, 8]. Изменение гормональных соотношений в этой системе с возрастом является исходной точкой запуска механизмов развития ДГПЖ.

Предстательная железа является гормонально-зависимым органом, находящимся под контролем системы Г-Г-Г, а ее рост, развитие и функция напрямую зависят от уровня плазменного тестостерона (Т). Морфологическая дифференциация простатического эпителия также находится в строго определенной зависимости от обмена Т [14].

Гипоталамус является высшим звеном эндокринной системы и тесно связан сложными взаимоотношениями с вышележащими центрами головного мозга и нижележащими отделами подчиненной эндокринной системы. Секретируемый гипоталамическими структурами гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ) стимулирует выработку в гипофизе фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ, ЛГ). Они вырабатываются малыми порциями с интервалами выброса от 30 до 300 минут. ЛГ стимулирует пролиферацию гландулоцитов яичка и синтез в них Т, который также выделяется в пульсирующем ритме, причем разница его концентраций в семенной вене в течение суток бывает десятикратной. До 90% Т секретируется яичками (6–7 мг/день) и лишь 5–10% – путем превращения С19-стероидов, продуцируемых надпочечниками.

Периферический путь образования Т происходит путем непосредственной его секреции надпочечниками (20–200 нг/день), в процессе периферического превращения андостендиона в Т в жировой и мышечной тканях (200–300 нг/день), а также превращением дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в андостендион, а затем в Т в эпителии предстательной железы [14, 15].

Т циркулирует с кровью в виде устойчивого комплекса с белками плазмы, причем до 57% его – с глобулином, связывающим половые гормоны, 40% – с альбумином и 1% – с глобулином, связывающим: кортикостероиды. Только 2% Т находятся в свободном состоянии. Центральным органом – мишенью для Т является предстательная железа. Свободный Т проникает в клетку путем пассивной диффузии, где под влиянием 5- α -редуктазы подвергается метабо-

лизму и превращается в активный метаболит дигидротестостерон, который более чем в 1,5–2 раза активнее Т. Значительная часть андрогенов, претерпевая изменения, выделяется почками в виде нейтральных 17-кетостероидов.

Т, эстрадиол (E_2) и дигидротестостерон по принципу отрицательной обратной связи подавляют продукцию ГРГ и снижают чувствительность к нему гипофиза, уменьшая тем самым секрецию ЛГ. Кроме того, секреция ГРГ регулируется уровнем концентрации ЛГ и самого рилизинг-гормона.

В подавлении образования ФСГ основную роль играет ингибин, который секретируется сустентоцитами и действует на уровне, как гипоталамуса, так и гипофиза. ФСГ направлено воздействует на сустентоциты, которые в ответ продуцируют ингибин, в отрицательной связи подавляющий секрецию ФСГ и андроген-связывающего протеина.

В половозрелом мужском организме гормональный баланс приобретает относительную стабильность. Максимальная продукция андрогенов половыми железами наблюдается у мужчин 25–30 лет, после чего выявляется постепенное снижение их гормональной активности. Исследования концентраций половых гормонов у мужчин 50–60 лет и старше показали, что с возрастом достоверно меняются концентрации Т, ЛГ, ФСГ и E_2 . При этом повышается порог чувствительности гипоталамуса к действию половых стероидов (Лавин Н., 1999). У мужчин в этот период происходит повышение в крови уровня гонадотропинов на фоне относительно медленного снижения концентрации андрогенов. По мере увеличения возраста отмечается неуклонное повышение порога, то есть снижение чувствительности гипоталамуса. Это происходит на фоне столь же неуклонно повышающейся активности гипофиза, что прослеживается по постоянному возрастанию концентрации гонадотропинов в крови. Кроме того, с возрастом отмечается увеличение уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Если к 80 годам общее количество Т составляет около трети его уровня в 25–30 летнем возрасте, то содержание биологически активного свободного Т составляет только 15–20%.

Известно, что инволюционные процессы первично затрагивают инкреторную функцию яичек, однако далеко не редкими являются наблюдения нормального уровня концентрации Т в плазме крови у мужчин 70–80 лет. Период наиболее глубокой перестройки гормональной регуляции у мужчин приходится на возраст от 40 до 50 лет, когда отмечается снижение уровня циркулирующего в крови Т и, в частности, его не связанной формы и увеличения концентрации E_2 . При этом изменение эндокринного статуса,

как правило, не носит постепенного и равномерного характера, а имеет периоды регистрируемой дестабилизации, что может иметь значение для возникновения и развития ДГПЖ.

Недостаток Т не может компенсироваться путем периферического превращения андрогенов надпочечников, так как концентрация андростендиона с возрастом не меняется. Вместе с тем, отмечено повышение скорости превращения Т в Э₂ на периферии и увеличение концентрации общего Э₂, который, в свою очередь, достаточно эффективно подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, что в итоге влияет на общий уровень этих гормонов.

Таким образом, основные принципы функционирования всех звеньев системы Г-Г-Г остаются постоянными на протяжении всей жизни, претерпевая взаимозависимые компенсаторные изменения. Эти изменения напрямую отражаются на функционировании органов-мишеней. В настоящее время считается признанным, что развитие ДГПЖ следует рассматривать как следствие нарушения механизмов регуляции в единой функциональной системе Г-Г-Г – предстательная железа [3, 8, 9].

Детальное изучение состояния системы гипоталамус-гипофиз-гонады с применением функциональных гормональных проб было проведено у больных ДГПЖ на базе отделения урологии Елизаветинской больницы. Проведенные исследования показали, что ведущее значение в патогенезе нарушений продукции андрогенов тестикулярного и надпочечникового генеза принадлежит эутиреоидной функциональной гиперпролактинемии и снижению реакции гонадотропов гипофиза к стимулирующему влиянию гонадолиберина. Тяжесть нарушений в системе Г-Г-Г и эффективность терапии заболевания зависели от степени гиперпролактинемии.

Выявленные особенности патогенеза нарушений системы Г-Г-Г у мужчин с ДГПЖ позволили разработать оптимальные методы обследования и подходы к лечению больных. На основании проведенной работы предложен алгоритм обследования и лечения больных с указанной патологией. Проведенные исследования показали, что выполнение консервативных мероприятий и их успешность у больных ДГПЖ требуют предварительной оценки состояния гормонального статуса, а также, в ряде случаев, дополнительного назначения специфической гормональной терапии.

Список литературы

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. – СПб: «Питер», 2000. – С. 320.
2. Горюловский Л.М. Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы // В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Н.А. Лопаткина. – М., 1999. – С. 12–20.
3. Лавин Н. Эндокринология /пер. с англ. под ред. Тимофеева А.В. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
4. Лопаткин Н.А., Мартос А.Г. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации // X Всероссийский съезд урологов: Материалы. – М., 2002. – С. 5–26.
5. Петров С.Б. Хирургия предстательной железы. – СПб: Изд-во Сергея Ходова, 2004. – 270 с.
6. Суханов С.В. Фитотерапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Consilium Provisorum. – 2005. – Том 4. – № 4. – С. 12–14.
7. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Заболевания предстательной железы: руководство. – СПб.: Питер, 2006. – 464 с.
8. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии: Научно-методическое издание. – СПб.: ЭЛБИ СПб. – 2001. – 239 с.
9. Altwein I., Berges R., Dreikorn R. et al. Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des BPH-syndrom // Urologie. – 1999. – Bd. 38. – S. 529–536.
10. Bostwick D.G. Pathology of benign prostatic hyperplasia // In: Kirby R., McConnell J., Fitzpatrick J. (eds) Textbook of benign prostatic hyperplasia. – Oxford: ISIS, 1996. – p. 91–104.
11. Eichenauer R., Sandmann J. Klinikleitfaden Urologie. – Munchen, 2003. – 850 s.
12. Geller J. Benign prostatic hyperplasia: pathogenesis and medical therapy // J. Am. Geriatric Soc. – 1991. – Vol. 39. – P. 1208–1216.
13. Gleason P.E., Jones J.A., Regan J.S. et al. Platelet derived growth factor (PDGF), androgens and inflammation: possible etiologic factors in the development of prostatic hyperplasia. 1994.
14. Griffiths K., Akaza H., Eaton C. L. et al. Hormones, growth factors and benign prostatic hyperplasia // In: Cockett A.T., Aso Y., Chatelain C. et al. The first International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris: SCI Press, 1991. – P. 25–49.
15. Griffiths K. Molecular control of prostate growth. – Textbook of benign prostatic hyperplasia. – Oxford, ISIS, 1996. – P. 23–25.
16. Helpap B. Histological and immunohistochemical study of chronic prostatic inflammation with and without benign prostatic hyperplasia // J. Urol. Pathol. – 1994. – Vol. 2. – P. 49–59.
17. Isaacs J. T., Lundmo P. I., Berges R. et al. Androgen regulation programmed cell death of normal malignant prostate cells // J. Andrology. – 1992. – Vol. 13. – P. 457–464.
18. McNeal J.E. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest // Urol. – 1978. – Vol. 15. – P. 340–345.
19. Partin A.W., Oesterling J.E., Epstein J. I. et al. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia // J. Urol. – 1991. – Vol. 145. – P. 405–409.

Summary

Prostate is the hormone-dependent organ. Growth, development and function of prostate are regulated with the aid of the endocrine complex: hypothalamus – pituitary – gonads. This complex works according to the known principle of feedback. The direct regulation of processes in the tissue of prostate is achieved with the help of the sexual

hormones and the epidermal growth factors. The conducted investigations of the condition of endocrine function in the patients with benign prostatic hyperplasia revealed disruptions of the work of entire

system hypothalamus – pituitary – gonads. According to the obtained results is developed the algorithm of patient examination and treatment, including the application of special hormonal drugs.

РОЛЬ И МЕСТО ЛИМФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИТОГО ПЕРИТОНИТА

Г.И. Синенченко, А.Е. Демко, М.Г. Зайцев, О.А. Козлов

*НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Несмотря на комплекс современных методов лечения, актуальность проблемы перитонита не уменьшается, а даже возрастает. Перитонит продолжает оставаться самым частым и опасным осложнением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, являясь основной причиной летальных исходов. Летальность при перитоните колеблется от 20 до 50%, а при послеоперационном перитоните достигает 45–92,8% и не имеет тенденции к снижению [2, 7, 8, 20, 21, 24, 25].

Росту количества осложнений и летальности у больных перитонитом способствует изменение возрастного состава населения с увеличением удельного веса лиц старческого возраста, возрастание резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, изменение нозологической структуры перитонитов с преобладанием деструктивных холециститов, панкреонекрозов, травматических повреждений органов брюшной полости, патологических перфораций кишок [2, 6, 9, 11, 12, 15].

В патофизиологическом аспекте причиной смерти при распространенном перитоните служит прогрессирование эндогенной интоксикации, которая, в конечном итоге, приводит к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов, функциональному и структурному повреждению органов естественной детоксикации, развитию полиорганной недостаточности [3, 4, 10, 17, 18, 20].

Общепризнанные подходы к лечению перитонита остаются неизменными многие десятилетия. Они включают обязательное хирургическое удаление источника внутрибрюшной инфекции, тщательную санацию брюшной полости, целенаправленную антибиотикотерапию и интенсивное детоксикационное и симптоматическое лечение в послеоперационном периоде. Эти принципиальные положения вряд ли претерпят изменения и в будущем, хотя способы их достижения являются постоянным предметом споров и обсуждений [2, 6, 7, 8, 11, 24].

Одним из перспективных направлений совершенствования антибактериальной терапии

является блокирование лимфатического пути распространения инфекции с одновременной санацией кровеносного русла. С этой целью в настоящее время используется новый, широко апробированный путь введения антибиотиков эндолимфатически то есть непосредственно в периферические лимфатические сосуды [6, 9, 10, 13, 14, 15, 19, 22].

Идея эндолимфатической антибиотикотерапии возникла исходя из важнейшей роли лимфатической системы в патогенезе гнойно-воспалительных и гнойно-септических процессов. Распространение микробов и их токсинов, продуктов распада тканей в гнойном очаге происходит преимущественно лимфатическим путем. Наибольшее их скопление наблюдается в регионарных и отдаленных лимфатических узлах, расположенных на путях лимфооттока. Блокирование интенсивно разрушающимися микробами и гнойными пробками крупных магистральных лимфатических коллекторов и узлов делает их труднодоступными для антибиотиков. Создается застой в лимфатических сосудах, выводящих лимфу из воспаленных органов. Лимфатические сосуды резко расширяются, лимфатические узлы благодаря эластичности капсулы депонируют значительное количество лимфы, появляется недостаточность клапанного аппарата, что обуславливает переток лимфы в ретроградном направлении [9].

Современная эндолимфатическая терапия направлена на улучшение микроциркуляции в патологическом очаге, способствующей снижению отеков, ускорению дренажа токсичных продуктов, создание терапевтической концентрации антибиотиков в очаге и на путях генерализации воспалительного процесса.

Терапевтический эффект при эндолимфатическом введении лекарственных препаратов зависит от двух факторов: во-первых, от непосредственного воздействия на микрофлору антибиотиков в лимфоузлах и лимфатических сосудах, где создается оптимальная концентрация препарата в «чистом виде», и, во-вторых, от повышения иммунологической ак-

тивности лимфоцитов в лимфатической системе [4, 9, 14, 22].

С целью оценки степени эндотоксикоза у больных с распространенным перитонитом и с учетом этого варьирования назначения лимфогенных способов воздействия предложены множество методик комплексной оценки показателей интоксикации: определении лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня молекул средней массы [12, 16, 1]; использование унифицированной классификации генерализованных форм хирургической инфекции по определению синдрома системного ответа на воспалительный процесс по системе SIRS [5, 6]; ретикулярный тест (РТ); изменение частоты сердечных сокращений лягушки (ЧССЛ); торможение оседания эритроцитов в присутствии исследуемой мочи (ТОЭМ); семенной индекс токсичности (СИТ). Методы РТ и ЧССЛ обладают большей адекватностью, чувствительностью и простотой исполнения. Использование СИТ позволяет не только определить степень интоксикации при распространенном перитоните, но и проводить диагностику иммунопатологических состояний, прогнозировать течение и исход заболевания, обосновать критерии, тактику и стратегию регуляции общего и местного иммунного ответа, а также контролировать ее эффективность [22, 23].

Существуют данные о целесообразности внедрения в клиническую практику методов лечения, основанных на наружном дренировании грудного лимфатического протока. Методы лимфоэксфузии, лимфоплазмозорбции, лимфоплазмозфереза преследуют дезинтоксикацию у наиболее тяжелой категории больных. Лимфоплазмозферез с последующей реинфузией форменных элементов лимфы патогенетически обоснован, что дает основание рекомендовать введение его в состав комплексной терапии. Этот способ борьбы с интоксикацией предотвратить потери лимфоцитов и получить лечебный эффект [4, 5, 6, 10, 15, 17, 23].

При исследовании иммунорегулирующего действия квантовой лимфогемотерапии выявлено, что после однократного применения метода у больных распространенным перитонитом общее количество Т-лимфоцитов в периферической крови увеличивается на 10%, что позволяет в комплексном лечении больных с выраженными вторичными иммунными расстройствами добиться положительных результатов и в ряде случаев восстановить параметры иммунитета, вывести пациентов из состояния угрожающего их жизни [23].

Существуют множество клинико-экспериментальных исследований доказывающих рациональность применения эндолимфатической антибиотикотерапии. При традиционных методах введения антибиотика в лимфатической

системе и крови находятся лишь в течение короткого времени, что обусловлено незначительной степенью их проникновения в лимфатическую систему и неспособностью накапливаться в ней. При эндолимфатическом же введении удается получить высокие терапевтические концентрации препаратов в лимфе в течение нескольких суток, что помимо прямого воздействия на патогенные микроорганизмы, создает условия для нормализации иммунного ответа лимфатических узлов. При этом большое значение в получении терапевтического эффекта имеет способность лимфатической системы кумулировать лекарственные препараты, а затем «отдавать» их в геморуло, создавая при этом высокие, продолжительно удерживающиеся концентрации антибиотика в крови [1, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 22].

Развитие разлитого перитонита и эндогенная интоксикация характеризуется активацией процессов перекисного окисления липидов в клеточных элементах крови и накоплением промежуточных и конечных продуктов пероксидации в сыворотке. Именно этим обусловлены исследования эффективности эндолимфатического применения антиоксиданта цитохрома С. Включение последнего в комплекс лечения распространенных форм перитонита позволяет добиться купирования симптомов эндогенной интоксикации, токсической энцефалопатии и улучшения состояния больных на 3–5 сутки послеоперационного периода [6, 22].

Эндолимфатическая иммунотерапия тактично способна нормализовать иммунный статус организма, снизить уровень токсемии, улучшить морфологический и биохимический состав крови [5, 19, 23].

Включение эндолимфатической антикоагулянтной терапии в комплекс лечебных мер при остром перитоните патогенетически обосновано и его необходимость не вызывает сомнений. Последняя, оказывая положительное воздействие на систему лимфогемокоагуляции, способствуя адекватному лимфооттоку и улучшению микроциркуляции, значительно снижает гиперкоагуляционное состояние системы САФ крови, уменьшает частоту развития ДВС-синдрома, тяжесть послеоперационных тромботических и геморрагических осложнений [1, 6, 13, 22].

Обнадеживающие результаты использования эндолимфатической терапии получены при лечении пареза кишечника у больных с перитонитом при применении блокаторов центральных допаминовых рецепторов и холиномиметиков [1, 13, 17].

Эндолимфатическое введение ненаркотических анальгетиков в послеоперационном периоде имеет ряд преимуществ перед использованием наркотиков: раннее восстановление пе-

ристалтики кишечника, отсутствие депрессии дыхания [1, 13].

Таким образом, включение в комплекс лечебных мер при разлитом перитоните лимфологических методов, основанных на наружном дренировании грудного лимфатического протока (экспузия центральной лимфы, иммунореанимация, стимуляция лимфопродукции и лимфооттока, квантовая лимфотерапия, лимфосорбция, переливание центральной лимфы и ее компонентов), на катетеризации периферического лимфатического коллекторного сосуда (эндолимфатическая антибиотико-, иммуно-, антиоксидантная и антикоагулянтная терапия) экономически выгодно и позволяет значительно снизить сроки госпитализации и в 1,5 раза снизить частоту гнойно-септических осложнений и послеоперационную летальность [1, 6, 10, 13, 22].

Список литературы

1. Ахундов И.Т. Влияние лимфологических методов терапии на клиническое течение и исход хирургического эндотоксикоза вследствие перитонита // *Анналы хирургии.* – 1998. – № 3. – С. 72–76.
2. Багненко С.Ф., Белоцерковский Б.Э., Брискин Б.С. и др. Перитонит: практическое руководство. – М.: Литтерра, 2006. – 205 с.
3. Брискин Б.С. и др. Абдоминальный сепсис, возможности антибактериальной и иммунокорректирующей терапии // *Хирургия.* – 2002. – № 4. – С. 69–74.
4. Буянов В.М., Алексеев А.А. Лимфология эндотоксикоза. – М.: Медицина, 1990. – 271 с.
5. Выренков Ю.Е. и др. Влияние эндолимфатической лекарственной терапии на иммунный статус больных с перитонитом // *Материалы конгресса лимфологов России.* – М., 2000. – С. 107.
6. Выренков Ю.Е. и др. Лимфогенные методы в комплексном лечении перитонита // *Материалы I московского международного конгресса хирургов.* – М., 1995. – С. 21–23.
7. Гельфанд Б.Р. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. – М., 2000. – 154 с.
8. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдошенко А.Л. Перитонит. – М.: Геотар медицина, 2002. – 238 с.
9. Зубарев П.Н., Синенченко Г.И. Эндолимфатическая инфузия лекарственных препаратов в лечении гнойно-воспалительных осложнений и заболеваний органов брюшной полости. – СПб.: 1991. – 24 с.
10. Кочнев О.С. и др. Показания к лимфогенной антибиотикотерапии при перитоните и ее эффективность // *Вестн. хирургии.* – 1992. – № 4–5–6. – С. 355–360.
11. Кригер А.Г., Шуркалин Б.К. и др. Результаты и перспективы лечения распространенных форм перитонита // *Хирургия.* – 2001. – № 8. – С. 8–12.
12. Кузнецов Н.М., Александров Д.А. Прогнозирование развития эндотоксикоза при выполнении ре-лапаротомии // *Сборник научных трудов.* – СПб., 1995. – С. 77–78.
13. Кулиев Ш.Б., Ахундов И.Т. Эндолимфатическая медикаментозная терапия – патогенетически обоснованный метод лечения перитонита // *Хирургия.* – 1992. – № 9/10. – С. 29–35.
14. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
15. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Щербакова Э.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
16. Радионов В.В. и др. Детоксикационная терапия при разлитом перитоните // *Вестн. хирургии.* – 1990. – № 1. – С. 22–30.
17. Рябцев В.Г. и др. Гемосорбция и эндолимфатическая терапия в лечении пареза кишечника при перитоните и острой кишечной непроходимости // *Вестн. хирургии.* – 1990. – Т. 144, № 3. – С. 104–108.
18. Ташев Х.Р., Аваков В.Е., Сафаров Х.О. Эндогенная интоксикация у больных с острым распространенным перитонитом и проблема ее коррекции // *Хирургия.* – 2002. – № 3. – С. 38–41.
19. Тоскин К.Д., Старосек В.Н., Попов С.Н., Лебедев А.И. Влияние эндолимфатической антибиотикотерапии на состояние клеточного иммунитета при перитоните // *Клин. хирургия.* – 1991. – № 4. – С. 7–9.
20. Чернов В.Н., Белик Б.М., Пшуков Х.Ш. Прогнозирование исхода и выбор хирургической тактики при распространенном гнойном перитоните // *Хирургия.* – 2004. – № 3. – С. 47–50.
21. Шуркалин Б.К., Фаллер А.П., Горский В.А., Глушков П.С. Послеоперационные осложнения у больных с перитонитом // *Хирургия.* – 2003. – № 4. – С. 32–35.
22. Ярема И.В., Евдокимов В.В., Бухов Р.В. Эндолимфатическая антибиотикотерапия перитонитальных парезов кишечника // *Материалы науч. – практ. конференции.* / Мытищинская ГКБ. – 2000. – С. 14–16.
23. Ярема И.В. и др. Иммунореанимация в хирургической клинике. // *International Journal on Immunorehabilitation.* – 1999. – № 12. – Р. 6.
24. Fugger R., Rogy M., Herbst F., et al. Validierungsstudie zum Mannheimer Peritonitis // *Index. Chirur.* – 1988. – Vol. 59, № 9. – Р. 598–601.
25. Wittman D.H. Intraabdominal infectionis. Pathophysiology and treatment. – New York: Marcel Dekker. Inc., 1991. – 235 p.

Summary

Including complex of lymphologic procedures of exfusion and transfusion of lymph, immunoreanimation, lymphosorbition and endolymphatic antibiotic, immuno-, antioxidant and anticoagulant therapy in treatment of poured peritonitis is economically favorable. It helps to significantly shorten hospitalization period and in 1,5 times lowers frequency of purulent and septic complications, and postoperative mortality.

ПРАВО НА ЗДОРОВЬЕ: ИЕРАРХИЯ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

М.Х. Шрага, Л.И. Кудря

*Поморский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Архангельск
Архангельский областной институт переподготовки и повышения квалификации работников образования*

Гражданина России по-прежнему трудно вдохновить на здоровый образ жизни, он плохо знает свое право на здоровье, и это общеизвестно. С другой стороны, сегодня российское здравоохранение (медицина) еще в большей степени, чем когда-либо, отказывается от приоритета социальной профилактики.

В этой связи необходимо обратиться к точкам пересечения прав человека и охраны здоровья. Такой подход к сути реформ здравоохранения может помочь понять практическую ценность прав человека и необходимость здоровья для реализации других его прав [12]. Одновременно это побуждает оценить в Национальном проекте «Здоровье» в РФ, официально ориентированном на первичную медико-санитарную помощь (ПМСП), полноту реализации «права на здоровье».

ПМСП, как и многие другие определения общественного здоровья, характеризуется неопределенностью, вызывая затруднения её толкования, которое различно как в США, так и в странах ЕРБ ВОЗ [17]. России и многим другим странам, находящимся в переходном периоде, еще предстоит достичь уровня ПМСП, определенного Алма-Атинской декларацией [16].

Лоренс О. Гостин [6] отмечает существование синергических отношений между здоровьем и правами человека: одно поддерживает другое, и считает, во-первых, что наиболее важные общественные обсуждения проблем здравоохранения имеют место в сфере закона, в понятиях права, обязанностей и справедливости.

Во-вторых, закон может быть эффективным инструментом для достижения цели улучшения здоровья населения. Право признано инструментом для работы в области здравоохранения, и законы должны оказывать влияние на нормы ведения здорового образа жизни (стандарты качества жизни) и принятия мер при угрозе здоровью (нормы безопасности) [4,5].

Право на здоровье имеет корни в культурных, социальных и экономических правах, раскрывается в большом количестве международных документов и является также личным немущественным правом граждан (которое по своей сути выше аналогичного имущественного права) [5].

Обязательства государств в отношении здоровья всех людей уже перешли из сферы добрых намерений в сферу четкого международного права [12]. Основу такой постановки вопроса со-

ставляет представление «о неотчуждаемом характере права на жизнь». Право на жизнь является высочайшим правом человека и не может быть отменено даже в случае чрезвычайного положения в обществе, угрожающего существованию нации [11, 12].

При всей неопределенности термина «право на здоровье» его юридическое содержание и объем соответствует правам человека на здоровье, содержащимся в многочисленных международных договорах, ратифицированных Россией.

В 1945 году в г. Сан-Франциско конференция ООН по международному устройству положила начало признанию здоровья как одного из социально-экономических прав человека.

Всеобщая декларация прав человека (п. 1 ст. 25) признала право на здоровье как компонент «стандарта жизни в соответствии со здоровым образом жизни и благополучием семьи» [3].

Международная конвенция экономических, социальных и культурных прав (МПЭС-КП) (ст. 12) представила широкую концепцию здоровья как права человека и провозгласила «право каждого на максимально доступный стандарт физического и психического здоровья» [11].

Современное содержание международного права на здоровье надлежит искать в обязательствах, принятых в 1978 году на Международной конференции по первичной медико-санитарной помощи (Алма-Атинская Декларация), где конкретно была очерчена сама стратегия программы ВОЗ «Первичная медицинская помощь (ПМСП)» [2]. И сейчас, во-первых, каждый человек наделен правами уже в силу того, что он является человеком. Во-вторых, обязанности по соблюдению прав человека лежат на государстве, обществе, и их институтах, а не на индивидах (гражданах).

ПМСП оказала существенное воздействие на преобладающие представления о здоровье и его составляющих. Эта методология может быть принята в качестве стержневого элемента политики здравоохранения [13]. Рифат А. Атун [16] показывает, как за последние годы произошло действительное признание роли ПМСП как основы национальных систем здравоохранения.

Программа «Здоровье для всех» [1], развивая положения стратегии Алма-Атинской декларации, уточнила содержание термина «охрана здоровья», распространяя это понятие на

весь спектр общественных служб системы здравоохранения (службы по профилактике болезней и по планированию семьи, помощи пожилым, собственно врачебную помощь и др.), выдвинула тезис о существовании «нижнего порога здоровья», за которым не должен существовать ни один человек ни в одной стране.

Проводя национальную реформу здравоохранения в России, очень важно законодательно определиться с понятием «нижний порог здоровья» и исходя из ст. 41 Конституции РФ обеспечить всех граждан равным доступом к социальным службам охраны здоровья и медицинской помощи [4].

Но если квазисовременный тип общественного здоровья России, безусловно, является объективным указанием на необходимость проведения системной реформы, то правовое обоснование её стратегии и тактики на основе разграничения предметов ведения и полномочий между РФ и ее субъектами до сих пор не получило должного признания [5].

По существу, целью такой реформы должно быть создание современного российского общественного здравоохранения, которое сможет преодолеть негативные тенденции, определяющие существующий уровень общественного здоровья в РФ и отвечать на вызовы XXI века [9, 10].

Требуется вдумчивое осознание итогов развития здравоохранения в мире за XX век. Признать, несмотря на ностальгию по советскому государственному здравоохранению, недостатки в реализации концепции ПМСП в СССР в конце прошлого столетия. ПМСП в нашей стране не была достаточно популяризирована, а врачи, медсестры, другие работники здравоохранения не были в достаточной степени подготовлены для ее осознания и реализации.

В нынешней России система здравоохранения строится на разных уровнях: федеральном, региональном, муниципальном (местном). Причем на всех уровнях она выступает как в широком общесоциальном, так и в административно-ведомственном или отраслевом (профессиональном) плане.

И в этой связи надлежит считать важной и актуальной сформулированную академиком РАМН И.Н. Денисовым [8] задачу о единстве всей национальной системы здравоохранения независимо от территориальных и ведомственных различий. Несомненно, что единая национальная система общественного здравоохранения должна строиться на представлении об иерархии и других фундаментальных характеристиках сложных социальных систем.

В связи с принятием ФЗ № 122 от 28.08.2004 г. и № 131 от 06.10.2003 г. (в ред. 2006 г.) были внесены изменения в 10 федеральных законов в сфере охраны здоро-

вья граждан. Они усугубили неуправляемость общественной системы здравоохранения в РФ, усложняя, в первую очередь, доступ населения к социальным услугам ПМСП [7]. К примеру, теперь реализация прав гражданина на здоровье будет определяться не духом и буквой Конституции РФ, а наличием денег в бюджете того или иного субъекта федерации.

ПМСП оказалась ограничена рамками деятельности муниципальных лечебных учреждений, и это несправедливо [14]. Она фактически сведена до уровня оказания помощи в амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических и больничных учреждениях.

В условиях сегодняшнего российского рыночного капитализма основная идея общественного здоровья окончательно потерялась в болезненцентристской парадигме отечественного здравоохранения, и его «центр тяжести» по-прежнему находится в области лечения, приоритете «кремлевской медицины» [9]. Соответственно, социальная профилактика нездоровья давно уже не носит деятельный характер.

Концепция ПМСП не смогла устоять перед призывами коммерциализировать медицину, исходящими от всех уровней власти. Межсекторальное сотрудничество фактически подменено межведомственными административно – организационными мероприятиями, что плохо и недостаточно компенсирует неразвитость структур российского гражданского общества [9].

Сегодняшний национальный проект «Здоровье» объективно должен быть отнесен к варианту фрагментарной вертикальной программы, в котором масштабы ПМСП оказались сужеными до частных вопросов и проведения тех или иных конкретных технических вмешательств. Не ясно, к примеру, кто должен будет заниматься санитарной охраной территорий муниципальных образований.

С юридических же позиций и практики здравоохранения объем права на здоровье в настоящее время должен включать в себя многие компоненты социальной защиты (здоровую окружающую среду, здоровое градостроительство, безопасную пищу и питьевую воду, санитарные условия проживания, гигиену жилища, охрану труда и др.) на основе равенства и доступности (финансовой, географической, культурной).

Парадоксально, хотя теперь и очевидно, что понятие «участковый врач (семейный врач)», с теоретических и, главное, практических оснований уже устарело. Оно больше не отражает социальную сущность и комплексное содержание ПМСП, ибо речь, очевидно, должна идти о расширении социальной помощи и услуг в области здравоохранения специальной «командой» различных специалистов (административных, медицинских, парамедицинских,

социальных работников и пр.). В рыночных странах, где ПМСП хорошо развита, в такой команде может быть более 20 человек [16]. Это имеет еще и политическое значение, так как полностью утверждает несостоятельность правой демократической критики об «избыточности» советского здравоохранения.

На региональном и муниципальном уровнях системы здравоохранения также крайне важно возродить санитарные учреждения (они были в России на протяжении более 150 лет) в составе соответствующих органов. Проводимая административная реформа, конечно же, окончательно разрушила российскую санитарную службу, а то, что осталось, превратила в жесткую структуру федеральной исполнительной власти с новыми приоритетами (алкоголь, контрафактные диски и пр.). Образовавшуюся пустоту агрессивно занимают «экологи» со своей антигуманной и абстрактной природоохранной парадигмой и технократической философией.

Президент РФ В.В. Путин [15] призвал к решительным, продуманным шагам по системной модернизации системы здравоохранения и продуктивному диалогу, в т. ч. с медицинским сообществом. В этой связи следует разделить точку зрения профессоров Н. Ф. Герасименко и О.Ю. Александровой [4] о необходимости принятия Кодекса законов об охране здоровья населения в составе нескольких блоков, в т. ч. специального, законы которого будут регламентировать деятельность национальной системы здравоохранения.

Необходимо сделать право основой реформы системы здравоохранения. Оно должно установить единую систему первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в РФ, сделав её обязательством федеральной власти.

Неприятие же современного значения права как инструмента общественных отношений в обстоятельствах усиливающегося социально-экономического расслоения общества России, глобализации и коммерциализации сектора здравоохранения будет усугублять несправедливость и неравенство, порождать опасность для устойчивого развития страны.

Список литературы

1. ВОЗ, Глобальная стратегия достижения всеобщего здоровья к 2000 году (Global Strategy for Health for All by the Year 2000) (принята резолюцией ВОЗ, ВА3. 34.36), 1981г. Документ ВОЗ «Здоровье для всех к 2000 году – глобальная стратегия» (WHA35/5). – Женева, 1981. – 18 с.
2. ВОЗ, Первичная медицинская помощь (Primary Health Care) // Отчет Международной конференции по вопросам первичной медицинской помощи: Здоровье для всех (СССР, Алма-Ата, 6–12 сентября 1978 г.). – Женева, 1978. – Серия № 1.
3. Всеобщая декларация прав человека. Принята и провозглашена резолюцией 217 А (III) Генеральной

Ассамблеи ООН от 10 декабря 1948 года. – <http://www.kpd.nvrsk.ru/bib/udhr-rus.pdf>.

4. Герасименко Н.Ф., Александрова О.Ю. Изменение в российском законодательстве в сфере охраны здоровья. – <http://www.gerasimenko.ru/newstext/news/id/427104>.

5. Герасимов В. М.: Право на здоровье. www.nasledie.RU.

6. Гостин Л.О. Этика здравоохранения: традиция, профессия и ценности. – www.bioetica.ops-oms.org/E/docs/acta8.pdf.

7. Данишевский К., Балабанова Д., Макки М., и др. Децентрализация в здравоохранении России: могут ли административные реформы повысить эффективность управления? // Проблемы здоровья населения. Сборник научно-практических статей. – М.: Открытый Институт Здоровья, 2005. – С. 153–181.

8. Денисов И. Н., Иванов А.Н. // Медицинский вестник. – 1999. – № 13 (128). – 9 с.

9. Зорин А.А. Здравоохранение и рынок. // Общественные науки и современность, 1998. – № 2. – С. 32–40.

10. Кайгородова Т.В. и соавт. Политика здравоохранения. Международные проекты и документы ВОЗ. Обзор Документационного центра ВОЗ. Выпуск 3, Февраль 2005. – С. 7–14.

11. Фетюхин М.И. Права человека: Учебно-методическое пособие. Приложение 3. Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах (МПЭСКП). – Волгоград: Изд-во Волгоградского государственного университета, 2003. – С. 135–143.

12. Тобес Брижит. Право на здоровье: Теория и практика. – М.: Устойчивый мир, 2001. – С. 31–33.

13. Первичная медико-санитарная помощь в XXI столетии – это дело каждого // Международное совещание в честь 20-летнего юбилея Алма-Атинской конференции (Алма-Ата, Казахстан, 27–28 ноября 1998 г.) Принятое консенсусом заявление совещания, совместно организованного штаб-квартирой ВОЗ (Женева) и Европейским региональным бюро ВОЗ. – 12 с.

14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 декабря 2005 г. № 765, Приложение № 1. – <http://www.regadm.tambov.ru/oiv/zdrav/prms765.doc>

15. Путин В.В. Выступление Президента Российской Федерации на встрече с членами Правительства, руководством Федерального Собрания и членами президиума Государственного совета 5 сентября 2005 года. – <http://www.mzsrff.ru/map/>.

16. Рифат А.А. Каковы преимущества и недостатки реструктуризации системы здравоохранения с целью ее ориентации на услуги первичной медицинской помощи? – <http://www.tokb.ru/elibrary/book/med/14whorus.doc>. World Health Organization, 2004.

17. Boerma WGW, Van Der Zee J, Fleming D. Service profiles of general practitioners in Europe // British journal of general practice. – 1997. – Vol. 47. – P. 481–486.

Summary

Right is functioning instrument in the field of Public Health. Laws must influence on quality standards of life and management with health enemy. In recent years primary health care became the base of the national system of Public health.

Last federal law changes in the field of Public health made access to Primary health care more difficult for the most part of people. Primary health care turned out to be limited by activity of municipal medical institutions.

The National project "Health" must be referred to variant of the fragmentary vertical program, where scales of Primary health care turned out to be narrowed

for quotient questions and undertaking other strait technical interventions.

Right must install whole system of Primary Health Care in Russian Federation. It must be obligation of federal authorities.

It is necessary to accept the Bill of Laws in which there will be laws, specifying activity of national public health system.

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАНИЙ НА ОКАЗАНИЕ НАСЕЛЕНИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ БЕСПЛАТНОЙ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

К.А. Конев

*Мурманский территориальный фонд обязательного медицинского страхования
Кольский филиал Петрозаводского государственного университета, Апатиты*

С принятием «Программы государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» [1] в системе здравоохранения РФ стали широко применяться задания медицинским организациям и учреждениям на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи, в которых утверждается число посещений раздельно по каждой врачебной должности [4].

В связи с широким внедрением в практику здравоохранения указанных выше заданий возникла необходимость в проведении экономического анализа их выполнения.

При изучении научной литературы мы установили, что к настоящему времени этому виду анализа уделено недостаточное внимание.

Основными источниками информации для проведения анализа служат:

1) акты выполненных работ по оказанию амбулаторно-поликлинической помощи прикрепленному застрахованному населению (за месяц, I квартал, 6 месяцев, 9 месяцев, год). Формы актов разрабатываются в субъекте Российской Федерации, составляются на основе учетной формы № 025–12/у «Талон амбулаторного пациента» [2];

2) задания на оказание населению субъекта Российской Федерации бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи (на очередной календарный год), представляющие собой:

– муниципальные задания на предоставление медицинских услуг в медицинских учреждениях муниципальных образований;

– задания медицинским организациям и учреждениям субъекта Российской Федерации, ведомственным и частным медицинским организациям, работающим в системе обязательного медицинского страхования, на реализацию объемов медицинской помощи, утвержденных территориальной программой¹.

Анализ мы рекомендуем проводить раздельно по всем видам утвержденных посещений.

Для анализа выполнения заданий по количеству посещений мы рекомендуем применять метод сравнения отчетных показателей с плановыми.

Рассмотрим возможную схему проведения анализа, состоящую из нескольких этапов.

1-й этап. Рассчитываем отклонения (+, -) фактических показателей от плановых значений в абсолютных величинах и в процентах (по каждому виду посещений в разрезе врачебных должностей согласно штатному расписанию и номенклатуре должностей [3]), с подведением итогов.

При отклонениях фактического количества посещений от плановых значений, по нашему мнению, далее следует провести анализ работы

¹ Далее по тексту оба вида заданий мы будем называть заданиями на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи.

конкретных врачей-специалистов. Такой анализ особенно необходим при невыполнении плановых показателей.

2-й этап. Рассчитываем отклонения (+, -) фактических показателей от плановых значений в абсолютных величинах и в процентах (по каждому виду посещений) по конкретным врачам, с подведением итогов.

В случае имеющихся существенных отклонений, по нашему мнению, следует продолжить анализ. Более углубленный анализ предполагает формирование показателей с учетом реально отработанного времени, так как врачи в анализируемом периоде могли какое-то время находиться на учебе, в командировке, отсутствовать по болезни и т. п.

3-й этап. Рассчитываем отклонения (+, -) в абсолютных величинах и в процентах по времени, необходимого на прием пациентов по нормативам, и фактически отработанного.

Время, необходимое на прием пациентов по нормативам, рассчитываем исходя из расчетных норм времени на 1 посещение определенного вида или нормы нагрузки по числу посещений определенного вида на 1 час приема врача-специалиста. Указанные нормативы утверждаются органом управления здравоохранением субъекта Российской Федерации.

Фактическое количество отработанных каждым врачом часов за анализируемый период принимается по данным табеля учета рабочего времени и расчета заработной платы.

Если нормативное время, необходимое на прием пациентов (по посещениям), меньше фактического количества отработанных часов (с учетом совместительства), это может свидетельствовать о том, что врач больше времени затрачивал на одно посещение, либо в это время не велся прием пациентов, либо имели место какие-то другие причины.

Если нормативное время, необходимое на прием пациентов (по посещениям), больше фактического количества отработанных часов (с учетом совместительства), это может свидетельствовать о том, что врач меньше времени затрачивал на одно посещение, чем требуется по нормативам. Это может вызвать ухудшение качества обслуживания пациентов, если врач не осуществлял прием за пределами нормальной продолжительности рабочего времени.

Глубина анализа определяется его результатами на отдельных этапах. Если на определенном этапе есть негативные результаты, то следует углублять анализ по предложенной нами схеме.

Такой анализ, по нашему мнению, возможен к применению как для юридически самостоятельных взрослых поликлиник, детских поликлиник, женских консультаций, так и для центральных городских и районных больниц,

медико-санитарных частей и т. п., а также – амбулаторий.

В настоящее время достаточно известны [5, 6] и нашли применение в заданиях на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи следующие виды посещений: посещение в территориальной поликлинике или на консультативном приеме, посещение на дому, профилактический осмотр в поликлинике, врачебное посещение.

Посещение в территориальной поликлинике или на консультативном приеме – это средние затраты рабочего времени врача на лечебно-диагностическое посещение пациентом.

Профилактический осмотр в поликлинике – это средние затраты рабочего времени врача на профилактический осмотр пациента в специально выделенные дни или часы.

Посещение на дому – это средние затраты рабочего времени врача на визит к пациенту на дом, зависят как от времени, затраченного непосредственно на лечебно-диагностическую работу, так и от времени продвижения до участка обслуживания и по нему, наличия автотранспорта, лифтов в домах и т. п.

Врачебное посещение – это контакт пациента с врачом по любому поводу с последующей записью в карте амбулаторного пациента (назначение лечения, записи динамического наблюдения, постановки диагноза, профилактики, реабилитации и другие записи на основании наблюдения за пациентом), включая услуги среднего медицинского персонала, комплекс диагностических услуг (лабораторных, рентгеновских, радиологических, функциональной диагностики и т. п.). Такой вид посещений оплачивается по усредненному тарифу.

Анализ выполнения заданий на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи по количеству посещений, сопоставление фактического объема деятельности с плановым обеспечивает возможность оценки результатов деятельности медицинских организаций и учреждений с целью выработки управленческих решений по совершенствованию лечебного процесса, объективной оценки нагрузки медицинского персонала, материальному стимулированию медицинских работников в целях своевременного и в полном объеме выполнения заданий на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи, а также выявить неиспользованные резервы. Результаты анализа могут служить основой для разработки проектов заданий на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи на очередной календарный год.

Следует отметить, что существуют определенные противоречия между методом планирования заданий на оказание бесплатной амбулаторно-поликлинической помощи по количеству

посещений и методами ее оплаты. Мы считаем, что в данном случае оптимальными методами оплаты являются методы, жестко не увязывающие получаемые медицинскими организациями и учреждениями доходы с количеством посещений и соответствующие предварительному принципу оплаты¹, наиболее приемлемому для оплаты оказываемой медицинской помощи. К таким методам относятся:

- метод глобального бюджета (метод формирования годового бюджета под договорный объем оказания медицинских услуг) с установлением «коридора риска» (допустимого процента отклонений фактического количества посещений от плановых значений (+, -)) для того, чтобы смягчить качество планирования и учесть реальные потоки пациентов;

- подушевое финансирование с различными модификациями.

Здесь также, по нашему мнению, следует устанавливать «коридоры риска».

При применении названных методов оплаты, по нашему мнению, врачи будут заинтересованы в выполнении плановых заданий, чтобы получить максимальный доход, даже не выполнив план посещений, но уложившись в «коридор риска».

Список литературы

1. Об утверждении программы государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью: постановление Правительства Российской Федерации от 11.09.1998 № 1096 // Консультант Плюс. Законодательство. Версия Проф [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – М., 1998.

¹ Оплачиваются согласованные объемы медицинской помощи

2. О порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг: приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 № 255 // Консультант Плюс. Законодательство. Медицина и фармацевтика [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – М., 2004.

3. Об утверждении положения об оплате труда работников здравоохранения: приказ Минздрава РФ от 15.10.1999 № 377 (в ред. приказов Минздрава РФ от 17.11.2000 № 404, от 24.04.2003 № 160) // Консультант Плюс. Законодательство. Медицина и фармацевтика [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – М., 2003.

4. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год: письмо Минздравсоцразвития РФ от 22.08.2005 № 4076-С, Федерального фонда ОМС от 22.08.2005 № 3986 / 40-3 / и // Консультант Плюс. Законодательство. Медицина и фармацевтика [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – М., 2005.

5. Кадыров, Ф.Н. Ценообразование медицинских и сервисных услуг учреждений здравоохранения. – М.: ГРАНТЪ, 2001. – 424 с.

6. Шипова, В.М. Организация нормирования труда в здравоохранении / В.М. Шипова / Под ред. О.П. Щепина. – М.: ГРАНТЪ, 2002. – 624 с.

Summary

The points of carrying out the economic analysis by medical organizations and institutions in order to fulfil the tasks to render free out-patient-polyclinic assistance (by the number of visits) are under review in the article.

It recommends the methods possible for application for payment and measures for smoothing the contradictions between the methods of planning by the number of visits and optimum methods of payment for medical assistance.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ СЕЛЕКТИВНАЯ АМИГДАЛОГИППОКАМПОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ МЕДИАЛЬНОЙ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

А.Д. Аничков, С.В. Можяев, И.В. Плотникова, А.Л. Спирин,
Ю.И. Поляков, В.А. Точилон

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И Мечникова

Фармакотерапия эпилепсии, несмотря на значительные достижения последних лет, представляет значительные сложности. Симптоматические парциальные эпилепсии резистентны к антиконвульсантной терапии в 35–67% случаев [5, 7, 8]. Наиболее распространенными среди симптоматических парциальных эпилепсий являются височные эпилепсии, частота которых достигает 60% [16]. По мнению А. Ebner [7], большинство этих больных являются кандидатами для нейро-

хирургического лечения. Ряд исследователей считают, что истинная лекарственная резистентность является показанием для хирургического лечения эпилепсии, которое позволяет добиться полного контроля приступов в 50–70% случаев [8, 9, 10, 11]. По результатам других исследований, хирургическое лечение височной эпилепсии в 70–90% дает возможность освободиться от приступов или иметь только редкие приступы в послеоперационном периоде [13]. Н. Luders и I Award

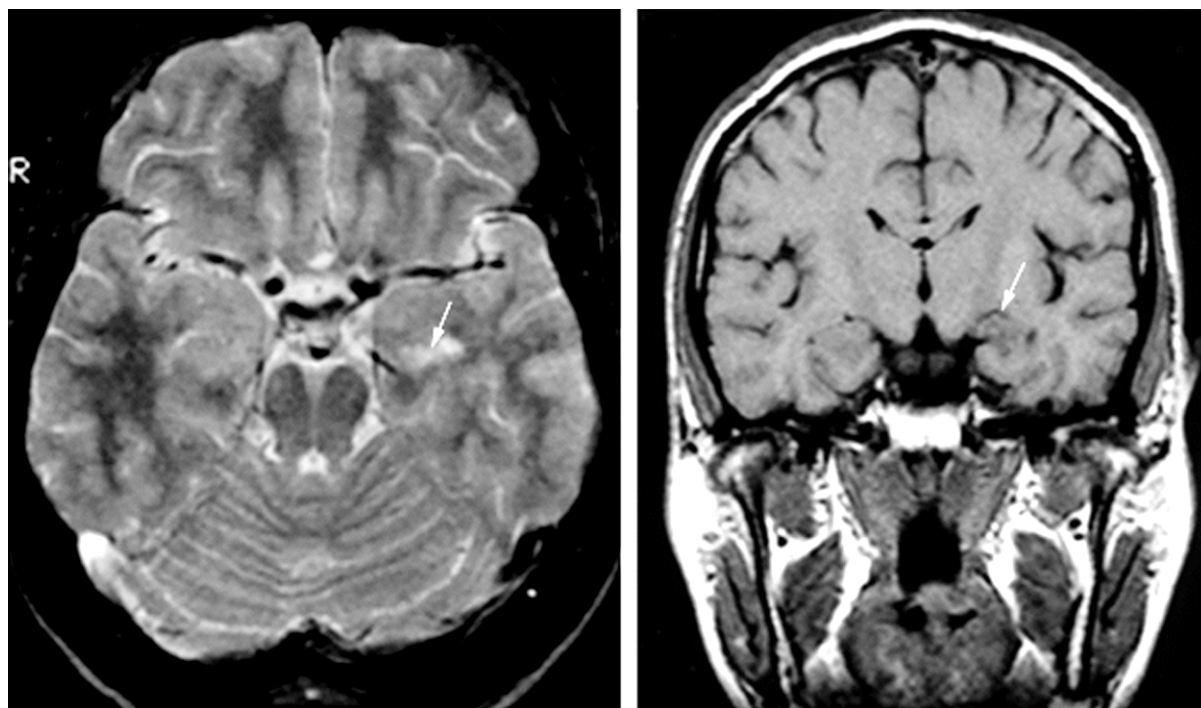


Рис. 1 МРТ головного мозга больной И. Участок глиоза $0,74 \times 0,55$ см в левом гиппокампе (указан стрелками); локальное расширение височного рога левого бокового желудочка.

[14], Е. Wyllie [18] показали, что резекция пораженных отделов височной доли позволяет полностью избавиться от эпилептических пароксизмов. Н. Luders [15] сделал заключение, что хирургическое удаление только первичной эпилептогенной зоны уже приводит к купированию эпилептических пароксизмов.

Стереотаксическая нейрохирургия открывает возможность малотравматичного доступа к амигдало-гиппокамальному комплексу, локальное разрушение которого позволяет контролировать приступы при височной эпилепсии [7].

В нашей клинике наблюдалась больная И., 25 лет, с жалобами на пароксизмальные ощущения «волны, движущейся снизу вверх», дискомфорт в эпигастральной области, продолжительностью несколько секунд, частотой 1–3 раза в день. Кроме того, жалобы на пароксизмы дискомфорта в эпигастральной области, продолжительностью несколько секунд; с последующим отключением сознания, прекращением двигательной активности, фиксацией взора, расширением зрачков, гиперсаливацией, жевательными, глотательными, вербальными автоматизмами, тоническим напряжением рук, нестереотипными движениями в кистях без дистонической установки; постприступной амнезией, оглушенностью. Продолжительность пароксизма от нескольких секунд до минуты, частота 1–2 раза в день.

Впервые подобные состояния возникли в 1,5 года. Антиэпилептическая терапия не приносила желаемого эффекта.

Перинатальный анамнез отягощен, данных о фебрильных судорогах нет.

Неврологический статус без очаговой симптоматики. Эмоционально неустойчива, ригидна, легко возбудима.

ЭЭГ исследование в динамике – эпилептиформная активность регистрируется в левой и правой теменно-височно-затылочной областях, без четкой латерализации.

МРТ 03.09.99 – выявлены МРТ признаки склероза и косвенные признаки атрофии правого гиппокампа (рис. 1).

ПЭТ 12.09.99 – выявляется зона пониженного потребления глюкозы в медиобазальных отделах правой височной доли (рис. 2).

У больной диагностирована симптоматическая медиальная височная эпилепсия с простыми и сложными парциальными пароксизмами, медиальный темпоральный склероз.

Показаниями для оперативного лечения височной эпилепсии являлись резистентность к антиэпилептической терапии, высокая частота припадков, клинические, электрофизиологические и интроскопические данные о локализации первичных эпилептогенных зон в височных структурах.

Больной выполнена операция стереотаксическая селективная амигдалогиппокампотомия справа.

Хирургическое вмешательство проведено с помощью компьютеризированной стереотаксической системы ПОАНИК со стереотаксическим манипулятором ОРЕОЛ, разработанными в

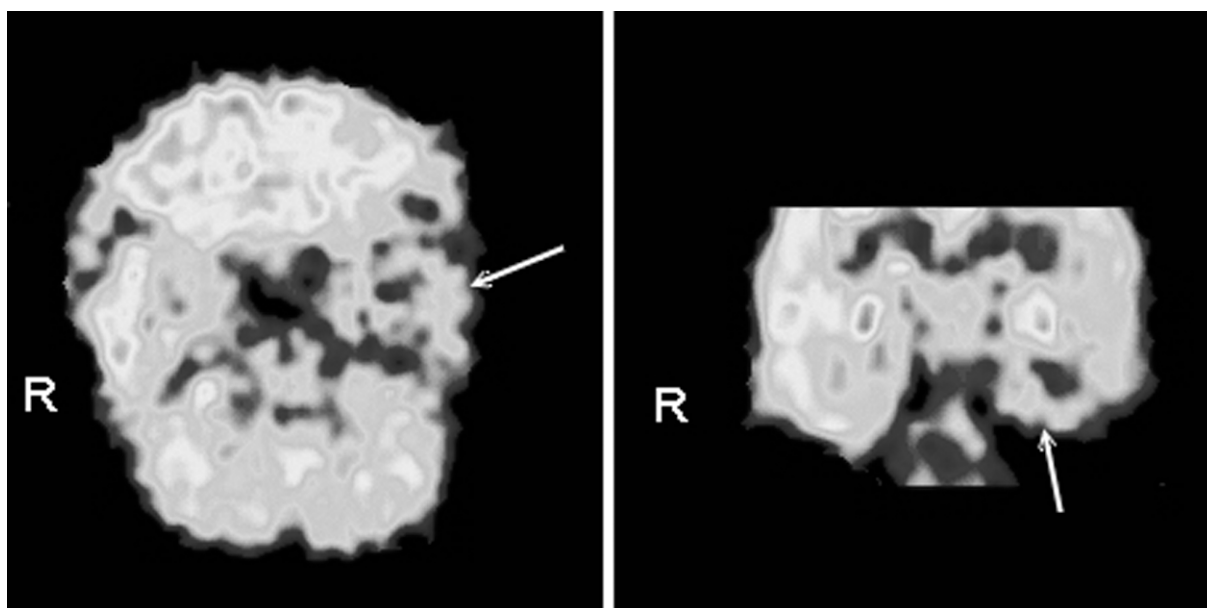


Рис. 2 ПЭТ с ^{18}F -ФДГ больной И. Выраженное снижение метаболизма глюкозы в левой височной доле (стрелка), охватывающее гиппокамп и латеральную кору.

лаборатории стереотаксических методов ИМЧ РАН и ЦНИИ «Электроприбор» [1, 2, 3, 4]. Предоперационная расчетная стереотаксическая магнитно-резонансная томография выполнена на томографе «VECTRA – 0,5» (General Electric, Yocogama). Стереотаксические расчеты координаты целевых точек производились до операции с использованием оригинального программно-математического обеспечения [17].

В ходе операции, осуществлялось стереотаксическое погружение многоконтактных внутримозговых электродов в средние, задние отделы гиппокампа и амигдалу, а также биполярного диагностического электрода в передние отделы гиппокампа.

Интраоперационно ЭСКоГ в амигдале выявлена типичная эпилептическая активность пик-волна, амплитудой до 200–300 мкВ (рис. 3).

На фоне диагностических охлаждений, производимых под контролем ЭСКоГ и скальповой ЭЭГ, отмечалось уменьшение амплитуды пик-волн, до 100–150 мкВ. Последующая криодеструкция выявленных эпилептогенных зон купировала эпилептическую активность – при этом, с пучка золотых электродов, введенных в амигдалу, регистрировалась низкоамплитудная медленноволновая активность (рис. 4).

В переднем отделе гиппокампа зарегистрирована эпилептическая активность – острые волны, пик-волны амплитудой до 150 мкВ. Под контролем ЭСКоГ и ЭЭГ произведены диагностическое охлаждение и криодеструкция зоны выявленной эпилептической активности. На фоне деструкции в передних отделах гиппокампа отмечено купирование эпилептической

активности и замещение медленноволновой низкоамплитудной тетта, дельта активностью (рис. 4). Выполнены диагностическое охлаждение и криодеструкция эпилептогенных очагов височной коры. В задних отделах гиппокампа эпилептическая активность не регистрировалась.

Во время операции с больной поддерживался вербальный контакт; общемозговых, очаговых неврологических нарушений в ходе стереотаксической процедуры, в послеоперационном периоде не выявлено.

В послеоперационном периоде преодолена медикаментозная резистентность, пароксизмальные состояния купированы. Через 3 года антиэпилептическая терапия отменена, катамнез составил 7 лет.

Известно, что эпилептогенный фокус включает несколько эпилептогенных зон [5, 15, 18]: зону эпилептогенного повреждения, первичную эпилептогенную зону, симптоматогенную зону, зону функционального дефицита, ирритативную зону. Ирритативная эпилептогенная зона выявлялась на скальповой ЭЭГ в межприступном периоде. Эпилептогенное повреждение соответствует зоне структурного повреждения мозга и может быть обнаружено при МРТ-исследовании [12]. Локализация зоны функционального дефицита выявлялась на основании неврологического, нейропсихологического обследования, а также нейрорадиологического исследования – позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в межприступном периоде. Симптоматогенная зона определялась по начальным симптомам эпилептического пароксизма. С целью получения дополнительной ин-

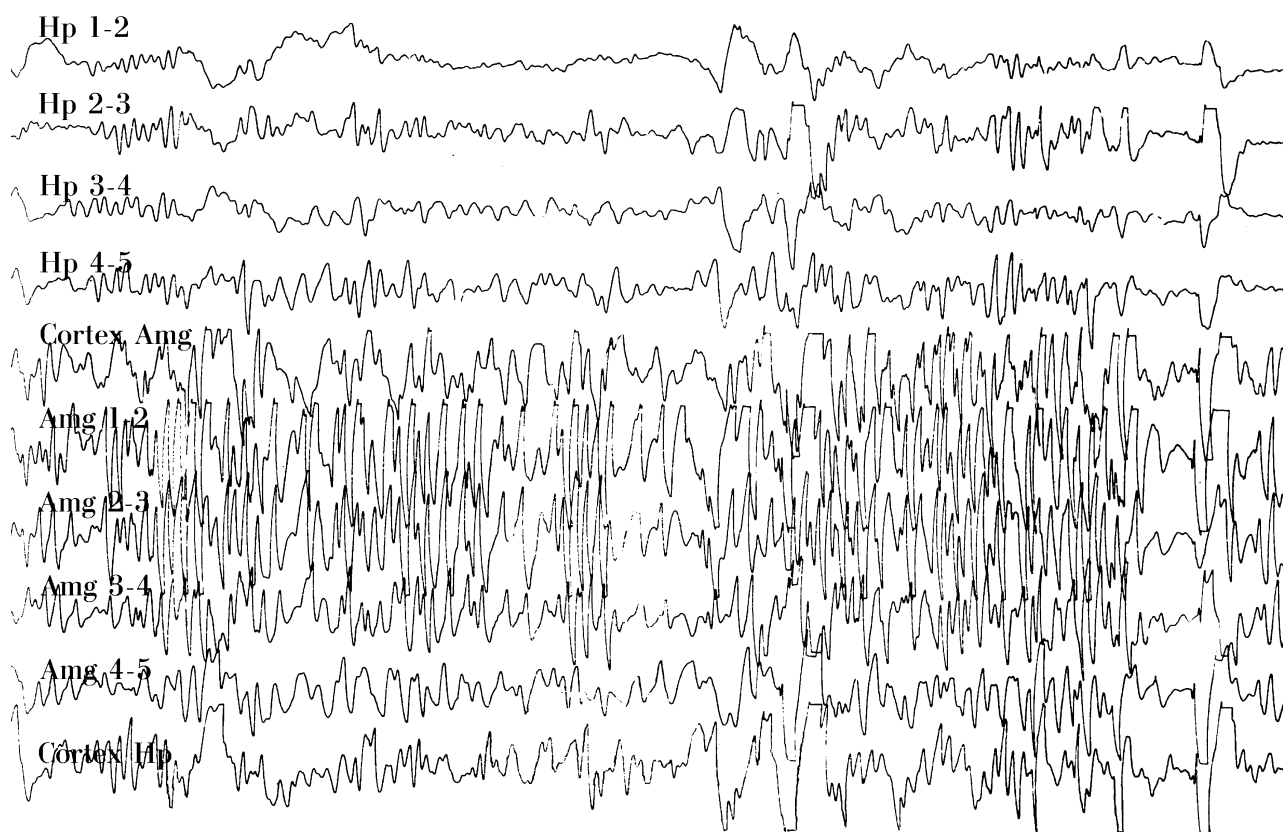


Рис. 3 ЭСКоГ и ЭКоГ больной И. с диагнозом медиальная височная эпилепсия.
Здесь и на рис. 4: Hp – ЭСКоГ гиппокампа, Amg – ЭСКоГ амигдалы, Cortex Hp – ЭСКоГ височной коры над гиппокампом и Cortex Amg – ЭСКоГ височной коры над амигдалой.

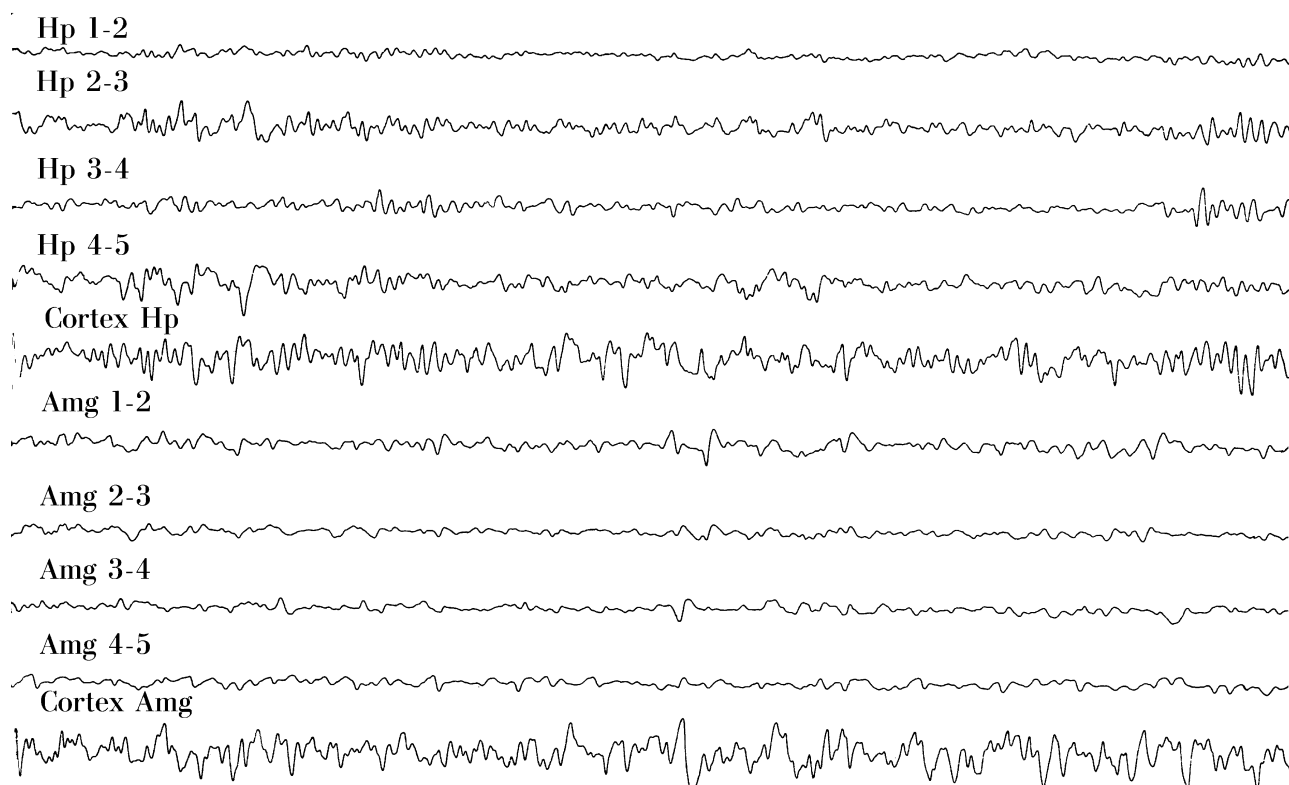


Рис. 4 ЭСКоГ и ЭКоГ больной И. после стереотаксической селективной амигдалогиппокампотомии.

формации о локализации первичных эпилептогенных зон в пределах височной доли регистрировалась ЭКоГ и ЭСКоГ с биполярного диагностического электрода и внутримозговых многоконтактных электродов, стереотаксически имплантированных в предварительно выбранные целевые структуры – гиппокамп, амигдалу, кору височной доли. Первичными эпилептогенными зонами в пределах височной доли в большинстве случаев являются амигдало-гиппокампальный комплекс и область латерального неокортекса. В соответствии с локализацией первичной эпилептогенной зоны выделяют медиальную височную и латеральную височную эпилепсию. Комплексное исследование эпилептогенного фокуса больной И. – ЭЭГ, ЭСКоГ, ЭКоГ, МРТ, ПЭТ – позволило диагностировать медиальную височную эпилепсию, локализовать первичную эпилептогенную зону в амигдале и в переднем отделе гиппокампа. Показана эффективность стереотаксической селективной амигдалогиппокампотомии при резистентной медиальной височной эпилепсии – после операции приступы купировались, больная вернулась к работе в университете.

Список литературы

1. Аничков А.Д., Никитин М.А., Полонский Ю.З., Попов А.Б., Низковолос В.Б., Обляпин А.Д., Шкурина Н.Г. Новая универсальная стереотаксическая система // В кн.: Актуальные вопросы стереонейрохирургии эпилепсии. – М.: РНИИИ им. проф. А.Л. Поленова. – 1993. – С. 177–187.
2. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Обляпин А.Д. Функциональная стереотаксия с МРТ наведением // Вопр нейрохирургии. – 1998. – С. 8–10.
3. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Трофимова Т.Н. Способ наведения стереотаксического инструмента на целевые точки: Патент РФ N 2130759 от 27.05.99. – Бюл. N 15.
4. Аничков А.Д., Трофимова Т.Н., Полонский Ю.З. и др. Использование магнитно-резонансной томографии в стереотаксической нейрохирургии: Учебное пособие. – СПб., 1999. – 18 с.
5. Никанорова М.Ю. Симптоматические парциальные эпилепсии // В кн.: Диагностика и лечение эпилепсии у детей / Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. – М., 1997. – С. 225–249.
6. Спиринов А.Л., Аничков А.Д., Можжев С.В. и др. Диагностика и лечение резистентных височных эпилепсий // Журн. неврол. и психиат. – 2001. – Том. 101. – № 6. – С. 15–19.
7. Ebner A. Lateral (neocortical) temporal lobe epilepsy // In: P. Wolf (ed.) Epileptic seizures and syndromes. – London: John Libbey, 1994. – P. 375–382.
8. Engel J. Jr. Surgical treatment of the epilepsies. – New York: Raven Press, 1993. – 655 с.
9. Engel J. Jr., Shewmon D.A. Who should be considered a surgical candidate? Overview // In: J. Jr. Engel. (ed.) Surgical treatment of the epilepsies, 2nd edn. – New York: Raven Press, 1993. – P. 23–34.
10. Engel J. Jr. Bilateral temporal lobe epilepsy // In: P. Wolf (ed.) Epileptic seizures and syndromes. – London: John Libbey, 1994. – P. 359–368.
11. Engel J. Jr. Surgery for seizures // N. Eng J. Med. – 1996. – Vol. 334. – N 10. – P. 647–652.
12. Henry T.R., Chugani H. T., Abou-Kham B. W. et al. Positron emission tomography // In: J. Jr. Engel (ed.) Surgical Treatment of the epilepsies, 2nd ed. – New York: Raven Press 1993, P. 211–232.
13. Kuzniecky R.I. Temporal lobe epilepsy // In: R.I. Kuzniecky, G.D. Jackson (eds.). Magnetic resonance in epilepsy. – New York: Raven Press, 1995. – P. 107–182.
14. Luders H.O., Awad I. Conceptual considerations. In: H. O. Luders (ed.). Epilepsy Surgery. New York: Raven Press. – 1992. – P. 51–62.
15. Luders H.O., Engel J., Munari C. et al. General principles // In: J. Jr. Engel (ed.). Surgical treatment of the epilepsies. – New York: Raven Press, 1993. – P. 52–60.
16. Manfred M., Hart Y.M., Sander J. W. et al. National general practice study of epilepsy: partial seizure patterns in a general population // Neurology. – 1992. – Vol. 42. – P. 1911–1917.
17. Polonsky UZ. Using of computational magnetoresonance tomography in functional stereotactic operations with multiple vectoring // Visualization in Clinic. – 2002. – Vol. 20. – P. : 9–15.
18. Wyllie E. A note on temporal lobe epilepsy in preadolescent children with respect to epilepsy surgery // In: P. Wolf (ed.): Epileptic seizures and syndromes. – London: John Libbey, 1994. – P. 369–374.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬМИТРИНА БИСМЕСИЛАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.Н. Титова, В.А. Игнатьев, В.А. Волчков, М.Д. Дидур, Т.И. Чернухо

Научно исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к 2020 г. станет 5 по значимости причиной потери лет жизни в связи с преждевременной смертностью

и жизнью в состоянии нетрудоспособности [4]. В Санкт-Петербурге в 2005 г доля инвалидов с диагнозом ХОБЛ среди всех болезней органов дыхания составила 23,17% случаев, из них в трудоспособном возрасте – 30,9% больных. Од-

ной из основных причин, обуславливающих социальную недостаточность при ХОБЛ, является стойкое нарушение дыхательной функции различной степени. Единственным средством лечения хронической дыхательной недостаточности (ХДН), улучшающим выживаемость больных ХОБЛ, до сих пор остается кислородотерапия (O_2 -терапии) [8]. Однако, ее эффективность была доказана только у больных с выраженной гипоксемией, в то время как по данным пульмонологического бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга у 61% больных трудоспособного возраста, впервые признанных инвалидами по ХОБЛ, определяется ХДН I-II степени, характеризующаяся умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 55$ мм рт. ст.) [5]. В результате поиска фармакологических средств альтернативных оксигенотерапии в ряде клинических исследований была показана возможность использования с этой целью периферического дыхательного аналептика альмитрина бисмесилата. В основе механизма его действия лежит вы-

равнивание вентиляционно-перфузионного напряжения, улучшение альвеолярной вентиляции, опосредуемое через хеморецепторы аорты и сонных артерий [2, 6].

Цель настоящего исследования – изучить влияние альмитрина на показатели газообмена, одышку, толерантность к физической нагрузке у инвалидов в связи с ХОБЛ, осложненной ХДН I-II степени, трудоспособного возраста.

Материалы и методы. В 3-месячное проспективное, открытое, исследование были включены 25 больных, наблюдавшихся в отделении астмы и ХОБЛ НИИ пульмонологии СПб-ГМУ им. акад. И.П. Павлова, с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой степени (согласно GOLD, 2003), признанных инвалидами II-III группы по данному заболеванию, трудоспособного возраста (мужчины 40–60 лет, женщины 40–55 лет) [4]. Демографические характеристики и функциональные показатели больных ХОБЛ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические и функциональные характеристики больных исследуемой группы

Демографические и функциональные характеристики	Исследуемая группа больных
Количество рандомизированных пациентов, чел.	25
Количество пациентов, завершивших исследование, чел.	23
Возраст, количество лет	$56,9 \pm 6,4$
Мужчины/женщины	20/5
Курение, пачка/лет	$34,8 \pm 10,6$
Длительность заболевания (лет)	$11,2 \pm 5,5$
ОФВ ₁ , л	$1,34 \pm 0,25$
ОФВ ₁ %, должн.	$43,7 \pm 12,7$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$46,1 \pm 10,4$
PaO_2 , мм рт. ст.	$74,5 \pm 4,9$
SpO_2 , %	$93,7 \pm 2,1$
6-МШТ, м	$260,4 \pm 20,1$
ИИО, баллы	$5,8 \pm 0,9$

Примечание. Средние значения показателей ($M \pm m$); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИИО – индекс исходной одышки; PaO_2 – напряжение кислорода артериальной крови; SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии; 6-МШТ – дистанция, пройденная во время 6-минутного шагового теста.

Критериями исключения были наличие в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты лечения, необходимость в постоянной кислородотерапии. Во время исследования пациенты принимали J_2 -агонисты, антихолинергические препараты, теофиллины и ингаляционные кортикостероиды в дозах, стабильно используемых в течение 6 недель до его начала. Запрещались респираторные стимуляторы и альмитрин в виде других форм.

Протокол исследования. 1-месячный вводный период, предшествующий назначению Арманора, использовали для подтверждения комплаенса больных к проводимой терапии и обследования пациентов. Полученные данные принимали за исходные. Альмитрин (Арманор®, «Servier», таблетки 50 мг альмитрина бисмесилата) назначали из расчета 1 мг/кг/сут, не более 100 мг/сут, по 1–2 таблетке в 2 приема во время еды, в течение 3 мес. Последующий контроль состояния пациентов осуществлялся ежемесячно. Во время каждого посещения проводили функциональное исследование внешнего дыхания (ФВД), определяли толе-

рантность к физической нагрузке (ФН), выраженность одышки. Во время вводного периода и через 3 месяца лечения оценивали качество жизни и газовый состав крови.

ФИВД выполняли методом спирографии (установка «Диамант-РКС», Россия). Анализировали показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Пробу на обратимость бронхиальной обструкции проводили согласно рекомендациям GOLD, 2003 [4].

Толерантность к ФН оценивали по результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ) и функциональной нагрузочной пробы (ФНП). 6-МШТ проводили в соответствии со стандартным протоколом [3]. Перед началом и в конце теста регистрировали насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) (Criticare systems, 504 plus) и выражен-

ность одышки по шкале «0–10, категория-отношение» Борга. Величину десатурации, связанную с ФН, рассчитывали как разницу между SpO₂ до и после 6-МШТ и обозначали SpO₂. Ответ кардиореспираторной системы на субмаксимальную ФН определяли при выполнении стандартной функциональной нагрузочной пробы методом интегральной реографии тела (ИРГТ) на установке «Диамант-РКС». Больному из положения лежа на спине предлагали 10 раз сесть и лечь в произвольном темпе за 30 секунд. Мощность нагрузки составляла 100–120 Вт. Тип ответной реакции устанавливали по динамике показателей: ударный объем крови (УОК), коэффициент резерва (КР), коэффициент дыхательных изменений (КДИ), частота сердечных сокращений (ЧСС), коэффициент интегральной тоничности (КИТ) в соответствии с критериями, разработанными Тищенко М.И., Волковым Ю.Н. (табл. 2) [1].

Таблица 2

Типы реакций систем кровообращения и дыхания в ответ на стандартную функциональную нагрузочную пробу, регистрируемые в исследуемой группе больных*

Нормальная		Неадекватная недостаточная	Парадоксальная достаточная
УОК увеличен на 10–15%	УОК не изменен	УОК не изменен	УОК снижен
ЧСС увеличена на 15–20%	ЧСС увеличена на 15–25%	ЧСС умеренно увеличена, не изменена, или снижена	ЧСС увеличена
КР увеличен на 20–40%	КР увеличен на 15–25%	КР увеличен менее чем на 15%, не изменен или снижен	КР увеличен более чем на 15–25%
КИТ умеренно снижен (на 1–3 единицы)	КИТ умеренно снижен (на 1–3 единицы)	КИТ повышен при ограничении резервов левого желудочка; снижен при формирующейся правожелудочковой недостаточности	КИТ повышен (динамическая левожелудочковая недостаточность); снижен (динамическая правожелудочковая недостаточность)
КДИ умеренно повышен (менее 1,3 усл. ед)	КДИ умеренно повышен (менее 1,3 усл. ед)	КДИ значительно повышен (более 1,3 усл. ед)	КДИ значительно повышен (более 1,3 усл. ед)
Восстановление наступает через 3 минуты	Восстановление может наступать через 3 минуты	Восстановление не наступает через 3 минуты	Восстановление может наступать через 3 минуты

Примечание. * – критерии разработаны Тищенко М.И., Волковым Ю.Н., 1989.

Газовый состав крови исследовали экспресс-методом на автоматических анализаторах. Забор крови осуществляли путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Одышку оценивали с помощью индекса исходной одышки (ИИО) (2 визит) и индекса транзитной одышки (ТИО). Количество сальбутамола, применяемого в режиме «по требованию» за сутки, пациенты отмечали в дневниках самоконтроля.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistic for Windows, Release 7.0. Находили средние значения исследуемых показателей, среднее квадратическое отклонение и случайную ошибку

репрезентативности (m), с последующей проверкой различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При оценке выраженности одышки по ТИО клинически значимыми являлись различия ≥ 1 балла [7].

В результате проведенного клинического исследования у больных ХОБЛ не было отмечено статистически достоверного улучшения газометрических показателей. РаО₂ увеличивалось с $74,5 \pm 4,9$ мм рт. ст. перед назначением альмитрина до $78,6 \pm 4,5$ мм рт. ст. через 3 месяца приема препарата ($p = 0,055$). Однако, у 8 (0,32) пациентов тяжелой ХОБЛ с исходным

$\text{PaO}_2 \leq 70$ мм рт. ст. через 1 месяц лечения Арманора отмечали рост показателя на $5,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Достигнутое улучшение сохранялось во все дни тестирования. Изменения SpO_2 на фоне приема альмитрина отражали динамику PaO_2 , увеличиваясь к концу исследования от $93,7 \pm 1,1\%$ до $94,5 \pm 0,9\%$.

Анализ показателей ФИВД не выявлял статистически значимого улучшения в результате трехмесячного лечения Арманором. Прирост ОФВ₁ составил $29,5 \pm 5,2$ мл (от $1,34 \pm 0,42$ л до $1,38 \pm 0,41$ л), $p > 0,05$. Динамика ФЖЕЛ была аналогичной, разница к 3 месяцу лечения достигала $0,12 \pm 0,03$ л, $p > 0,05$.

Статистически и клинически достоверные изменения регистрировали при оценке выраженности одышки по ТИО. Через 1 месяц лечения у больных ХОБЛ отмечали тенденцию к улучшению по всем трем разделам ТИО и по общему количеству баллов. Общая оценка по ТИО к концу исследования составляла $1,06 \pm 0,23$ баллов $p = 0,001$, была статистически и клинически значимой (≥ 1) (рис. 1). Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения по общей оценке ТИО через 3 месяца наблюдения, достигало 35%. Использование сальбутамола в «режиме по требованию» во время лечения альмитрином уменьшалось в среднем на 0,5 дозы на одного пациента в день по сравнению с вводным периодом.

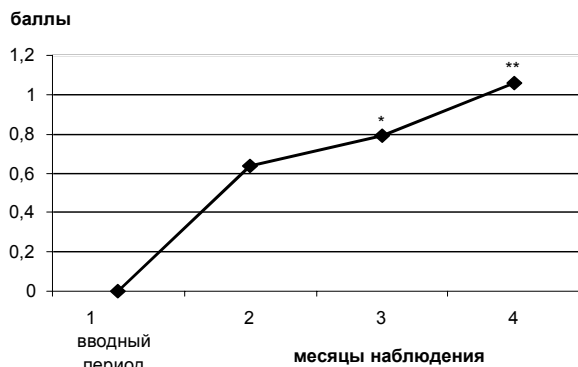


Рис. 1. Изменение выраженности диспноэ, определяемой по общей оценке индекса транзиторной одышки (ТИО)

Лечение альмитрином улучшало толерантность к ФН больных ХОБЛ. Через 1 месяц приема Арманора они проходили расстояние на $25,2 \pm 8,4$ м ($p = 0,17$), через 3 месяца на $63,5 \pm 20,4$ м (от $260,4 \pm 20,1$ м до $323,9 \pm 21,4$ м, $p = 0,001$) больше при проведении 6-МШТ. Увеличение пройденной дистанции сопровождалось уменьшением выраженности одышки, определяемой по шкале Борга после выполнения нагрузки, от $4,8 \pm 1,2$ балла до $3,1 \pm 1,1$ балла ($p < 0,05$). Снижение выра-

женности десатурации по данным пульсоксиметрии в той или иной степени в конце 6-МШТ отмечали у всех больных исследуемой группы ($p < 0,01$) (рис. 2).

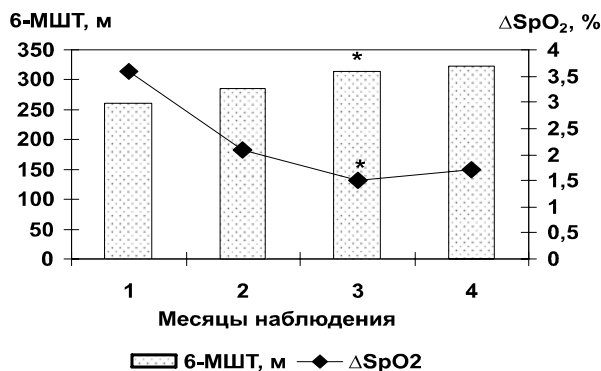


Рис. 2. Изменение дистанции и средней величины снижения насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) по данным пульсоксиметрии, регистрируемые при проведении 6-минутного шагового теста

Повышение толерантности к ФН и облегчение одышки, в результате приема Альмитрина больными ХОБЛ, подтверждалось изменениями ответной реакции кардиореспираторной системы на ФН при выполнении стандартной ФНП, оцениваемой по динамике показателей ИРГТ. До приема препарата нормальную реакцию на ФН определяли у 15% больных, неадекватную недостаточную – у 24%, у 61% – парадоксальную достаточную реакцию. Период восстановления значительно превышал норму и составлял $10,8 \pm 3,4$ мин. К окончанию исследования количество больных с патологической реакцией на ФН уменьшилось: с парадоксальной достаточной реакцией до 42,9%, неадекватной недостаточной до 12,5% соответственно. Увеличилось количество пациентов с нормальной реакцией 44,6%. Период восстановления составил $6,7 \pm 1,2$ мин и был на $4,1 \pm 0,9$ мин короче исходного, $p < 0,05$. Таким образом, лечение альмитрином приводило к оптимизации кардиореспираторного ответа на ФН и укорачивало период восстановления. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о положительном эффекте альмитрин-индуцированного повышения PaO_2 на легочную вазоконстрикцию и отсутствии нарастания легочной гипертензии у больных ХОБЛ с ХДН при использовании небольших доз альмитрина [2, 9].

Преждевременно выбыли из исследования 2 больных ХОБЛ по причине обострения заболевания, потребовавшего госпитализации и не связанного с приемом альмитрина. Среди побочных реакций терапии Арманором отмечались проходящие парестезии ног – 1, кратковременное усиление одышки – 1, не повлекшие отказа от лечения.

Таким образом, в результате 3 месячного лечения альмитрином отмечали достоверное улучшение оксигенации артериальной крови у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией (60 мм рт. ст. < PaO₂ < 70 мм рт. ст.). Положительное воздействие препарата у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, осложненной ДН I-II степени проявлялось уменьшением одышки во время повседневной активности и ФН. Повышение толерантности к ФН на фоне приема альмитрина выражалось статистически значимым увеличением пройденной дистанции, оптимизацией кардиореспираторного ответа, уменьшением выраженности одышки. Полученные результаты и относительная безопасность препарата позволяют рассмотреть вопрос сравнительного исследования эффективности его применения у больных тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ во время физической тренировки.

Список литературы

1. Волков Ю.Н., Большов В.М., Сингаевский С.Б., Земцовский Э.В., Гуссейнов Б.А. Комплексная оценка функционального состояния систем кровообращения и дыхания методом интегральной реографии тела: Метод. рекомендации МЗ РСФСР. – М., СПб.: Б. и., 1989. – 21с.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Безлепко А.В. и др. Применение альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 92–100.
3. ATS statement guidelines for six-minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 11–117.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2004. Available at: <http://www.goldcopd.org>. Accessed February 8, 2005.
5. Gorecka D., Gorzelak K., Sliwincki P et al. Effect of long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. 674–679.
6. Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomized double-blind, placebo-controlled study // Respiration. – 2003. – Vol. 70. – P. 275–283.
7. Jones P.W. Interpreting thresholds for clinically significant change in health status in asthma and COPD // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 398–404.
8. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema // Lancet. – 1981. – 1. – P. 681–686.
9. Weitzenblum E., Schijen F., Apprill M. Et al. One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients // Eur. Respir. J. – 1991. – Vol. 4. – P. 1215–1222.

Summary

The efficacy of almitrine bismesylate treatment 1 mg/kg/day was assessed in 25 patients of chronic obstructive pulmonary disease (stage II-III) (COPD) with chronic respiratory failure in 3-month trial. Almitrine treatment resulted in increasing of distance and decreasing of the levels of desaturation and Borg dyspnea score during 6-minute walk test; improvement of cardiorespiratory functional state evaluating with body integral rheography during functional tests, which reflecting adaptation to physical load; correcting of artery oxygenation. Open prospective trial confirmed the efficacy of almitrine treatment in COPD patients with moderate hypoxemia, and that body integral rheography can be used for estimation COPD patients' functional states.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИММОБИЛИЗИРУЮЩИХ БИНТОВ RHENA CAST И RHENA THERM В ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИИ

А.Г. Баиндурашвили, К.А. Афоничев, И.В. Попов, Д.С. Буклаев, М.А. Бразоль, В.М. Кенис, О.Е. Агранович, И.Ю. Клычкова

Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера Росздрава, Санкт-Петербург

Проблема эффективной иммобилизации переломов и стабильной корригирующей фиксации конечностей после ортопедических операций и манипуляций является одной из актуальных в травматологии и ортопедии и особенно значимой в детской ортопедии из-за возрастных и психологических особенностей ребенка. История «неподвижных повязок» – шин и лубков насчитывает более трёх тысяч лет. Сто пятьдесят лет назад Н.И. Пирогов предложил для им-

мобилизации переломов гипсовые повязки [2], а в конце XIX – первой половине XX столетий активно применялись твердые повязки с яичным белком, клейстером, клеем, жидким стеклом, творогом с известью, шеллаком и гуттаперчей. С конца прошлого века широко используются пластиковые фиксаторы [3, 5, 12], разрабатываются новые материалы и комбинации их с классическим гипсом [6, 8, 9, 10, 13], и в то же время традиционная гипсовая повязка не те-

ряет своей значимости [4, 7, 11]. А.В. Каплан [1] показал преимущества повязки из гипса. Она «хорошо моделируется, плотно и равномерно прилегает к телу, быстро отвердевает, легко снимается и может быть применена в любых условиях. Правильно наложенная гипсовая повязка хорошо удерживает вправленные отломки». Впрочем, таково универсальное требование к любой иммобилизирующей и корригирующей фиксации.

В детской ортопедической практике к иммобилизирующим повязкам предъявляются особые требования. Малый возраст пациентов, непонимание детьми необходимости лечения в целом и иммобилизации в частности, стремление во что бы то ни стало избавиться от повязки ставят перед лечащим врачом достаточно сложные проблемы как чисто медицинского, так и психологического характера. Даже идеально наложенная гипсовая повязка достаточно тяжела, и у пациентов младшей возрастной группы часто является причиной нарушений сна, снижения аппетита, становится источником постоянного беспокойства. Такие ситуации могут приводить к самостоятельному отказу родителей от иммобилизации в реабилитационном периоде, что зачастую сводит на нет результат успешной и технически сложной операции. Авторы этих строк не раз приходили в отчаяние, наблюдая рецидивы после сложнейшего лечения только потому, что родители маленького пациента отказывались от корригирующей иммобилизации на амбулаторном этапе, потакавая капризам ребенка.

В настоящее время появились синтетические материалы для выполнения иммобилизирующих повязок, которые обладают новыми ценными свойствами: прочностью, легкостью, высокой способностью к моделированию, гипоаллергенностью, гигиеничностью, а также не мешают выполнению рентгенологического исследования. Детским ортопедам следует определить их место в клинической практике.

Материалы и методы. Мы использовали два типа синтетических иммобилизирующих бинтов производства немецкой фирмы Paul Hartmann AG. Апробация этих изделий должна была установить возможности применения бинтов Rhena cast и Rhena therm при лечении детей с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Эти бинты применялись в четырех отделениях Научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г.И. Турнера. В исследуемую группу вошло 47 детей в возрасте от 4 мес. до 17 лет с врожденными и приобретенными заболеваниями тазобедренного сустава, голени, стопы и кисти, а также с последствиями ожогов на этапах послеоперационного и реабилитационного лечения.

Изделие Rhena cast (Государственная регистрация № 2005/704) представляет собой бинт из вязаного стекловолокна, пропитанного полиуретановой смолой, и предназначается для иммобилизации при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. После вскрытия упаковки бинт полностью погружался в воду при температуре 20° – 24° и затем отжимался. Бинт применяли в сочетании с подкладочным материалом. При изготовлении лонгеты достаточным было 4–5 слоев бинта, при изготовлении циркулярной повязки бинт накладывался так же в 4–5 слоев последующим туром на $\frac{1}{2}$ предыдущего.

Изделие Rhena therm (Государственная регистрация № 2005/705) представляет собой термопластичный бинт из эластичного полиэфирного материала без содержания полиуретановой смолы для иммобилизации при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Бинт погружался в воду при температуре 70° на 7 минут, затем отжимался в полотенце или пеленке. Через 30 сек. бинт остывал и был готов для использования. При изготовлении лонгеты достаточно 4–5 слоев бинта, при изготовлении циркулярной повязки бинт накладывался так же в 3–5 слоев последующим туром на $\frac{1}{2}$ предыдущего.

Полученные результаты. При лечении детей с врожденной патологией голени и стопы (11 человек) выполнялись корригирующие циркулярные и лонгетные подкладочные повязки для исправления порочных установок стоп у детей от 0 до 5 лет как из бинта Rhena cast, так и бинта Rhena therm. Практическое применение показало, что для изготовления циркулярных повязок более подходит бинт Rhena cast, в то время как лонгетные повязки лучше выполнять из бинта Rhena therm в 3 слоя, это позволяло экономить материал и моделировать лонгет на этапах лечения (рис. 1).

Ограничением использования бинтов Rhena cast и Rhena therm у данной группы больных следует считать возраст до одного года, поскольку повязка была несколько жестковатой, что небезразлично при выведении стопы в положение гиперкоррекции. Характерной положительной особенностью обоих бинтов является их рентгенопропускающая способность.

При лечении детей с патологией тазобедренного сустава (12 человек) для создания подкладочных иммобилизирующих послеоперационных повязок и создания ортезных изделий использовался бинт Rhena cast у детей в возрасте от 3 до 14 лет (рис. 2). Бинт полностью оправдал себя в клинической практике по прочности, легкости и экономичности.

При лечении детей с патологией кисти (11 человек) для создания иммобилизирующих лонгет в послеоперационном периоде и корри-



Рис. 1. Лонгетная повязка Rhena therm для стопы.



Рис. 2. Ортоезное изделие из бинта Rhena cast.



Рис. 3. Лонгет из бинта Rhena therm для кисти.



Рис. 4. Имobilизирующий лонгет из бинта Rhena therm для фиксации послеожоговой кисти.

гирующих ортезов использовался бинт Rhena therm (рис. 3). Для создания прочной повязки было достаточно 3 слоев бинта, что весьма экономично, при этом бинт хорошо моделировался на детской кисти. Рентгенопропускающая способность позволяла выполнять рентгеновские снимки хорошего качества через повязку, это снижало риск вторичных смещений и деформаций, что крайне важно при реконструктивных операциях на детской кисти.

При лечении обожженных детей и ожоговых реконвалесцентов (13 человек) для создания иммобилизирующих и корригирующих лонгет использовался бинт Rhena therm. К основным преимуществам созданных на основе данного бинта повязок следует отнести их прочность, долговечность, легкость, возможность их мытья и обработки дезинфицирующими растворами (рис. 4).

Выводы

Результаты применения синтетических бинтов Rhena cast и Rhena therm показали, что повязки, изготовленные на их основе, обеспечивают надежность иммобилизации, хорошо моделируются по контуру сегмента,

прочны, легки, долговечны, экономичны и проходимы для рентгеновских лучей. Бинты Rhena cast и Rhena therm позволяют выполнить любой тип повязки и ортезного изделия при лечении детей с врожденными и приобретенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Относительным противопоказанием к применению синтетических бинтов Rhena cast и Rhena therm следует считать случаи, когда необходимо выполнение циркулярной иммобилизирующей повязки у детей первого года жизни и когда повязка выполняется в положении гиперкоррекции, особенно у детей до 3 лет жизни.

Таким образом, иммобилизирующие синтетические бинты Rhena cast и Rhena therm производства Paul Hartmann AG можно рекомендовать для внедрения в практику детских ортопедо-травматологических отделений.

Список литературы

1. Каплан А.В. Техника лечения переломов костей. – М.: Медгиз, 1948. – 308 с.
2. Пирогов Н.И. Налепная алебастровая повязка в лечении простых и сложных переломов и для

транспорта раненых на поле сражения. — СПб.: Тип. Я. Трея, 1854. — 48 с.

3. Adam O. A combination of plastic and plaster of Paris (Kombigips) in fracture treatment / O. Adam, F.W. von Ungern-Sternberg, B. von Hallern // Unfallchirurgie. — 1985. — Bd. 11, H. 1. — S. 46–48.

4. Barish R.J. An improvement in the use of plaster bandage for patient contouring // Med. Phys. — 1993. — Vol. 20, № 1. — P. 207–208.

5. Fleetcroft J. Plastering: a combination of old and new // Injury. — 1981. — Vol. 13, № 2. — P. 131–132.

6. Goto M. Experimental study on thermal burns caused by plaster bandage / M. Goto, K. Ogata // Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. — 1986. — Vol. 60, № 6. — P. 671–680.

7. Gundersen J. An improved plaster of Paris bandage in forearm fractures // Lakartidningen. — 1989. — Vol. 86, № 17. — P. 1589–1590.

8. Hipp R. Immobilizing bandages with special reference to combinations of materials // Fortschr. Med. — 1978. — Bd. 96, H. 4. — S. 188–190.

9. Larsen L.B. Bandaging of extremities // Ugeskr. Laeger. — 2004. — Vol. 166, № 39. — P. 3408–3409.

10. Nielsen K. A new thermoplastic casting material. A comparison between plaster of Paris and Hexelite / K. Nielsen, J. Lauritzen // Acta Orthop. Scand. — 1981. — Vol. 52, № 1. — P. 27–29.

11. Schuind F. Orthopedic immobilization / F. Schuind, F. Moulart, J.M. Liegeois et al. // Acta Orthop. Belg. — 2002. — Vol. 68, № 5. — P. 439–461.

12. Stowasser H. Special bandage materials for rigid bandages // Krankenpfl. J. — 1984. — Bd. 22, H. 7–8. — S. 23–27.

13. Wytch R. New splinting materials / R. Wytch, C. Mitchell, I.K. Ritchie et al. // Prosthet. Orthot. Int. — 1987. — Vol. 11, № 1. — P. 42–45.

Summary

The problem of effective immobilization of crises and stable fixings of finitenesses after orthopedic operations and manipulations is one of actual in traumatology and orthopedy and especially significant in children's orthopedy because of age and psychological features of the child. For an establishment of an opportunity of application of bandage Rhena cast and Rhena therm manufactures of German firm Paul Hartmann AG at treatment of children with damages and diseases we used them at 47 children with the congenital and got coxa diseases, a shin, stops and brushes, and also with consequences of burns at stages of postoperative and rehabilitation treatment which were treated in G.I. Turner research children's orthopedic institute. Results have shown, that synthetic bandage Rhena cast and Rhena therm can be recommended for introduction in practice of children's orthopedic-traumatologic branches.

ОПЕРАЦИИ НА ДЕФОРМИРОВАННЫХ ПАЛЬЦАХ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОПЕРЕЧНОГО ПЛОСКОСТОПИЯ

А.М. Савинцев, Б.М. Малаш

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

Поперечное плоскостопие является наиболее распространенным заболеванием среди статических деформаций опорно-двигательной системы человека и составляет от 0,3% до 85% [3, 6]. Одним из основных компонентов этой патологии является молоткообразная деформация пальцев стопы [2, 7, 4, 5].

В отечественных и зарубежных работах, посвященных вопросам лечения поперечного плоскостопия, молоткообразной деформации пальцев уделено недостаточное внимание, сведения носят общий характер и весьма лаконичны в отношении лечения. Так, в «Практическом руководстве по ортопедии» [1] автор, касаясь вопроса плоскостопия, даже не упоминает о молоткообразной деформации пальцев стопы. Между тем, выраженная молоткообразная деформация пальцев, нередко является основным источником страданий больного с поперечным плоскостопием, делает невозможным пользование стандартной, а иногда и ортопедической обувью. Болевой синдром и возникающее неудобство при пользовании обувью делают человека малоподвижным, раздражитель-

ным, порой лишают его психоэмоционального равновесия и возможности передвигаться. Все это приводит к ограничению трудоспособности, что имеет важное социальное и бытовое значение.

Для оперативного лечения молоткообразной деформации пальцев стопы предложено более 40 различных методик, однако до настоящего времени не существует эффективных и целенаправленных методов лечения, удовлетворяющих как больных, так и хирургов в функциональном и косметическом отношениях. Это усугубляется еще и тем, что отсутствуют четкие показания к применению той или иной методики, а это естественно негативно отражается на результатах лечения.

Консервативные же методы лечения этой деформации должны рассматриваться в основном как профилактические и паллиативные мероприятия, облегчающие функцию деформированных пальцев и стоп при статических и динамических нагрузках. Основное же внимание в исправлении молоткообразных пальцев должно уделяться хирургическим методам

коррекции и лечению вторичных изменений мягких тканей.

В отечественной и зарубежной литературе трудно встретить работы, в которых бы специально освещались вопросы, указывающие на коррекцию молоткообразных пальцев при выполнении операций по поводу поперечного плоскостопия. Этот досадный пробел в современной ортопедии и послужил основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования. Разработка способа и оценка эффективности коррекции молоткообразных пальцев при выполнении операций по поводу поперечного плоскостопия.

Материал и методы исследования. Всего лечилось 689 больных с поперечным плоскостопием, из них у 277 имелась выраженная молоткообразная деформация пальцев, что составляет 40,2%. При изучении больных использованы клинический, рентгенологический, фотографический, фотоплантографический, гистологический и статистический методы исследования. Также исследовались особенности анатомического строения пальцев стопы и моделирование молоткообразной деформации посредством натяжения по оси сухожилий разгибателей и сгибателей пальцев стопы на трупах. Это позволило установить, что изменения соотношения относительной длины сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев, напряжение и дисбаланс всего сухожильно-связочного аппарата пальцев стопы имеет доминирующее значение в механизме возникновения молоткообразной деформации.

Среди больных с поперечным плоскостопием и наличием МДПС наибольший удельный вес имеет возрастная группа от 51 года до 60 лет – (38,2%). В 65,8% случаев МДПС отмечается при двустороннем поперечном плоскостопии, у 34,2% – при одностороннем, при этом в 17,8% случаев деформация была на левой стопе и в 16,3% – на правой. Наиболее часто молоткообразной деформации подвергается II палец стопы – 77,5%, третий палец – в 12,2% случаев, IV – в 7,2% и V – в 3,1%.

Нами проводилось гистологическое исследование поперечных срезов удаленных омоволокостей в зависимости от их болезненности. Установлено, что при окраске болезненных и безболезненных омоволокостей выявляется более выраженный акантоз многослойного плоского эпителия. Наличие тактильных телец ни в том, ни в другом случае не определяется. Очевидно, что болезненность в области мозолей связана с более выраженным акантозом, что вызывает большее давление на надкостницу фаланг и суставную сумку молоткообразно деформированных пальцев стопы при пользовании обувью.

Результаты исследования. Основной причиной молоткообразной деформации паль-

цев стопы является первичная деформация – поперечное плоскостопие. В возникновении поперечного плоскостопия и МДПС существенную роль играют:

1) неблагоприятная наследственность (94,3%), из них по материнской линии – 85,4%, по линии отца – 4,6%;

2) ношение в прошлом нерационально подобранной обуви – 57,7% больных;

3) избыточная масса тела (74,8% больных имеют I – III степень ожирения).

Молоткообразная деформация пальцев стопы у 97,5% больных возникала постепенно, по мере прогрессирования поперечного плоскостопия и отмечается в 97,6% случаев при II-III его степени. Механизм развития молоткообразной деформации пальцев при поперечном плоскостопии – полиэтиологичен. В нем можно выделить следующие сочетания этио-патогенетических и анатомо-физиологических факторов.

1) вальгусная деформация пальца стопы в сочетании со сгибанием в I плюснефаланговом суставе – 66,7%;

2) опущение средних плюсневых костей (чаще второй, как наиболее выступающей) – 79,9%;

3) анатомические особенности стопы («греческий» тип – длинные II и III пальцы) в сочетании с длительным использованием нерациональной обуви.

Анализ литературных источников показал, что до настоящего времени не существует единого мнения в отношении названия деформации средних пальцев при плоскостопии. По нашему мнению должен использоваться наиболее распространенный термин – молоткообразные пальцы (*digitus malleus, digiti mallei*). При выборе способа хирургического лечения поперечного плоскостопия у больных с молоткообразной деформацией пальцев мы установили необходимость комплексной оценки деформации переднего отдела стопы.

Характер операции по поводу вальгусной деформации I-го пальца стопы определяется степенью ее выраженности: при нефиксированной сагиттальная резекция головки I плюсневой кости (операция Шеде); при частично фиксированной операция Шеде дополняется капсулотомией; при ригидности I пальца стопы и дегенеративных изменениях в плюснефаланговом суставе – торцово-боковая резекция головки I плюсневой кости, при отсутствии дегенеративных изменений операция Бома.

Для устранения приведения I плюсневой кости, а также при сочетании продольного и поперечного плоскостопия – показана остеотомия основания I плюсневой кости.

На «мягких» и частично фиксированных стопах при отсутствии противопоказаний со стороны иммунного статуса больных (аллергия)

показана комплексная реконструктивная операция со «стяжкой» переднего отдела стопы аллогенным сухожилием, проведенным по типу «Лодочки».

Если больным эта операция противопоказана (пожилой возраст, аллергия), может быть применена «стяжка» поперечного свода аутосухожилием разгибателя V пальца стопы. В подобных случаях также успешно может быть осуществлено устранение поперечной расплоскованности при помощи двух спиц с упорными площадками, проведенных через I и V плюсневые кости (после остеотомии основания I и при необходимости V) под II, III, IV навстречу друг другу и фиксируемых полукольцом от аппарата Илизарова, что не требует дополнительной внешней иммобилизации.

Для оперативного лечения метатарзалгии у пациентов молодого и среднего возраста показана косая поднадкостничная остеотомия средних плюсневых костей на уровне диафиза; а у лиц пожилого возраста плантарная резекция головок соответствующих плюсневых костей.

Необходимо отметить, что без устранения выше указанных компонентов поперечного плоскостопия операции на молоткообразных пальцах стопы мало успешны и должны выполняться лишь как симптоматические у пожилых людей в виде экзартикуляции вытесненного на тыл пальца.

Объем и характер операций при молоткообразной деформации пальцев зависит от варианта, степени выраженности, локализации деформации суставов пальца, а также наличия болезненности и омозолелости на его тыльной поверхности и других моментах, отраженных в нашей оригинальной классификации. Мы выделяем 3 их основных варианта.

При сгибательном варианте показаны следующие оперативные вмешательства:

- при фиксированной деформации в проксимальном межфаланговом суставе у больных пожилого возраста, а также при «греческом» типе стопы показана резекция дистального отдела основной фаланги с артропластикой проксимального межфалангового сустава дубликатурой сухожилия длинного разгибателя. При этом при «греческом» типе стопы уровень резекции определяется по уровню выстояния II-го пальца;

- при сгибательной (фиксированной) контрактуре в дистальном межфаланговом суставе – резекция головки средней фаланги и укорочение сухожилия длинного разгибателя на этом уровне;

- при фиксированной деформации как в проксимальном, так и в дистальном межфаланговых суставах, целесообразна резекция головок основной и средней фаланг, артропластика сухожилием разгибателя проксимального меж-

фалангового сустава и укорочением сухожилия разгибателя («внахлест») на уровне дистального межфалангового сустава;

- наиболее патогенетически обоснованной операцией при этом варианте молоткообразной деформации мы считаем косую остеотомию дистальной трети плюсневой кости в сочетании с резекцией головки основной фаланги и артропластикой проксимального межфалангового сустава дубликатурой сухожилия длинного разгибателя, предложенную Савинцевым А. М;

При разгибательном варианте наиболее рациональными являются следующие операции;

- при частично фиксированной контрактуре в плюснефаланговом суставе, необходимо удлинение сухожилия длинного разгибателя и тенотомия короткого и, по мере необходимости, редрессация плюснефалангового сустава или его капсулотомия;

- в случаях, когда головка соответствующей плюсневой кости значительно выступает впереди (по отношению к остальным), при наличии подвывиха (вывиха) в плюснефаланговом суставе целесообразны экономная моделирующая резекция головки плюсневой кости с использованием вытяжения за палец в послеоперационном периоде.

При разгибательно-сгибательном варианте молоткообразной деформации пальцев стопы мы рекомендуем использовать следующую операцию:

- иссечение омозолелости на тыле проксимального межфалангового сустава, резекция головки основной фаланги и артропластика этого сустава сухожилием длинного разгибателя. Для устранения разгибательного компонента необходимо удлинение сухожилия длинного разгибателя, тенотомия короткого. При значительном опущении соответствующей плюсневой кости, необходима косая остеотомия в дистальной ее трети.

Особое внимание уделяем послеоперационному ведению больных, что имеет важное значение в достижении хороших результатов в хирургическом лечении молоткообразной деформации пальцев при поперечном плоскостопии. Для этого необходимо соблюдать следующие основные условия:

- 1) обеспечить прочную фиксацию вальгусно отклоненного I-го пальца стопы в корригированном положении;

- 2) срок вытяжения или фиксации пальцев стопы после некоторых операций должен составлять не менее 3–4 недель.

Поскольку в литературе недостаточно освещен вопрос о результатах оперативного лечения МТС, мы изучили отдаленные результаты различных методик хирургической коррекции, которые использовались в клинике. Эффективность хирургического лечения оценивалась на

основании сравнительного анализа результатов, согласно разработанным нами критериям и с учетом характера операций, проводимых по поводу других компонентов поперечного плоскостопия.

За 14 лет в клинике прооперировано 460 молоткообразных пальцев у 277 больных с поперечным плоскостопием в возрасте от 16 до 82 лет. Анализ отдаленных результатов лечения проведенный у 83,4% (231 больной) в сроки до 12 лет позволил нам подвести итоги исследования с учетом всех многочисленных данных этой сложной ортопедической патологии.

Выводы

Мы сочли резонным выделить некоторые необходимые для практической работы положения.

Резекция дистальной части основной фаланги дает удовлетворительные результаты в 44,4% случаев, в основном при сочетании с аллотендопластикой поперечного свода стопы.

Резекции проксимальной части основной фаланги – должны применяться ограниченно лишь при нарушенных соотношениях в плюсне-фаланговом суставе. Они дают удовлетворительные результаты в 31,8% при условии использования вытяжения или другого метода фиксации в течение 3–4 недель и стойким устранением вальгусной деформации I пальца стопы.

Удаление всей основной фаланги может применяться ограниченно у пациентов пожилого и старческого возраста. Удовлетворительные результаты этой операции отмечены лишь в 26% случаев.

Резекции головки соответствующих плюсневых костей, по нашим оценкам, дают удовлетворительные результаты в 71% при изолированных вмешательствах в связи со значительным опущением плюсневой кости, дегенеративном изменении ее головки, а также в комплексе оперативного пособия при аллотендопластике поперечного свода стопы.

После операций на сухожилиях и других мягких тканях молоткообразных пальцев в легких случаях неудовлетворительных результатов не получено. Эти операции целесообразны при начальных стадиях поперечного плоскостопия и частично фиксированных контрактурах суставов деформированных пальцев.

Комбинированные операции являются наиболее рациональными и патогенетически обоснованными, особенно в сочетании с косой остеотомией соответствующей плюсневой кости. Положительные результаты после этих операций получены в 86,2% случаев.

Экзартикуляция молоткообразных пальцев при поперечном плоскостопии может выполняться по просьбе больного и строгим показаниям у больных старческого возраста. По нашим данным, неудовлетворительные исходы этой операции отмечены в 41,7% случаев, однако, это дает возможность больным безболезненно пользоваться любой обувью.

Список литературы

1. Вреден Р.Р. Практическое руководство по ортопедии. – Л. – М.: Госмедиздат, 1930. – 269 с.
2. Коробко Л.Т. Искривления пальцев стопы (кроме Hallux valgus) // Хирургия. – 1958. – № 2. – С. 82–90.
3. Крамаренко Г.Н. Статические деформации стоп: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 1970. – 34 с.
4. Поддубняк С.Г. Оперативное лечение поперечного плоскостопия: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Харьков, 1983. – 21 с.
5. Савинцев А.М. Хирургическая коррекция молоткообразной деформации пальцев в комплексном лечении поперечного плоскостопия // Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Л., 1992. – 22 с.
6. Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. Хирургия стопы. – М.: Медицина. – 1995. – 288 с.
7. Яременко Д.А. Клинико-биомеханическое обоснование лечебных мероприятий при статических деформациях стоп: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Киев, 1978. – 32 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УСТАНОВКИ «КЛИНИТРОН» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОЖОГАМИ II- III СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

А.А. Рыбаков, М.А. Гольдзон, А.А. Малыгина, А.В. Ершов

Омская государственная медицинская академия

В России ежегодное количество пострадавших от ожогов составляет около 700 тысяч человек, или 4–5 обожженных на 1000 населения. В Европе и в США в стационарном лечении нуждаются более 200 тысяч пострадавших от ожогов [1].

Актуальность вопросов выбора и совершенствования методов лечения больных с тяжелой термической травмой не вызывает

сомнения, однако, ввиду недостаточной изученности ведущих патогенетических факторов ожоговой болезни, определение оптимальной тактики интенсивной терапии пострадавших представляет собой довольно сложную задачу [4].

Целью работы была оценка изменения фагоцитарной активности лейкоцитов, лейко-

цитарного индекса интоксикации и клинического течения заболевания при включении в схему стандартной терапии больных с ожогами II–III степени тяжести установки «Клиниитрон».

Для достижения цели решались следующие задачи:

Выявить изменение интенсивности фагоцитарной активности лейкоцитов и оценить информативность параметров хемилюминесценции цельной крови в динамике заболевания у больных с ожогами II–III степени тяжести.

Оценить влияние установки «Клиниитрон» на изменение ЛИИ и фагоцитарную активность лейкоцитов цельной крови у больных с ожогами II–III степени тяжести.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска. Критериями включения в исследование больных с ожогами были: возраст 20–40 лет, термическая травма (пламенем или кипятком), площадь ожогов 20–40%, отсутствие сопутствующей патологии. Критериями исключения – термическая травма другими агентами (электротравма), поверхностные ожоги (I степени), тяжелые ожоги (IV степени).

В исследование вошло 12 пациентов с ожоговой травмой, которые были разделены на 2 группы: I группа (n = 5) – больные с ожогами II–III степени тяжести, получавшие стандартную терапию; II группа (n = 7) – больные с ожогами II–III степени тяжести, получавшие, помимо стандартной терапии, лечение на установке «Клиниитрон». III группу контроля (n = 5) составили практически здоровые доноры.

Фагоцитарную активность лейкоцитов определяли с помощью хемилюминесценции согласно методике Р.Р. Фархутдинова на хемилю-

минометре «ХЛ-003» [2, 5]. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по Кальф-Калифу [3].

Результаты исследования и их обсуждение.

В 1-е сутки у больных с ожогами II–III степени тяжести отмечалось значительное снижение спонтанной и люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови. В дальнейшем на фоне клинического улучшения отмечалось повышение фагоцитарной активности лейкоцитов, при отрицательной динамике фагоцитарная активность лейкоцитов оставалась низкой (рис. 1).

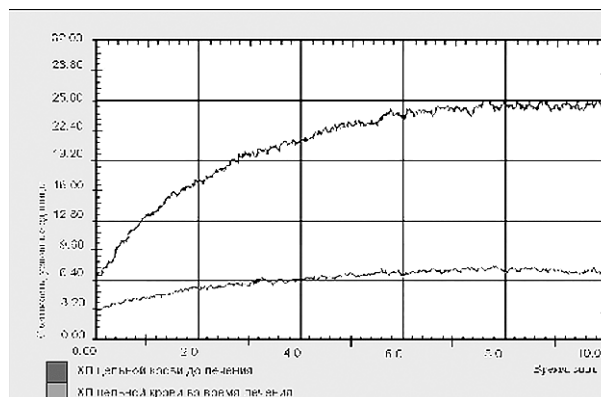


Рис. 1. Хемилюминесценция цельной крови больного Б., 29 лет II-й группы

Динамика изменения ЛИИ у пациентов I и II групп приведена в таблице 1. В первые сутки отмечалось достоверное увеличение ЛИИ по сравнению с группой контроля. В дальнейшем, в процессе лечения, наблюдалось снижение ЛИИ, что является прогностически благоприятным признаком; при этом у пациентов II группы ЛИИ оказался достоверно более низким во все периоды ожоговой болезни.

Таблица 1

Показатели ЛИИ у больных с ожогами II–III степени тяжести и здоровых доноров ($M \pm m$)

Обследуемые группы	1-е сутки	3-и сутки	6-е сутки	14-е сутки	30-е сутки
I (n = 5)	$6,4 \pm 1,27$	$6,2 \pm 1,23^*$	$3,7 \pm 0,84^*$	$3,9 \pm 0,67^*$	$1,2 \pm 0,37^*$
II (n = 7)	$6,4 \pm 1,27$	$4,9 \pm 0,79^*$	$3,1 \pm 0,77^*$	$2,4 \pm 0,56^*$	$0,5 \pm 0,29^*$
III (n = 5)	$1,6 \pm 0,50^{\wedge}$	$1,6 \pm 0,508^{\wedge}$	$1,6 \pm 0,51^{\wedge}$	$1,6 \pm 0,50^{\wedge}$	$1,6 \pm 0,51^{\wedge}$

Примечание. * – $pI < 0,05$ по отношению контролю, \wedge – $p < 0,05$ между группами I, II.

Была выявлена обратная корреляционная зависимость между значениями ЛИИ и люминолзависимой хемилюминесценции крови у больных I и II групп (табл. 2).

Показатели люминолзависимой хемилюминесценции (табл. 2) свидетельствовали о значительном снижении фагоцитарной активности лейкоцитов в I и II группах по сравнению с III группой, при этом фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов II группы оказалась достоверно выше, чем в I группе.

Эти данные свидетельствуют о том, что включение установки «Клиниитрон» в стандартную схему лечения больных с ожогами приводит к повышению фагоцитарной активности лейкоцитов. Это объясняется снижением уровня интоксикации за счет уменьшения давления на ткани и высушивания струпа при использовании установки «Клиниитрон».

Выводы

При ожогах II–III степени на ранних этапах заболевания фагоцитарная активность лейко-

Таблица 2

Показатели люминолзависимой хемилюминесценции крови и ЛИИ у больных с ожогами II-III степени тяжести и здоровых доноров ($M \pm m$)

Обследуемые группы	Светосумма люминолзависимой ХЛ крови (усл. ед. Чмин)	Светосумма люминолзависимой ХЛ крови после инкубации (усл. ед. Чмин)	Лейкоцитарный индекс интоксикации
I (n = 5)	$3,364 \pm 0,463^*$	$9,073 \pm 2,787^*$	$5,276 \pm 1,271^*$
II (n = 7)	$8,018 \pm 2,954^*$	$39,69 \pm 8,473^*$	$3,783 \pm 0,925^*$
III (n = 5)	$72,12 \pm 4,93^{\wedge}$	$102,12 \pm 3,78^{\wedge}$	$1,34 \pm 0,500^{\wedge}$

Примечание. * – $pI < 0,05$ по отношению контролю, \wedge – $p < 0,05$ между группами I, II.

цитов значительно снижена. Показатели хемилюминесценции цельной крови у больных с ожогами II-III степени изменяются однонаправленно с клинической картиной.

Включение установки «Клиниatron» в стандартную схему терапии больных ожогами II-III степени способствует повышению фагоцитарной активности лейкоцитов и снижению ЛИИ во все периоды ожоговой болезни.

Список литературы

1. Будкевич Л.И., Ямалутдинова А.А., Анашкина Е.В., Сурикова М.И., Ченцова Г.М. Как помочь детям при ожогах. – М., 2000. – 158 с.
2. Зенков Н.П., Меньщикова Е.В. Практические замечания по регистрации хемилюминесценции фагоцитарных клеток // Бюл. Сиб. Отделения АМН СССР. – 1990. – № 2. – С. 72–77.
3. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическое значение (сообщение первое) // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–40.

4. Миронов П.И., Карпова Л.В., Лыков А.В., Тихонов А.П. Динамика транспорта кислорода и эндогенной интоксикации в остром периоде тяжелой термической травмы // Эфферентная терапия. – 2005. – ТОМ 11, № 3. – С. 211–212.

5. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. – Уфа, 1998. – 90 с.

Summary

In the article there are results of the researches which have been lead on the basis of branch of reanimation and intensive therapy burn trauma with the purpose of an estimation of change fagocytal activity of leukocytes, intoxication index of leucocytes and clinical current of disease are reflected at inclusion in the circuit of standard therapy of patients with burns II-III weight degree of installation «Klinatron». It is established, that inclusion in the standard circuit of treatment burnt «Klinatron» promotes increase fagocytal activity of leukocytes and decrease intoxication index of leucocytes.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С СИМПТОМАМИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОЧЕТАНЫМИ МЕТОДАМИ ФИЗИОТЕРАПИИ

А.Г. Шиман, А.Г. Панин, А.В. Максимов, О.В. Стецк, А.Ю. Василевский, Ю.В. Козлов

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

Хронический простатит является одним из наиболее часто, встречающихся заболеваний мочеполовой системы мужчин молодого и среднего возраста [1, 3, 5]. Для данной патологии характерно хроническое рецидивирующее течение, нарушение эректильной функции и, в ряде случаев, вторичное бесплодие. В последние годы отмечается значительный рост числа больных хроническим простатитом и в настоящее время этим заболеванием страдает почти половина мужчин в возрасте от 20 до 50 лет [2, 6, 8]. По классификации Национального Института Здоровья (США) хронический простатит подразделяют на хронический бактериаль-

ный простатит, хронический абактериальный простатит, синдром воспалительной и невоспалительной тазовой боли (NIH, 1995).

В комплексном лечении больных хроническим простатитом с симптомами эректильной дисфункции важная роль принадлежит сочетанным методам физиотерапии. Целесообразно сочетать физические факторы, дополняющие друг друга и влияющие на различные патогенетические звенья процесса с целью суммирования их действия и получения более активной реакции организма [4, 7, 9, 12]. Однако, положительный терапевтический эффект возможен только при оптимальных дозировках и сочета-

ниях физических факторов [13]. В противном случае возможно получение диаметрально противоположного результата – обострения основного или сопутствующего заболевания, нарушения функций сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Снижение общей нагрузки на пациента при использовании сочетанных методов обуславливает актуальность этого направления физиотерапии при заболеваниях предстательной железы [10, 11].

Целью работы явилось обоснование разработанной нами методики электрофореза прозерина синусоидальными модулированными токами (СМТ) в магнитном поле в лечении больных хроническим простатитом с симптомами эректильной дисфункции. Как известно, прозерин, являясь ингибитором ацетилхолинэстеразы и псевдохолинэстеразы, оказывает не прямое холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и потенцирования действия эндогенного ацетилхолина, что улучшает нервно-мышечную передачу, усиливает моторику желудочно-кишечного тракта, секрецию эндокринных желез, повышает тонус мочевого пузыря, тонус гладкой мускулатуры предстательной железы.

Материал и методы исследования. Изучение эффективности предложенной нами методики осуществлено у 38 больных (основная группа) в возрасте от 18 до 52 лет, с длительностью заболевания от одного до девяти лет. Из общего количества больных 24 лечились ранее (63,2%), 14 – обратились впервые (36,8%). Контрольную группу составили 10 пациентов, получавших лечение СМТ с воздействием на лобковую область. Программа обследования больных ХП включала: сбор анамнеза и осмотр, пальцевое ректальное исследование предстательной железы, общеклинический анализ мочи, микроскопию секрета предстательной железы или исследование третьей порции мочи (после массажа предстательной железы), бактериологическое исследование секрета предстательной железы и выделений из уретры, определение уровня простато-специфического антигена (ПСА) крови, измерение средней скорости мочеиспускания (урофлоуметрического индекса), УЗИ и ТРУЗИ предстательной железы, МИЭФ (Международная шкала оценки половой функции) и МКФ (шкала количественной оценки мужской копулятивной функции) до и после лечения. Средний показатель состояния мужской копулятивной функции (МКФ) составил 9 баллов, а по шкале МИЭФ суммарный индекс составил в среднем $52,63 \pm 1,8$ баллов в обеих группах. Жалобы больных анализировались с использованием системы суммарной оценки симптомов хронического простатита (О.Б. Лоран, А.С. Сегал, 2001) и индекса качества жизни (QL). Данная система значительно упрощает

выявление и анализ жалоб больного, дает возможность получить суммарную количественную характеристику всего многообразия клинических проявлений заболевания у конкретного пациента, выразив их цифровым рядом, а также весьма эффективна для контроля динамики состояния больных и оценки результатов проводимой терапии.

Все больные получали необходимую этиотропную и патогенетическую антибактериальную и противовоспалительную терапию, а также физиотерапевтическое лечение. Как известно, магнитное поле повышает электропроводность тканей и электрофоретическую проницаемость кожных покровов для лекарственных веществ, в том числе и для прозерина. В результате увеличивается депонирование лекарственного вещества в коже промежности и его эффективная концентрация в предстательной железе. Покровы тела в области промежности и органы малого таза (предстательная железа) имеют общее артериальное и венозное кровоснабжение. Поэтому, при проведении электрофореза прозерина СМТ и магнитного поля на область промежности лекарственное вещество проникает в предстательную железу в терапевтически значимом количестве. СМТ является фактором активной электростимуляции тканей и органов малого таза.

Сочетанное воздействие импульсного биполярного прямоугольного магнитного поля приводит к усилению действия СМТ и лекарственного вещества (прозерина) за счет повышения электропроводности и электрофоретической проницаемости тканей в магнитном поле, а также вследствие развития магнитоэлектрического резонансного эффекта, обусловленного совпадением частоты импульсного магнитного поля и СМТ.

Для лечения использовались аппараты «Амплипульс-6» и «Вектор-1». Электрофорез прозерина синусоидальными модулированными токами проводится при помощи 2-х электродов. Один из них – активный электрод площадью 50 см^2 помещают в области промежности, а второй – индифферентный электрод площадью 80 см^2 – в надлобковую область. Активный электрод с гидрофильной прокладкой, смоченной 0,1% раствором прозерина, присоединяют к положительному полюсу аппарата «Амплипульс-6». Индифферентный электрод присоединяют к отрицательному полюсу аппарата. Поверх активного электрода помещают индуктор №1 аппарата магнитотерапии «Вектор-1» без зазора.

На первом этапе процедуры электрофорез прозерина синусоидальными модулированными токами проводят в выпрямленном режиме, I (ПМ) родом работы при частоте модуляции

20–30 Гц, глубина модуляций 75–100%, силе тока 20–30 мА. Одновременно на область промежности осуществляют магнитотерапию прямоугольным импульсным магнитным полем с частотой 20–30 Гц и напряженностью 30 мТл. Продолжительность первого этапа процедуры 5–7 минут.

На втором этапе процедуры воздействие электрофорезом прозерина проводят в выпрямленном режиме IV (ПЧ) родом работы с частотой модуляции 20–30 Гц, глубина модуляций 100% и более 100%, при длительности посылок 4с: 6с. На область промежности одновременно воздействуют биполярным прямоугольным импульсным магнитным полем. Частота биполярного прямоугольного магнитного поля 20–30 Гц, магнитная индукция 30 мТл. Продолжительность второго этапа процедуры 8–10 мин. Курс 12–15 процедур, проводимых ежедневно.

Результаты исследования. В ходе проводимого лечения было отмечено положительное влияние сочетанной терапии, как на течение хронического простатита, так и на динамику симптомов эректильной дисфункции. Клиническое выздоровление, подтвержденное методами лабораторной и инструментальной диагностики было отмечено у 34 больных в основной группе (89,5%) и у 7 больных в контрольной группе (70,0%). Средний показатель состояния копулятивной функции по шкале МКФ возрос до 15 баллов в основной группе и до 12 баллов в контрольной. Средний прирост показателя эректильной функции по шкале МИ-ЭФ составил 4,7±0,6 в основной группе и 3,1±0,4 в контрольной, что является статистически достоверным за счет повышения либидо, частоты половых сношений и улучшения эрекции. Доля пациентов, оценивших эффективность как «отличную» или «хорошую» составила 73,7% и 55,0% в основной и контрольной группах соответственно. За весь период лечения у больных не наблюдалось побочных эффектов и нежелательных взаимодействий сочетанной терапии.

Заключение. Таким образом, сочетанное применение электрофореза прозерина синусоидальными модулированными токами (СМТ) и магнитотерапии импульсным прямоугольным и биполярным прямоугольным магнитным полем на область промежности позволяет повысить эффективность лечения больных хроническим простатитом с симптомами эректильной дисфункции.

Список литературы

1. Арнольди Э.К. Хронический простатит: проблемы, опыт, перспективы. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 320 с.
2. Гомелла Л.Г., Фрайд Д.Д. Простатит и другие заболевания предстательной железы: пер. с англ. – М.: АО «КРОН-пресс», 1995. – 217 с.
3. Карпунин И.В., Бобкова А.С., Красников В.Е., Васильев Е.А., Вешняков А.Ю. Применение синусоидальных модулированных токов в лечении больных с нейрорецепторной формой импотенции // Вопр. курортол., 1991. – № 5. – С. 33–35.
4. Козлов Ю.В., Шоферова С.Д., Науменко О.В. Оценка влияния сочетанных методов физиотерапии на динамику клинко-физиологических показателей у больных хроническим простатитом // Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний: Матер. н.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 20–27 апреля 2004 г.). – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004. – С. 134–135.
5. Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин: Руководство по андрологии / Под ред. О.Л. Тиктинского. – Л.: Медицина, 1990. – 413 с.
6. Панин А.Г., Стецки О.В., Василевский А.Ю., Зубарев В.А. Эректильная дисфункция и хронический простатит // Мужское здоровье: Матер. 2-ой Всероссийской конференции (Москва, 19–21 октября 2005 г.). – М., 2005. – С. 178.
7. Пирогова С.В., Петров Ю.А. Физиотерапия в комплексном лечении больных хроническим простатитом // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2002. – № 1–2. – С. 261.
8. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. – СПб: ВМА, 2002. – 299 с.
9. Панин А.Г., Стецки О.В., Василевский А.Ю., Зубарев В.А. Медико-социальный анализ эректильной дисфункции у мужчин в городе Санкт-Петербурге. // Мужское здоровье: Матер. 2-ой Всероссийской конференции (Москва, 19–21 октября 2005 г.). – М., 2005. – С. 66.
10. Шиман А.Г., Шабров А.В., Козлов Ю.В. Оценка эффективности амплипульсфореза цинка в магнитном поле при лечении дисбактериоза у больных хроническим простатитом // Вести. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2004. – № 1. – С. 184–185.
11. Шиман А.Г., Шоферова С.Д., Чернышев В.В., Козлов Ю.В., Абдурахманов-Павлов В.Л. Физиотерапия больных с хроническим простатитом: Учебное пособие для врачей. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2005. – 163 с.
12. Gillert O., Rullfs W., Boegelein K. Elektrotherapie. – Munchen: Pflaum Verlag, 1995. – 312 s.
13. Knauth K. Physiotherapeutisches Rezeptbuch: Vorschläge für Physiotherapeutische Verordnungen. – Berlin, 1994. – 343 s.

Summary

Combinative methods of physical therapy are used in complex treatment of patients having chronic prostatitis with erection dysfunction. Technique of treatment with electrophoresis of proserin by sinusoidal modulated currents in magnetic field is offered and developed by authors. Treatment of 38 patients was carried out and high performance of technique was proved.

УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМОВ ЗАВИСИМОСТИ

Т.Г. Тышкевич, С.Ю. Коненков, Н.Ю. Соломкина, Ю.И. Поляков

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

Для синдромов алкогольной зависимости и наркотической зависимости от героина и других опиатов, эфедрона, характерны соматовегетативные расстройства [6]. Вегетативную дистонию с преобладанием симпатикотонии рассматривают среди ведущих неврологических проявлений [3]. Соматические расстройства обусловлены токсическим действием психоактивных веществ, нарушением иммунно-адаптационных механизмов и развитием инфекционных процессов. Усугубляет коморбидную соматическую патологию ВИЧ-инфицирование, вирусный гепатит, синдром отмены. Прослеживается тенденция к утяжелению течения и возрастанию смертности от сопутствующих синдромам зависимости инфекционных заболеваний [11]. Медикаментозная терапия не всегда успешна из-за углубления метаболических нарушений, причем инъекционные способы ограничены из-за склерозирования подкожных вен [1, 5, 7].

В этой связи возрастает актуальность биологических методов в структуре терапевтических аспектов наркологии [2, 8]. Известно, что ультрафиолетовое излучение (УФИ) активирует процессы детоксикации при алкогольном абстинентном синдроме. Под влиянием УФИ в биологических тканях происходят процессы фотолиза, в результате которого высвобождаются биологически активные вещества (ацетилхолин, гистамин, простагландины), возрастает активность ферментов – пероксидазы, гистаминазы, тирозиназы и других. При этом повышается эффективность обменных процессов и окислительно-восстановительных реакций, что обеспечивает активацию деятельности органов и систем организма, стимуляцию его защитных механизмов и функции эндокринных желез [4, 10].

К лечебным эффектам ультрафиолетового облучения (УФО) относят противовоспалительный, десенсибилизирующий, анальгетический, антигипоксический, регенеративный, бактерицидный. Используемый для лечения алкогольного абстинентного синдрома метод УФО крови оказывает иммуностимулирующее действие, улучшает реологические свойства крови, уменьшает проявления вегетативной дисфункции. Однако, значимыми недостатками квантовой гемотерапии, кроме возможных осложнений внутрисосудистых манипуляций, являются фотоосенсибилизация и фотодинамические эффекты.

Щадящим аналогом УФО крови является метод вакуум-квантовой гемотерапии [9]. При этом активация процессов детоксикации у больных с алкогольным абстинентным синдромом осуществляется за счет улучшения микроциркуляции во внутренних органах. Метод не обеспечивает полноценную коррекцию иммунных расстройств и купирование инфекционных процессов, поскольку активацию иммунитета определяет общее УФО. Купирование вегетативных расстройств при использовании метода также ограничено, поскольку используемые среднеэритемные дозы УФИ не оказывают симпатолитического действия.

Кроме того, известные методы УФО не используют для лечения хронической интоксикации другими психоактивными веществами, в т. ч. героином и другими опиатами, эфедроном. При указанных состояниях наиболее выражены нарушения гомеостаза, иммунные расстройства, в том числе вследствие, как правило, сопутствующих гепатита С, ВИЧ-инфекции.

Цель исследования: разработка метода коррекции соматовегетативных расстройств при синдромах зависимости, обеспечивающего повышение эффективности лечения, в том числе при осложнении инфекционным процессом, и расширение сферы использования УФИ для лечения разных наркологических нозологий.

Материал и методы исследования. Исследованы 20 больных, госпитализированных в клинику Института мозга человека РАН, с синдромами зависимости в возрасте от 20 до 44 лет. Среди них 17 мужчин. 11 больных страдали синдромом алкогольной зависимости, 6 – героиновой наркоманией, 2 – опийной, 1 – хронической интоксикацией эфедроном. Один из пациентов с алкогольной зависимостью имел хроническую интоксикацию амфетамином. Анамнез от 5 до 30 лет. Все пациенты поступали в периоде острых проявлений синдрома отмены. Психические нарушения от умеренных до выраженных, у 2 больных диагностирован психоз. Сопутствующие преимущественно инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекция – 2 случая, хр. гепатит или гепатоз – 12, дыхательной системы (ринит, трахеит, бронхит, пневмония) – 7, мочевыделительной системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, нефроз, цистит) – 4, пищеварительного тракта (гастрит, патология желчевыводящих путей, язвенная болезнь) – 7, лекарственная аллергия – 3, патология кожи

(псориаз, гиперкератоз, дерматит) – 3, патология эндокринной системы (сахарный диабет, тиреоидит) – 2. Как правило, у одного больного наблюдали полиорганную патологию за счет существенных расстройств саногенетических механизмов и иммунодепрессии, о чем свидетельствовала относительная нейтропения, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам составило в среднем 45/41.

Использован метод ультрафиолетовой коррекции соматовегетативных расстройств при синдромах зависимости (заявка на изобретение № 2006117975, приоритет 24.05.2006.)

Все больные получили курс УФО согласно предлагаемому методу. Использован аппарат ОРК-21. Средняя биодоза (бд) составила 30 с.

Сущность метода заключается в УФО спины до 2 бд ежедневно в течение 8 дней, подош-

венных поверхностей стоп в 1-й день и ладонных поверхностей кистей рук во 2-й день до 20 бд с перерывом на 3-й день в три цикла.

Для осуществления метода излучатель интегрального УФИ располагают на расстоянии 50 см от облучаемой поверхности. Вначале облучают конечности, затем спину в положении стоя или лежа. Последовательность облучения зон и дозировка по дням проведения процедур указаны в таблице 1. Для облучения подошв больного укладывают на кушетку на живот. При облучении ладоней больной сидит, положив руки на подушку ладонями вверх, лицо и переднюю часть туловища закрывают шторкой. Обычно больные испытывают успокоение, даже сонливость, теплоту и сухость облученных зон. Предполагается отдых после каждой процедуры в положении лежа в течение 1–2 часов.

Таблица 1

Схема курса УФО при синдромах зависимости

№ процедур	Облучаемые поля					
	Подошвенные поверхности стоп		Ладонные поверхности кистей рук		Спина	
	Биодоза	Время (мин)	Биодоза	Время (мин)	Биодоза	Время (с)
1	20	10			S	15
2			20	10	S	15
3					1	30
4	14	7			1	30
5			14	7	1 S	45
6					1 S	45
7	10	5			2	60
8			10	5	2	60

Примечание. Время указано при условии, что 1 бд составляет 30 с.

Результаты исследования и их обсуждение. Отмечена хорошая переносимость процедур. Отрицательной динамики в неврологическом и психическом статусах больных не выявлено. Больные отмечали улучшение общего самочувствия, настроения, снижение выраженности симптомов сопутствующих соматических заболеваний – быстрое купирование проявлений острых заболеваний (флебит, дерматит, ринит и др.) или обострений хронических инфекционных заболеваний.

Вегетативные нарушения уменьшались. До лечения у некоторых больных гипергидроз ладоней и стоп был выражен настолько, что «капли пота стекали с рук», носки были постоянно влажными. После процедур непосредственно ладони и подошвы были сухими в течение нескольких часов, а торможение кожногальванической реакции наблюдали на протяжении суток. После курса лечения снижалась выраженность гипергидроза.

Отмечено сокращение периода выраженных абстинентных проявлений, в частности,

при опиатной зависимости на 2–3 сутки, а также уменьшение постабстинентной астении и иммунодепрессии. Результатом лечения явилось существенное улучшение общего состояния, что позволило ускорить начало и повысить эффективность психотерапевтической коррекции, сократить сроки лечения и в целом улучшить качество жизни больных.

Закключение. Таким образом, преимуществами метода являются повышение эффективности лечения соматовегетативных расстройств при синдромах зависимости, в том числе осложненных инфекционным процессом и расширение сферы использования УФИ для лечения разных наркологических нозологий – не только алкогольной, но опиной и эфедроновой наркомании.

Список литературы

1. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г. Динамика ремиссий при алкоголизме и противорецидивное лечение. – СПб., 1996. – 190 с.
2. Касимова Л.Н., Бурдаков А.В. Алкоголизм. Клиника и лечение. – Нижний Новгород, 2002. – С. 36–38.

3. Качаев А.К., Шишкин Ю.В. // Актуальные вопросы наркологии. – Харьков, 1985. – С. 60–63.

4. Комарова Л.А., Егорова Г.И. Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнео-теплотечения. – СПб, 1994. – С. 90–91.

5. Крупницкий Е.М., Бураков А.М., Припутина Л.С. с соавт. // Журн неврол психиатр. – 2004. – Т. 104. – № 7. – С. 50–53.

6. Минко А.И., Линский И.В. Наркология. – М., 2004. – 736 с.

7. Сиволап Ю.П. // Журн неврол психиатр. – 2004. – № 1. – Т. 104. – С. 31–36.

8. Сосин И.К., Мысько Г.Н., Гуревич Я.Л. Немедикаментозные методы лечения алкоголизма. – Киев, 1986. – С. 138–139.

9. Сосин И.К., Мысько Г.Н., Слабунов О.С., Гуревич Я.Л. // Алкоголизм. – М., 1989. – С. 98–101.

10. Улащик В.С., Лукомский И.В. Основы общей физиотерапии. – Минск-Витебск, 1997. – С. 170–181.

11. Шорин В.В., Семке В.Я., Галактионов О.В. Алкоголизм при коморбидной соматической патологии. – Владивосток, 1999. – 264 с.

Summary

The prioritized method for correction somatovegetative disorders under syndromes of alcohol dependence and drug dependence on opiates, ephedrone is proposed. The syndromes can also be complicated by the sharpening of the infectious process. The method is carried out by the effect of the ultraviolet radiation in adapted doses on the field of receptors. It was noted the reduction of the period of abstinent manifestation, the decrease of postabstinent asthenia and immunodepression during the process of treatment twenty patients.

ЧТО ВЛИЯЕТ НА КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН?

В.И. Петухов

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования. Целью работы является формирование алгоритма выбора метода лечения варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК).

Материал и методы исследования. Методы и результаты лечения ВБВНК изучены у 1194 больных, лечившихся в Витебской областной клинической больнице, поликлинике ТМО – 3 г. Витебска, консультативном флебологическом приеме в 1995–2004 г. г., в том числе у 800 больных, прошедших курс флебосклерозирующей терапии (ФСТ). Мужчин было 8%, женщин 92%, преимущественная продолжительность заболевания от 3-х до 16 лет. Все больные соответствовали 0–4 клиническим группам по классификации СЕАР.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ отдаленных результатов проведен у 219 больных, в том числе у 111 больных, перенесших оперативное лечение, и у 108 больных, которым проводилось флебосклерозирующее лечение. Отдаленные результаты анализировались через 5 лет после проведенного лечения, в соответствии с разработанной нами формой повторного обследования больного, позволяющая оценить ряд направлений, по которым следует анализировать качество лечения (табл. 1).

- Морфологический ряд – наличие уплотнений, наличие гиперпигментаций, наличие рецидивов.

- Функциональный ряд – отеки, боли и чувство тяжести, судороги и другие функциональные нарушения, по схеме, принятой при первичном осмотре.

- Временной ряд – сроки появления рецидивов.

- Самооценка пациента.

Оценка «отлично» – отсутствие рецидивов и осложнений, самооценка пациента – «отлично»

Оценка «хорошо» – появление рецидива позже 2-х лет, при наличии не более одного осложнения морфологического или функционального ряда, самооценка пациента – «отлично» или «хорошо»

Оценка «удовлетворительно» – появление рецидива в сроки от 1 до 2-х лет, при наличии не более 2-х осложнений, самооценка пациента – «хорошо» или «удовлетворительно»

Оценка «неудовлетворительно» – наличие рецидива и 2-х осложнений, самооценка пациента – «неудовлетворительно» или «удовлетворительно».

Какие же факторы влияют на результаты склерозирующей терапии? Мы считаем, что приступая к использованию метода, следует прежде всего определиться с той «нишей», которую будет занимать ФСТ в системе лечения варикозной болезни как самостоятельный метод лечения, без комбинации с хирургическими пособиями. С этой целью выделено 5 типов варикозного расширения вен:

1. *Магистральный тип* характеризуется выраженным развитием варикозного процесса с образованием цилиндрических, мешотчатых или кавернозных расширений непосредственно в большой или малой подкожной вене, а также в 1–2 ветвях первого порядка (44%).

Таблица 1

Результаты хирургического и склерозирующего лечения

Оценка (%)	Хирургическое	ФСТ
Отлично	36	15,7
Хорошо	24,3	42,6
Удовлетворит.	21,6	29,7
Неудовлетворит.	18,1	12
ИТОГО	100	100

2. *Магистральный разветвленный тип* включает в себя наличие варикозно расширенных вен любого типа при наличии достаточно выраженной магистралы, а также варикозно расширенных притоков первого и второго порядка (29%).

3. *Рассыпной тип* характеризуется отсутствием четко выраженной магистралы вообще. Внешне это проявляется наличием развитой сети варикозных вен или в системе одной из основных – большой или малой, или же вообще всю сеть невозможно достоверно отнести ни к одной из них (18%).

4. *Сегментарный тип*. Этот тип варикозного расширения в медицинской литературе практически не встречается. Собственно, как самостоятельная форма, сегментарный тип имел место у 5,7% больных.

5. *Паравенозный тип*. Включает в себя больных с отдельными узлами, «паучками», «звездочками», «прожилками» (3,3%).

По характеру расширения венозной стенки нами были выделены следующие виды варикозного расширения:

1. *Линейное* – характеризуется равномерным расширением вены на всем ее протяжении, сопровождающееся, как правило, удлинением венозного ствола, вена при этом становится извитой (68,1%).

2. *Мешотчатое расширение* характеризуется образованием отдельных варикозных узлов, диаметр которых в 4 и более раз превосходит первоначальный диаметр вены (10%).

3. *Кавернозноподобное расширение*. Близлежащие вены с извитыми стволами теряют между своими стенками жировые прослойки, вены сближаются и образуют подобие сплетения (7,5%).

4. *Капиллярные расширения* («звездочки», «паучки», «прожилки») не являются собственно варикозным расширением вен, хотя часто его сопровождают (3,75%).

В 10,65% случаев встречались комбинации вышеприведенных элементов.

Отдельно следует отметить и характеристику сосудистой стенки у больных ВБВНК. Стенка некоторых вен чрезвычайно тонка и ранима. Разумеется, подобные расширения не приводят

к функциональным нарушениям, но представляют собой значительный косметический дефект. Это первый тип венозной стенки, которую мы условно называем «тонкая» вена (12,4% обследованных).

Наиболее часто встречается мягкая и эластичная варикозная вена. При морфологическом исследовании выявляется, что такая вена сохраняет все структурные элементы, однако толщина ее втрое больше, чем у «тонкой». Такая вена по нашей классификации получила название «мягкой» (57,3% обследованных).

Третий тип венозной стенки, которую мы называем «плотная», встречается чаще у мужчин, хотя может быть и у женщин. В морфологической картине выявляется гипертрофия мышечного слоя, толщина стенки вдвое превышает толщину «мягкой» вены (9,0% обследованных).

При наличии длительного заболевания, за счет сдавления расширяющейся веной, окружающая ее клетчатка подвергается уплотнению и частично фиброзу перерождению. Такая вена после опорожнения четко прослеживается в виде более или менее глубокой «канавки». Морфологической особенностью такой вены является сращение ее задней стенки с окружающими тканями, при этом задняя стенка практически не дифференцируется среди окружающих тканей (21,3%).

По клиническому течению мы выделяем 4 формы ВБВНК:

«Неосложненная», характеризуется отсутствием клинических проявлений и функциональных нарушений. По нашим данным, встречается в 29% случаев.

«Осложненная», (53,4%) – делится на три стадии:

Первая – «с функциональными нарушениями» – характеризуется наличием эпизодических или систематических отеков, чувством тяжести в ногах и судорогами.

Вторая – «предязвенная» – сопровождается стойкими функциональными нарушениями, предшествующими образованию язв. Характеризуется постоянными или хроническими отеками, гиперпигментацией или дерматитом.

Третья – «язвенная» – сопровождается выраженными трофическими нарушениями – наличием открытой или закрывшейся язвы, медленно заживающими ранами на фоне дерматита.

«Рецидивная». По нашим данным, развивается у 14,3% оперированных. Рецидивная форма варикозного расширения вен нижних конечностей делится на две подгруппы – истинных рецидивов (чаще встречается после ФСТ, после операций крайне редко) и ложных рецидивов, которые составляют основную массу рецидивов после операций.

«Паравенозная» (телеангиоэктазии, «звездочки», «ретикулярное расширение»). Встречается в 3,3% варикозного расширения вен нижних конечностей.

На основании проведенных исследований нами предложен алгоритм выбора метода лечения ВБВНК, позволяющий, с одной стороны, персонифицировать лечение больного, с другой, зарезервировать за ФСТ только ту зону ответственности за результат, которая ей присуща.

Пример 1: Неосложненное варикозное расширение вен. Рассыпной тип, линейное расширение, мягкая стенка.

Лечение – флебосклерозирующая терапия.

Пример 2: Осложненное предъязвенное варикозное расширение вен. Магистральный разветвленный тип, линейное расширение, мягкая стенка.

Лечение – хирургическое.

Пример 3: Рецидивное варикозное расширение вен. Ложный рецидив, магистральный тип, линейное расширение, мягкая стенка.

Лечение – комбинированное.

В результате дифференцированного подхода к выбору пациента, отличный результат получен у 22 (37,3%) больных, хороший – у 27 (45,7%), удовлетворительный – у 6 (10,2%). Всего положительных результатов – 93,2%.

Основными причинами рецидивов после ФСТ являются:

- Высокое давление в притоках склерозированных вен.

- Большие объемы склерозированных вен.
- Неадекватное бинтование конечности.

Большинство рецидивов возникало в течение первого года после ФСТ, что подтверждается и данными изучения отдаленных результатов. Всем больным, у которых был выявлен полный истинный рецидив, повторная флебосклерозирующая терапия не проводилась, и было выполнено оперативное вмешательство. Большинство больных, у которых развились частичные истинные или ложные рецидивы, повторно обратились для продолжения флебосклерозирующей терапии.

К особенностям лечения ложных рецидивов следует отнести чрезвычайное разнообразие венозного рисунка, встречающееся при этой патологии. Для решения этой проблемы прежде следует определиться, к каким системам относятся появившиеся вены. Мы считаем, что целесообразно выделить три группы вен, составляющих основу ложных рецидивов:

1. Вены системы малой подкожной вены на голени.

2. Ветви системы большой подкожной вены на голени.

3. Самостоятельные непостоянные вены – *v. saphena accessoria*, *v. saphena anterior*, *v. femoropoplitea* – все вены расположены на бедре.

Несколько иначе обстояло дело с самостоятельными венами бедра. Кровоток в вене *v. femoropoplitea*, по данным М.Д. Злотникова, осуществляется не так как в других венах бедра, поскольку она имеет два устья и клапанную систему, определяющую отток от середины в обе стороны, то есть в сторону подколенной вены и в сторону устья большой подкожной вены или *v. femoralis*. и поэтому вводить препарат следует в среднем отделе этой вены.

Неполное склерозирование происходит, как правило, по следующим причинам:

- а) низкая концентрация раствора для данного типа вен;

- б) наличие крупного перфоранта в зоне узла;

- в) наличие артериовенозных коммуникаций.

Неполное склерозирование – как правило результат неправильного выбора концентрации в соответствии со структурой вены. *Отсутствие выраженного косметического эффекта при «тонкой» вене* носит скорее психологический характер. Поэтому склерозирование «тонкой» вены, как правило, более сложное, требует большей осторожности при пункции, введении препарата, очень точного применения прокладки и тщательного бинтования, ибо цель лечения «тонкой» вены – только косметическая, и если не осознавать этого, то лучше отказаться от лечения таких больных.

Одним из важных моментов в лечении больных варикозным расширением вен нижних конечностей склерозирующими методами является последующее бинтование, при этом неудачи зависят от следующих факторов:

1. Качество бинта.

2. Ошибки, связанные с силой компрессии.

3. Ошибки, связанные с распределением компрессии.

Длина бинта – не самый значимый показатель его качества, однако, в практической работе следует иметь в виду, что для полноценного бинтования всей нижней конечности достаточно двух бинтов длиной 1,5–2,0 м.

Ширина бинта также играет существенную роль, так как от этого параметра в известной мере зависит качество повязки. Применялись бинты шириной 8–10 см. Такой бинт позволяет варьировать силу компрессии в широком диапазоне и, следовательно, подходить к процедуре бинтования строго индивидуально в зависимости от размеров, эластичности и других параметров блокированной препаратом вены.

Выводы

1. Конечный результат ФСТ во многом зависит от правильного выбора формы и характера варикозного расширения перед началом лечения.

2. Выбор концентрации препарата должен соответствовать характеру варикоза и состоянию венозной стенки.

3. Улучшает результаты ФСТ скрупулезное выполнение процедуры и соблюдение последовательности склерозирования.

4. Качество бинта и правильная техника бинтования играют существенную роль в формировании конечного результата ФСТ варикозной болезни.

Список литературы

1. Злотников М.Д. Венозная система человека. Краткий атлас. – М.: Медгиз, 1947. – 107 с.
2. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Компрессионное лечение заболеваний вен. – М., 1999. – 20 с.
3. Косинец А.Н., Петухов В.И. Варикозное расширение вен нижних конечностей. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2003. – 200 с.
4. Magee RH. A complication of sclerotherapy [letter] // Med. J. Aust. – 1999. – Vol. 2; 171, № 3. – P. 166.
5. Recommendations and medical references of ANAES. Indications for surgical treatment of primary varicosities of the legs // J. Mal. Vasc. – 1998. – Vol. 23, № 4. – P. 297–308.
6. Wali M.A., Sheehan S.J., Colgan M.P., Moore D.J., Shanik G.D. Recurrent varicose veins. // East Afr Med J. – 1998. – Vol. 75, № 3. – P. 188–191.
7. Weiss RA; Sadick NS; Goldman MP; Weiss MA. Post-sclerotherapy compression: controlled comparative study of duration of compression and its effects on clinical outcome. // Dermatol Surg. – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 105–108.

Summary

The ultimate result of phlebosclectosing therapy (PST) depends much on the correct choice of varicosity character before the beginning of treatment. The choice of medicine concentration must correspond to varicosity character and venous wall state. The results of PST are improved by scrupulous performing of the procedure, maintaining of sclerosing succession as well as the correct compression technique.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК БУДУЩЕГО ВРАЧА КАК ФАКТОРА УСПЕШНОЙ АДАПТАЦИИ К ПРОФЕССИИ

М.С. Королев

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

В числе факторов, определяющих качество адаптации человека к деятельности, важную роль играют его психические особенности, исследование которых с точки зрения специфики профессии представляет собой одну из основных задач профессиональной ориентации. Цель такого исследования заключается в прогнозе соответствия адаптивных возможностей испытуемого определенным требованиям, которые будут ему в дальнейшем предъявлены. Подобный прогноз может рассматриваться как мероприятие по профилактике последствий психических нагрузок, не соответствующих возможностям индивидуума.

Формирование специалиста в высшей школе включает в себя приобретение знаний и умений не только научного характера. В этом периоде избирательно возникают интересы, ценности, установки, социальные навыки, необходимые представителю соответствующей профессии. Этот процесс становления личности специалиста представляет собой его социализацию, в которой принимает участие множество факторов, относящихся как к личностным признакам индивидуума, так и к социальной среде, где он развивается. Таким образом, изучение условий успешной подготовленности специалиста должно предусматривать возможно более широкий охват связанных с социализацией моментов.

Методика многостороннего исследования личности позволяет изучать один из аспектов проблемы применительно к условиям вуза, а именно, связь успешности обучения в нем с некоторыми личностными характеристиками.

Целью исследования являлось изучение личностной структуры студентов медицинского вуза для дальнейшего выявления лиц, склонных к формированию акцентуаций характера, препятствующих успешной адаптации к обучению.

Материал и методы исследования. Личностные характеристики студентов 2-го (100 человек) и 5-го (100 человек) курсов СПбГМА оценивались в сравнении с учащимися медицинского лица (30 человек) и клиническими ординаторами СПбГМА (30 человек). Для их оценки использовался психодиагностический опросник Мини-Мульт, являющийся сокращенным вариантом Миннесотского многоаспектного исследования личности – Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), адаптированным на русском языке В.П. Зайцевым в 1981 г. [2]. Он представляет собой методику, позволяющую наиболее полно исследовать различные аспекты личности и актуальное психическое состояние, достаточно простую и удобную для широкого практического использования, эмпирически стандартизованную и позволяющую статистически контролировать получаемый результат [1].

Опросник Мини-Мульт состоит из трех оценочных и восьми клинических шкал.

Оценочные шкалы (L – ложь, F – достоверность, K – коррекция) позволяют исследовать отношение испытуемого к тестированию и судить о достоверности результатов исследования. Кроме того, они имеют значимые психологические корреляты.

Клинические шкалы опросника:

- невротический сверхконтроль поведения;
- пониженное настроение;
- эмоциональная лабильность;
- импульсивность;
- психическая ригидность;
- тревожность;
- индивидуализм;

- жизнелюбие и оптимизм.

Результаты по шкалам записываются в Т-баллах. Нормальными считаются показатели, находящиеся в диапазоне от 40 до 70 Т-баллов.

Результаты исследования представлены в таблице 1, из которой видно, что средние показатели по шкалам у всех обследованных оказались в пределах нормативных.

Таблица 1

Средние показатели исследуемого контингента по шкалам теста Мини-Мульт

Наименование шкал	Средний показатель			
	Школьники	2 курс	5 курс	Ординаторы
L. Ложь	49,03 ± 1,53	46,88 ± 0,74	46,90 ± 0,86	44,27 ± 1,16
F. Достоверность	49,23 ± 1,58	50,58 ± 0,91	47,21 ± 0,79*	47,20 ± 1,07
K. Коррекция	48,60 ± 1,34	47,05 ± 0,65	51,23 ± 0,73	47,83 ± 1,10**
Невротический сверх-контроль поведения	47,00 ± 0,98	47,25 ± 0,64	48,17 ± 0,64	47,47 ± 1,53
Пониженное настроение	43,57 ± 1,64	44,05 ± 0,95	41,65 ± 0,88	45,47 ± 1,21**
Эмоциональная лабильность	48,97 ± 1,82	46,73 ± 0,91	46,14 ± 0,92	43,47 ± 1,84
Импульсивность	48,30 ± 2,51	43,46 ± 1,09	44,08 ± 0,94	42,40 ± 1,87
Психическая ригидность	50,10 ± 2,31	51,04 ± 1,14	44,43 ± 1,08*	45,90 ± 2,08
Тревожность	51,03 ± 1,84	50,36 ± 1,07	47,12 ± 1,17*	45,23 ± 1,86
Индивидуализм	48,53 ± 2,17	47,60 ± 0,93	45,69 ± 1,00	43,90 ± 1,88
Жизнелюбие и оптимизм	54,43 ± 1,97	52,60 ± 0,99	48,12 ± 1,03*	47,27 ± 2,23

Примечание. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$) между показателями: * студентов 2-го и 5-го курсов; ** студентов 5-го курса и клинических ординаторов

При рассмотрении усредненных показателей оценочных шкал достоверных различий между школьниками и второкурсниками не обнаружилось.

От 2-го к 5-му курсу было отмечено достоверное снижение среднего показателя по шкале «Достоверность» ($p < 0,05$), что говорит о снижении психологического дискомфорта и аффективной загруженности при проведении опроса. Эти изменения происходят преимущественно за счет девушек. С другой стороны, растет средний показатель по шкале «Коррекция», что говорит об увеличении сознательного контроля и сокрытия своих дефектов и осуществляется в равной степени как у юношей, так и у девушек. Такая тенденция вполне закономерна, поскольку в процессе приближения к зрелому возрасту и вступления в социальные взаимоотношения молодые люди в своем поведении начинают все более руководствоваться одобрением окружающих и заботиться о своем социальном статусе.

В клинической ординатуре уровень коррекции достоверно снижался ($p < 0,05$).

На рисунке 1 графически изображены показатели клинических шкал обследованного контингента.

При их анализе в усредненном профиле школьников было отмечено два пика: отрицательный – на шкале «Пониженное настроение» (43,57 Т-балла) и положительный – на шкале «Жизнелюбие и оптимизм» (54,43 Т-балла).

Профиль второкурсников был несколько ниже профиля школьников, за исключением шкал «Пониженное настроение» и «Психичес-

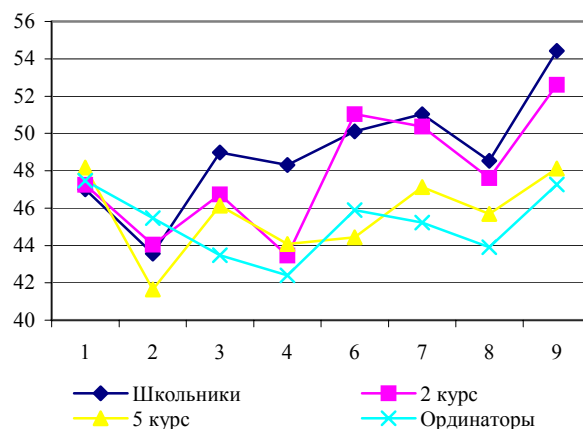


Рис. 1. Усредненные психологические профили обследованных лиц на различных этапах обучения

кая ригидность», которые незначительно возросли. Однако достоверных изменений не отмечалось. Отрицательные пики наблюдались по шкалам «Пониженное настроение» и «Импульсивность», положительные – по шкалам «Психическая ригидность», «Тревожность» и «Жизнелюбие и оптимизм». У девушек 2-го курса средний показатель по шкале «Невротический сверхконтроль поведения» был достоверно выше, чем у юношей ($p < 0,05$).

Усредненный профиль студентов 5-го курса выглядел более плавным, чем предыдущие два и оказался ниже профиля второкурсников во всех точках, за исключением шкал «Невротический сверхконтроль поведения» и «Импульсивность», где он несколько повышался. От 2-го

к 5-му курсу достоверно снижался средний показатель по шкалам «Психическая ригидность» и «Тревожность», что происходило за счет девушек, а также по шкале «Жизнелюбие и оптимизм» – в равной степени за счет юношей и девушек ($p < 0,05$). Отрицательный пик наблюдался по шкале «Пониженное настроение», положительный – по шкале «Невротический сверхконтроль поведения».

Среднегрупповой профиль ординаторов оказался еще ниже профиля пятикурсников, за исключением шкал «Пониженное настроение» и «Психическая ригидность», показатели которых возросли, причем по шкале «Пониженное настроение» достоверно ($p < 0,05$). Кроме того, был отмечен небольшой отрицательный пик по шкале «Импульсивность».

Все четыре усредненных профиля не выходили за пределы нормы, т. е. не опускались ниже 40 Т-баллов и не поднимались выше 70 Т-баллов.

На рисунке 2 графически изображены показатели клинических шкал юношей и девушек 2-го курса, из которого видно, что усредненный профиль девушек 2-го курса в левой части полностью повторял форму профиля юношей 2-го курса, находясь на 3–4 Т-балла выше. На шкале «Тревожность» разрыв несколько увеличивался, затем на шкале «Индивидуализм» графики сливались в одной точке за счет снижения показателя у девушек и дальше шли с незначительным разрывом по шкале «Жизнелюбие и оптимизм».

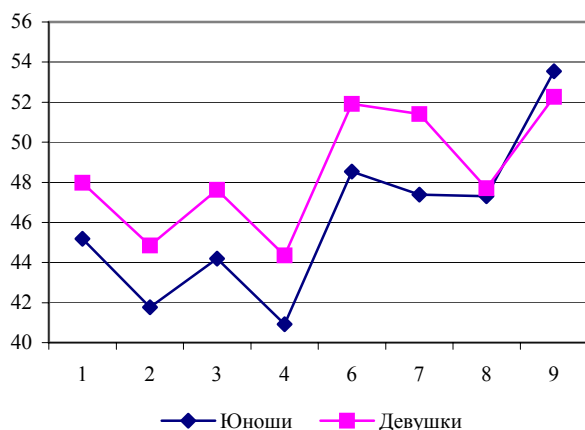


Рис. 2. Усредненные психологические профили студентов 2-го курса

Профиль юношей имел больший разброс показателей, чем профиль девушек. Отрицательные пики отмечались по шкалам «Пониженное настроение» и «Импульсивность», положительный – по шкале «Жизнелюбие и оптимизм».

Профиль девушек 2-го курса имел более плавный вид. Помимо тех же пиков, что и у

юношей, у девушек отмечались положительные пики по шкалам «Психическая ригидность» и «Тревожность».

На рисунке 3 графически изображены показатели клинических шкал юношей и девушек 5-го курса, из которого видно, что усредненный психологический профиль юношей 5-го курса характеризовался незначительным разбросом показателей. Он имел отрицательный пик по шкале «Пониженное настроение» и положительные пики по шкалам «Невротический сверхконтроль поведения» и «Индивидуализм».

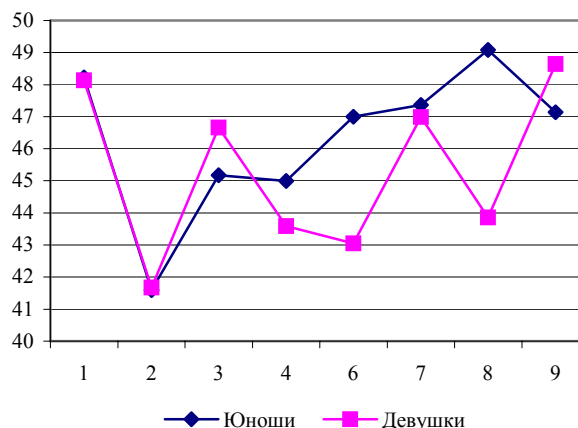


Рис. 3. Усредненные психологические профили студентов 5-го курса

Профиль девушек 5-го курса оказался более неравномерным. По шкалам «Невротический сверхконтроль поведения» и «Пониженное настроение» он практически совпадал с профилем юношей, по шкалам «Эмоциональная лабильность» и «Жизнелюбие и оптимизм» поднимался над ним, а по остальным находился ниже профиля юношей. Отрицательный пик отмечался по шкале «Пониженное настроение», положительные – по шкалам «Невротический сверхконтроль поведения», «Эмоциональная лабильность», «Тревожность» и «Жизнелюбие и оптимизм».

У юношей 5-го курса средний показатель по шкале «Индивидуализм» был достоверно выше, чем у девушек ($p < 0,05$), а по сравнению со студентками 2-го курса студентки 5-го курса выявили достоверно более низкий средний показатель по данной шкале ($p < 0,05$).

Заключение. Согласно полученным данным, среднестатистический второкурсник отличался активностью, жизнерадостностью, инициативностью, общительностью, но в то же время был настойчив, принципиален и упрям. При умеренной выраженности данные характеристики могут способствовать эффективной адаптации к условиям обучения, однако при их резком усилении социально-психологическая адаптация затрудняется [3].

На 5-ом же курсе активность, принципиальность и настойчивость достоверно снизились, что, возможно, было вызвано адаптационным процессом. Вместе с тем, как реакция на адаптацию, проявилась тенденция к соматизации тревоги – перенесению ощущения угрозы с межперсональных отношений на процессы, происходящие в собственном организме. На 2-ом курсе этой тенденции более были подвержены девушки, на 5-ом – в равной степени юноши и девушки.

Кроме того, юноши 5-го курса характеризовались своеобразностью мышления, ориентированностью преимущественно на собственные, а не на внешние критерии поведения, благодаря чему уменьшалась их зависимость от социальной среды. Этим лицам был свойственен также некоторый инфантилизм. При умеренной выраженности описанные черты способствуют эффективной адаптации к условиям обучения, исключая неоправданную тревогу и способствуя поиску оригинальных подходов и решений. Однако даже при удовлетворительной адаптации такого рода личности испытывают социальные затруднения в большей мере, чем их однокурсники. У лиц с выраженной акцентуированностью этих черт затруднения в организации соци-

альных контактов приводят к нарушению адаптации, вызывая ощущения отчужденности, непонятости, отгороженности. Выраженное своеобразие логики может вызвать существенные осложнения в усвоении учебной программы или даже привести к неспособности воспринять ее.

Таким образом, структура личности большинства студентов позволяет им успешно адаптироваться к обучению, однако выявление лиц с выраженными акцентуациями характера требует более детального исследования.

Список литературы

1. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. – М.: Медицина, 1976. – 186 с.
2. Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психодиагностике. – СПб.: Питер, 2001. – 528 с.
3. Кривенков С.Г. Особенности экспресс-психодиагностики различных контингентов лиц молодого возраста. – СПб., 2002. – 242 с.

Summary

The article presents personal features of medical students comparing with the pupils of medical lyceum and clinical interns. Their influence on adaptation to education is analyzed.

ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО РЕАГИРОВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

И.А. Казакова

Санкт-Петербургский государственный университет

Функциональные и органические заболевания желудочно-кишечного тракта являются одними из наиболее распространенных в подростковом возрасте. Психосоматический характер этих расстройств обусловлен значимой ролью в их развитии психогенных факторов. Анализ существующих на сегодняшний день теоретических концепций, предлагающих различные модели возникновения и развития психосоматических заболеваний [1,3,4,5,8], позволил сделать вывод о том, что именно эмоции выступают связующим звеном между соматическим и психическим функционированием индивида, а эмоциональные нарушения детерминируют возникновение психосоматического дисбаланса. Поэтому изучение особенностей эмоционального реагирования является актуальным в аспекте разработки адекватных мер психологической коррекции для повышения эффективности всего терапевтического процесса и снижения риска рецидивирующего течения болезни.

Целью работы стало выявление особенностей эмоционального реагирования у пациен-

тов подросткового возраста, страдающих хроническим гастритом и определение мишеней для психологической коррекции.

В исследовании приняли участие 40 подростков 13–16 лет, находящихся на стационарном лечении в связи с обострением или первичной манифестацией заболевания. В контрольную группу вошли 43 подростка, не имеющих острых и хронических заболеваний на момент исследования.

Материал и методы исследования. Методический аппарат исследования включил следующие методики: шкалу депрессии Зунга (в адаптации Т.И. Балашовой), шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина, ТАШ (Торонтскую шкалу алекситимии), опросник Леонгарда-Шмишека и тест социально-психологической адаптации К. Роджерса и Р. Даймонда (в адаптации Т.В. Снегиревой). Для математической обработки данных использовалась программа статистической обработки SPSS (версия 12.0).

В качестве гипотезы было выдвинуто предположение о том, что у подростков с хроническим

гастритом показатели психоэмоционального статуса будут отличаться от таковых у здоровых обследуемых: более высокими окажутся уровень депрессивности, ситуативной и личностной тревожности, алекситимии и более низкими – показатели социально-психологической адаптации. Кроме этого, основываясь на уже существующих данных в работах Д.Н. Исаева [5], Ю.Ф. Антропова, Ю.С. Шевченко [2], мы предположили, что будут обнаружены различия в выраженности тех или иных типов акцентуаций.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование уровня депрессии показало, что признаки легкой степени депрессии диагностируются у 12,5% испытуемых основной группы, у одного обследуемого выявлено субдепрессивное состояние. Состояние без депрессии диагностируется в абсолютном большинстве случаев в группе здоровых подростков, и в 85% случаев в группе детей, находящихся на лечении. Истинное депрессивное состояние не выявлено ни в одном случае. Это вполне объяснимо фактом наличия соматического расстройства. Корреляционный анализ, проведенный с использованием критерия Манна-Уитни, показал, что уровень депрессии значимо выше ($U = 537$, $p = 0,003$) в основной группе.

Исследование тревожности также выявило наличие различий в двух группах (рис. 1). В основной группе в 3 раза чаще диагностируется высокая степень реактивной тревожности. Только 52,5% испытуемых с хроническим гастритом имеют низкую степень реактивной тревожности, в группе здоровых подростков этот показатель составляет 90,7%.

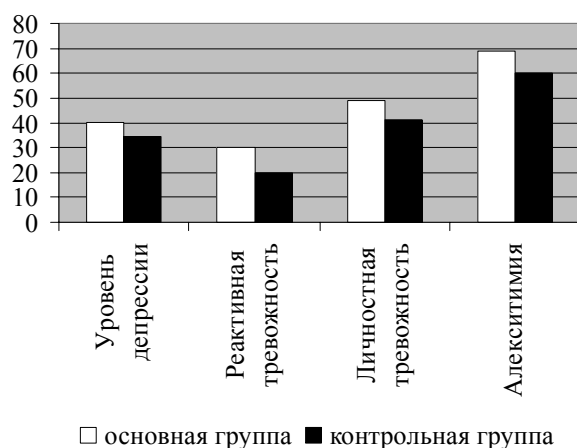


Рис. 1. Показатели психоэмоционального статуса в основной и контрольной группах

Это говорит о том, что подростки, страдающие хроническим гастритом, более чувствительны к воздействию факторам внешней среды, их настроение и самочувствие в большей степени, нежели у здоровых подростков, зависит от оценок окружающих, что приводит к меньшей устойчивости самооценки и в целом

снижает эффективность функционирования. Значимость различий также очень высокая ($U = 424$, $p = 0$).

Высокий уровень личностной тревожности почти в два раза чаще встречается в основной группе, низкий уровень не выявлен ни у одного обследуемого из основной группы ($U = 408$, $p = 0$). Подростки, страдающие хроническим гастритом, таким образом, гораздо чаще переживают тревогу, напряжение, озабоченность, беспокойство, нервозность, чувство неопределенности, беспомощности, бессилия, незащищенности. Так как на физиологическом уровне реакция тревоги проявляется в многочисленных функциональных соматовегетативных изменениях, то становится понятным, почему устойчивая личностная тревожность значительно повышает риск возникновения психосоматических нарушений.

Алекситимический фактор риска присутствует в явном виде у 37,5% обследуемых из основной группы и у 13,95% контрольной группы. Нормальные показатели выраженности алекситимии в два раза чаще встречаются у здоровых подростков ($U = 467$, $p = 0$).

Показатели социально-психологической адаптации в целом выше у здоровых подростков (табл. 1).

Таблица 1

Числовые характеристики показателей социально-психологической адаптации в основной и контрольной группах

Группа	экспериментальная, n = 40		контрольная, n = 43	
	X	s	X	s
Показатели				
Коэффициент адаптации	42	12,9	49,7	10,2
Принятие себя	75,74	10,82	81,07	7,9
Принятие других	62,91	11,38	66,87	9,13
Эмоциональный комфорт	31,29	5,04	57,62	12
Интернальность	61,31	9,8	64,74	9,1
Доминирование	51,68	14	56,26	11,6
Уход от проблем	17,48	5,96	16,88	4,05

Достоверные различия выявлены по таким шкалам, как самоприятие ($U = 575$, $p = 0,024$), эмоциональный комфорт ($U = 20$, $p = 0$), общий показатель адаптации ($U = 536$, $p = 0,003$).

Согласно результатам корреляционного анализа, выяснилось, что в группе подростков с хроническим гастритом более выражены черты педантичного ($p = 0,02$), тревожного ($p = 0$), дистимного ($p = 0,05$) типов акцентуаций. Имеется тенденция к большей выраженности гипертимных черт в группе здоровых испытуемых. При этом отметим, что среднее числовое значение педантичного, тревожного и дистим-

ного типов является весьма не высоким и не достигает уровня, когда можно говорить о собственно акцентуации, в то время как гипертимный и экзальтированный типы выражены в обеих группах достаточно ярко ($X = 18$, $X = 20$). Уровня акцентуации по шкале экзальтированности достигли показатели 92,5% обследуемых

из основной группы и 65,11% из группы здоровых детей. Наименьшие отличия обнаружены по шкалам эмотивности, циклотимности, демонстративности и возбудимости.

Анализ взаимосвязи показателей показал интересные результаты, представленные на рис. 2.

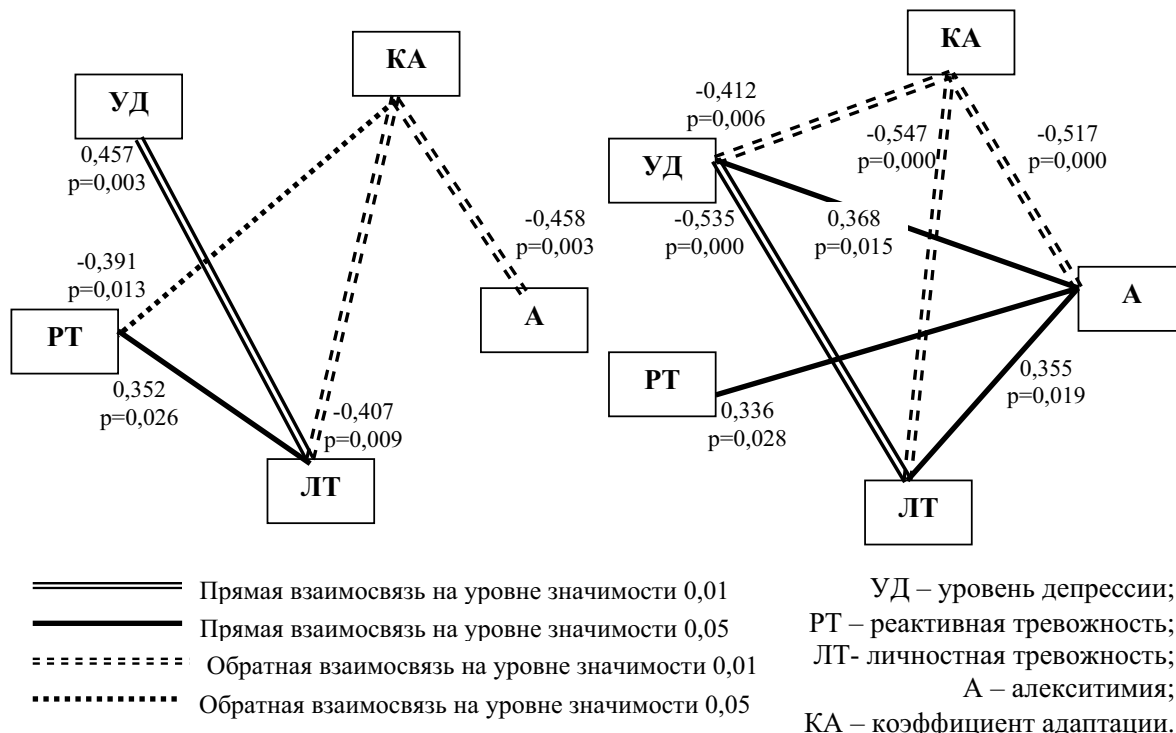


Рис. 2. Структурные взаимосвязи показателей в основной и контрольной группах (слева – экспериментальная группа, справа – контрольная).

Наиболее ярким различием выступает отсутствие взаимосвязи алекситимии с показателями психоэмоционального статуса в основной группе, в отличие от группы здоровых подростков, где фактор алекситимии достаточно тесно связан со всеми показателями. Выпадение данного показателя из сети взаимосвязей при достаточно высоком уровне выраженности как раз характеризует особенность личностной организации человека, склонного к психосоматическому способу реагирования в стрессовых ситуациях. Скомпенсированные на соматическом уровне эмоциональные реакции образуют алекситимический блок – более глубинные основания такого способа выражения эмоций, то есть происходит своего рода замещение всего богатства взаимосвязей между различными личностными характеристиками и эмоциональным фактором. В соответствии с этим одной из задач психокоррекционного воздействия, условием его эффективности будет работа по восстановлению внутриличностных взаимосвязей, а также взаимосвязей телесного и психического опыта.

Отметим также меньшую включенность во взаимосвязи показателей депрессии, личностной и реактивной тревожности. Поскольку реактивная тревожность является проявлением специфики эмоционального реагирования в отличие от личностной тревожности, которая является достаточно устойчивым личностным образованием, то в данном случае мы можем предположить, что как раз отсутствие этой взаимосвязи указывает на относительную независимость таких образований, как самоприятие, принятие других, в целом уровень адаптации у здоровых детей от ситуативно воздействующих стресс-факторов, а следовательно, более выраженную устойчивость и самодостаточность этих личностных образований. Хронизация тревоги осуществляется по тем же механизмам и при тех же условиях, что и другие эмоциональные нарушения: при сочетании определенных преморбидных личностных характеристик и релевантных им стрессовых ситуаций. Полученные особенности взаимосвязей весьма интересны для понимания механизмов хронизации тревоги и путей ее коррекции.

Кроме этого, общее число взаимосвязей между показателями значительно больше в группе здоровых детей. Такая плотная структура позволяет предположить, что личность здоровых детей является более устойчивой внутренней организацией, что может лежать в основе таких характеристик как интегрированность, внутренняя целостность, а также гибкость внутренней личностной организации. Это определяет и высокий уровень социально-психологической адаптированности, и большую устойчивость к стрессовым воздействиям. Мы помним, что механизм стресса рассматривается в качестве основного при развитии психосоматических заболеваний.

Закключение. Таким образом, обобщая полученные данные, мы можем сказать, что существуют достоверные, статистически значимые различия показателей психоэмоционального статуса (реактивной и личностной тревожности, депрессивности, алекситимии), а также ряда показателей социально-психологической адаптации (приятие себя, принятие других, эмоциональный комфорт, стремление к доминированию, интернальность) у детей, страдающих хроническим гастритом, и детей, не имеющих психосоматических заболеваний. Проведенный анализ выявил в качестве мишеней психологической коррекции следующие особенности эмоционального реагирования: явления тревожного ряда, сопровождающие тревожный тип акцентуации; явления депрессивного характера, сопровождающие дистимный и циклотимный типы акцентуаций; повышенная эмоциональная лабильность при эмотивном типе акцентуации; а также общую для психосоматических больных особенность структуры личности, обусловленную наличием алекситимического фактора.

Список литературы

1. Александр, Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение [Текст] /

Ф. Александр; пер. с англ. С. Могилевского. – М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002. – 352 с.

2. Антропов, Ю.А. Психосоматические расстройства у детей (Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков) [Текст] / Ю.А. Антропов, Ю.С. Шевченко. – М.: Изд-во Института психотерапии, Изд-во НГМА, 2000. – 320 с.

3. Березанцев А.Ю. Психосоматические и соматоформные расстройства (аналитический обзор, часть 1) [Текст] // Российский психиатрический журнал. – 2001. – № 3. – С. 61–69.

4. Березанцев А.Ю. Психосоматические и соматоформные расстройства (аналитический обзор, часть 2) // Российский психиатрический журнал. – 2001. – № 4. – С. 51–63.

5. Исаев, Д.Н. Психосоматическая медицина детского возраста [Текст] / Д.Н. Исаев. – СПб.: Спец. литература, 1996. – 454с.

6. Карвасарский, Б.Д. Невротические расстройства внутренних органов [Текст] / Б.Д. Карвасарский, В.Р. Простомолотов. – Кишинев, 1998. – 165с.

7. Николаева, В.В. Влияние хронической болезни на психику [Текст] / В.В. Николаева. – М., 1997. – 168с.

8. Тополянский, В.Д. Психосоматические расстройства [Текст] / В.Д. Тополянский, М.В. Струковская. – М.: Медицина, 1986. – 384с.

9. Соколова, Е.Т. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях [Текст] / Е.Т. Соколова, В.В. Николаева. – М.: SvR – Аргус, 1995. – 360с.

10. Филякова, Е.Г. Образ «Я» детей с хроническими соматическими заболеваниями (бронхиальная астма и гастродуоденальная патология) [Текст] / Е.Г. Филякова, В.В. Николаева, В.Н. Касаткин // Медицина. – 2000. – № 4. – С. 97 - 102.

Summary

Peculiarities of adolescent emotional reacting with chronic gastritis were studied in this research. Statistically valid differences in characteristics of emotional status were found out between healthy and ill adolescent. Among these characteristics are depression, personal anxiety, situational anxiety and indices of social-psychological adaptation.

Special attention is paid to the role of alexitimie in personality structure. Revealed peculiarities are target of subsequent psychological correction.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ЗАВИСИМОСТЬ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ ОТ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.Х. Борукаева

*Кабардино-Балкарский государственный университет,
Институт информатики и проблем регионального управления КБНЦ РАН, г. Нальчик*

Хронобиология – относительно недавно возникшая наука, занимающаяся изучением биоритмов живых систем, их связи с ритмами, существующими в природе. Хрономедицина с помощью использования хронобиологических параметров решает задачи, связанные с улучшением диагностики, профилактики и лечения патологических состояний у людей [9, 10, 12]. В настоящее время в человеческом организме обнаружено более 500 биоритмов на различных структурных уровнях: клеточном, тканевом, органном, организменном [1, 3]. Биоритмы характеризуются широким диапазоном периодов – от миллисекунды до нескольких лет. Ведущее место среди биоритмов занимают циркадные – суточный ритм с периодом около 24 часов. В последние годы хронобиологический подход к лечению заболеваний получает все более широкое признание, так как он отражает современный принцип индивидуальной, эффективной и безопасной терапии конкретного больного. Хрономедицина, изучающая влияние проводимой терапии на биоритмы организма и их эффективность в зависимости от времени введения, является основой для хронотерапии – направления медицины, занимающегося лечением больных людей с учетом хронобиологических закономерностей [2, 6, 7, 14].

Адаптация к гипоксии в курсе нормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) давно применяется для лечения больных бронхиальной астмой [4, 5, 13]. Однако влияние гипоксии на организм больных в зави-

симости от циркадных ритмов изучено недостаточно. Поэтому представлялось интересным выявить особенности влияния гипоксии на организм больных бронхиальной астмой в зависимости от времени проведения курсов интервальной гипоксической тренировки.

Целью исследования явилось выявление зависимости адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки и ее эффективности от циркадных (суточных) ритмов у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 250 больных бронхиальной астмой легкой и средне-тяжелой степени тяжести. Все больные были разделены на три группы. Первая группа проходила сеансы интервальной гипоксической тренировки в утренние часы (8–9 часов утра), вторая группа – в дневное время (15–16 часов), третья группа – в вечернее время (19–20 часов). В каждой группе выделяли 2 подгруппы: больные бронхиальной астмой легкой степени тяжести и больные средне-тяжелой степени тяжести.

Результаты исследования. Перед проведением сеанса интервальной гипоксической тренировки всем больным был проведен гипоксический тест на выявление чувствительности организма больного к гипоксии и подбора оптимального содержания кислорода в гипоксической смеси.

Гипоксический тест выявил большую переносимость гипоксии организмом больных в утренние часы. Проведенный анализ изменения

показателей функции внешнего дыхания и состояния всех звеньев функциональной системы дыхания, кислородных режимов организма больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести в условиях вдыхания гипоксической газовой смеси (ГГС) позволил сделать вывод о том, что у большинства больных (87%) при вдыхании ГГС с 14% O_2 развивается компенсированная гипоксия, а при вдыхании ГГС с 12% O_2 – гипоксическая гипоксия субкомпенсированной степени, при которой тканевая гипоксия только начинает проявляться, стимулирующее действие гипоксии на организм наиболее выражено.

У 88% больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести вдыхание воздуха с содержанием в нем 14% O_2 вызвало развитие субкомпенсированной гипоксии с максимальным адаптационным действием, а вдыхание воздуха с 12% O_2 – развитие декомпенсированной гипоксии с выраженной вторичной тканевой гипоксией.

В дневное время гипоксический тест выявил некоторое повышение чувствительности к гипоксии. Гипоксическая смесь с 12% O_2 у 77% больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести вызвала гипоксическую гипоксию субкомпенсированной степени, у 12% больных – декомпенсированной степени. Этим больным гипоксическую тренировку начали с 15% O_2 , с постепенным уменьшением содержания кислорода во вдыхаемой смеси до 13%.

У 78% больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести в дневное время субкомпенсированная гипоксия развивалась при вдыхании гипоксической смеси с 14% кислорода. У 16% больных субкомпенсированная гипоксия развивалась при вдыхании ГГС с 15% O_2 .

У 14 больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести в дневное время отмечалась непереносимость гипоксии: во время гипоксического теста у них возникли приступы затрудненного дыхания, кашля, головокружения, падение АД, снижение насыщения и напряжения кислорода в артериальной крови ниже критического уровня. Этим больным сеансы гипокситерапии были перенесены на утреннее время, когда вышеперечисленные симптомы непереносимости гипоксии отсутствовали.

В вечернее время гипоксический тест выявил повышенную чувствительность организма больных к гипоксии. Лишь у 20% больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести гипоксическая смесь с 12% O_2 вызывала развитие субкомпенсированной гипоксии. У 68% больных она развивалась при вдыхании ГС с 13%, у 12% больных – при вдыхании 14% O_2 .

У 81% больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести вдыхании ГГС с

14% кислорода в вечернее время вызвали развитие декомпенсированной гипоксии. Субкомпенсированная степень гипоксии возникала у них при вдыхании ГГС с 15% O_2 . У 15% больных 14% O_2 вызвали субкомпенсированную гипоксию.

В вечернее время у 4% больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести во время гипоксического воздействия отмечалось значительное снижение напряжения кислорода в артериальной крови. Этим больным сеансы гипокситерапии были также перенесены на утреннее время.

Таким образом, проанализировав результаты гипоксического теста у больных бронхиальной астмой в разное время суток, мы выявили суточные колебания чувствительности к гипоксии и ее переносимости. В утреннее время отмечалась наибольшая переносимость гипоксии всеми больными. Гипоксическая смесь с меньшим содержанием кислорода вызывала у больных развитие субкомпенсированной гипоксии, которая обладала наибольшим тренирующим действием на организм больных.

В дневное время суток незначительно повышалась чувствительность к гипоксии и снижалась ее переносимость. В вечернее время суток переносимость гипоксии достоверно снижалась у всех больных.

Такую закономерность можно объяснить снижением содержания глюкокортикоидов в вечернее время, ухудшением бронхиальной проходимости, изменением вегетативной иннервации бронхиального дерева [8, 11].

По результатам гипоксического теста больным был назначен соответствующий режим курса ИГТ. После курса ИГТ у больных значительно улучшилась бронхиальная проходимость. У больных БА легкой степени тяжести, получавших сеансы ИГТ в утреннее время, жизненная емкость легких увеличилась на $1,5 \pm 0,01\%$, возрос объем форсированного выдоха за 1 секунду на $4,1 \pm 0,1\%$, пиковая скорость выдоха увеличилась соответственно на $7,3 \pm 0,2\%$ и проходимость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов – в среднем на $6,3 \pm 0,1\%$. У больных дневной группы изменения бронхиальной проходимости после курса ИГТ приближались к показателям утренней группы. Изменения бронхиальной проходимости в вечерней группе были не достоверны.

У больных средней степени тяжести в утренней группе жизненная емкость легких увеличилась на $16,0 \pm 0,7\%$, возрос объем форсированного выдоха за 1 секунду на $16,2 \pm 1,4\%$, пиковая скорость выдоха – на $25,7 \pm 1,7\%$, проходимость воздушного потока на уровне крупных бронхов – на $16,4 \pm 1,1\%$, средних бронхов – на $18,1 \pm 0,8\%$, мелких бронхов – на

$25,6 \pm 1,4\%$. У больных дневной группы жизненная емкость легких увеличилась на $14,4 \pm 0,3\%$, объем форсированного выдоха – на $16,3 \pm 0,4\%$, пиковая скорость выдоха – на $22,4 \pm 1,1\%$, проходимость воздушного потока на уровне крупных бронхов – на $15,3 \pm 0,2\%$, средних бронхов – на $16,3 \pm 0,05\%$, мелких бронхов – на $26,3 \pm 1,1\%$.

Уменьшение гипервентиляции после курса ИГТ привело к уменьшению функционально мертвого пространства, что благоприятно сказалось на процессах диффузии и газообмена в легких.

Увеличилась скорость транспорта кислорода артериальной кровью во всех группах. Важным результатом курса ИГТ явилось достоверное увеличение напряжения кислорода в артериальной крови (paO_2). В утренней и дневной группах больных paO_2 возросло до $100,4 \pm 1,0$ мм рт. ст. В вечерней группе больных увеличение paO_2 было до $91,5 \pm 1,0$ мм рт. ст.

У больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести изменения функциональной системы дыхания после курса ИГТ были более выраженные, чем у больных астмой легкой степени. После курса ИГТ достоверно уменьшился минутный объем дыхания у всех больных, наиболее значимо – у больных утренней группы (в среднем на $886,3 \pm 16,3$ мл/мин). Дыхательный объем возрос у больных утренней группы в среднем на $114,3 \pm 0,6$ мл, дневной группы – на $81,3 \pm 1,5$ мл, вечерней группы – на 35 мл.

У больных утренней группы достоверно увеличилась доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что привело к улучшению дыхательной функции крови.

Минутный и ударный объем кровообращения достоверно не изменились после курса ИГТ. По данным ЭКГ, после курса ИГТ уменьшилось количество экстрасистол в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$), регистрируемых у больных.

У больных утренней группы достоверно увеличилось содержание кислорода в артериальной крови. У больных всех групп возросло артериовенозное различие по кислороду, скорость и интенсивность потребления кислорода. Это привело к улучшению процессов утилизации кислорода тканевыми механизмами.

Повышение потребления кислорода было более существенным в утренней (на $57 \pm 1,3$ мл/мин) и дневной (на $54,6 \pm 1,1$ мл/мин) группах. В вечерней группе PO_2 возросло лишь на $21,5 \pm 0,7$ мл/мин (рис. 1).

Скорость поступления кислорода в легкие и альвеолы достоверно уменьшилась у больных утренней и дневной групп. Скорость транспорта кислорода артериальной кровью имела тенденцию к увеличению у больных всех групп.

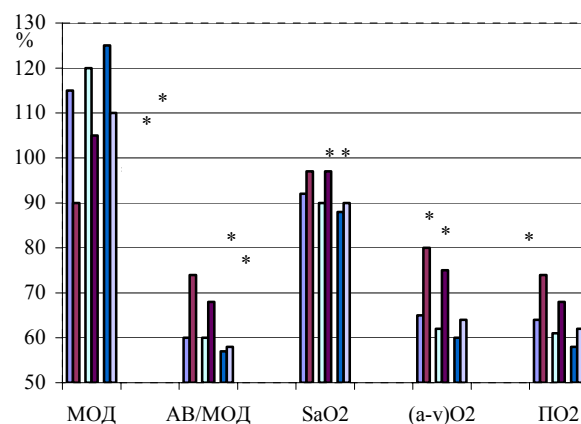


Рис. 1. Показатели функциональной системы дыхания у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести до и после курса ИГТ в утренней (первые столбцы), в дневной (вторые столбцы) и вечерней группах (третьи столбцы) (за 100% приняты значения показателей здоровых)

Важным результатом курса ИГТ явилось возрастание напряжения кислорода в артериальной крови до $91,5 \pm 1,0$ мм рт. ст у больных утренней и дневной групп и до $74,6 \pm 1,0$ мм рт. ст. у больных вечерней группы.

Кислородные режимы организма больных бронхиальной астмой средне-тяжелой степени тяжести после курса ИГТ стали более экономичными и эффективными. У больных утренней группы вентиляционный эквивалент уменьшился на $10,84 \pm 0,4$ у. е., дневной группы – на $11,8 \pm 0,3$ у. е., вечерней группы – на $3,37 \pm 0,05$ у. е. Увеличение кислородного эффекта дыхательного цикла после курса ИГТ было более выраженным у больных утренней группы. Гемодинамический эквивалент уменьшился у больных утренней группы в среднем на $4,1 \pm 0,03$ у. е., дневной группы – на $4,48 \pm 0,02$ у. е., вечерней группы – на $5,03 \pm 0,01$ у. е.

З а к л ю ч е н и е . Таким образом, адаптация к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки оказала положительное действие на организм больных бронхиальной астмой независимо от степени тяжести заболевания. Утренние часы оказывали на организм больных максимальное тренирующее действие, изменения состояния функциональной системы дыхания и кислородных режимов организма в утренние часы были наиболее выраженные. Больные утреннего сеанса гипокситерапию переносили намного легче, клиническое улучшение наступило быстрее. Проведенный после курса ИГТ второй этап гипоксического теста выявил большую переносимость гипоксии у больных бронхиальной астмой утренних групп.

Вечерний сеанс гипокситерапии у части больных незначительно повысил бронхиальную

проходимость и улучшил состояние функциональной системы дыхания. У части больных вечерней группы отмечалось снижение переносимости гипоксии, некоторых больных пришлось перевести в утреннюю и дневную группы.

Проанализировав полученные результаты изменения функциональной системы дыхания у больных бронхиальной астмой, мы пришли к выводу, что наибольшей эффективностью обладают утренние сеансы гипокситерапии. Несмотря на то, что всем больным индивидуально подбиралась гипоксическая смесь с определенным содержанием кислорода, вызывающая развитие субкомпенсированной степени гипоксии, утренние часы оказались наиболее оптимальными для максимальной мобилизации компенсаторных механизмов адаптации к гипоксии. Поэтому считаем целесообразным внести дополнения в рекомендации к применению ИГТ у больных бронхиальной астмой с учетом суточных ритмов и рекомендовать проводить сеансы ИГТ в утреннее время (8–10 часов).

Список литературы

1. Березкин М.В. Некоторые аспекты хронобиологии в медицине // Экспресс информация ВНИИ-МИ. Разд. Новости медицины и мед. техники. – М., 1977. – № 8. – С. 31–63.
2. Валиев О.М., Исмаилов Ш.И. Циркадный ритм артериального давления
3. у гипертензивных больных и хронофармакотерапия бета-адреноблокаторами. // III Всесоюзная конференция по хронобиологии и хрономедицине (тезисы) – Москва-Ташкент, 1990. – С. 74.
4. Воложин А.П., Субботин Ю.К. Синхронизация биоритмов. // Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. – М.: Медицина, 1998. – с. 327–331.
5. Генпе Н.А., Даирова Р.А., Анохин М.И. Гипоксическая и гиперкапническая стимуляция в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. Приложение. – 1992. – № 4. – С. 209.
6. Генпе Н.А., Даирова Р.А., Урбах В.А. Немедикаментозная реабилитация при бронхиальной астме у детей // Педиатрия. – 1994. – № 1. – С. 73–78.
7. Деркач В.В., Осина Т.Д. Фармакопрофилактика ночных приступов бронхиальной астмы у детей // III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1996. – С. 75–76.
8. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронолечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.
9. Кассиль Г.Н. Вегетативное регулирование гомеостаза внутренней среды. // Физиология вегетативной нервной системы, (в серии: Руководство по физиологии). – Л.: Наука, 1981. – С. 536–573.
10. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Москеева Н.И. Хрономедицина – новое направление в медико-биологической науке и практике // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – С. 5–17.
11. Комаров Ф.И. Раппопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: «Триада-Х», 2000. – 211 с.
12. Романов Ю.А., Таболин В.А., Калмыкова И.Н. и др. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и при патологии. – М.: ВНИИМИ МЗ СССР, 1975. – 128 с.
13. Смирнов К.М. Общие вопросы учения о биологических ритмах // Биоритмы и труд. – Л.: Наука, 1980. – С. 6–20.
14. Ткачук Е.Н., Горбаченков А.А., Колчинская А.З., Кондротинская И.И., Эренбург И.В. Адаптация к интервальной гипоксии с целью профилактики и лечения // Адаптационная медицина, механизмы и защитные эффекты адаптации. – Hypoxia Medical Ltd. – Россия – Москва – 1993. – с. 303–331.
15. Reinberg A. Advances in human chronopharmacology. // Chronobiologia. – 1976. – Vol. 3, № 2. – P. 151–156.

Summary

For revealing dependence of adaptation to hypoxia from circadian rhythms we surveyed 250 sick by bronchial asthma which have been divided into three groups (morning, day time and evening) and have passed a rate of interval hypoxic trainings. Results of the lead researches have shown, that morning hours have on an organism of patients the maximal training an effect, changes of a condition of functional system of breath and oxygen modes of an organism in the morning the most expressed. On the basis of the received results, it is expedient to make additions in recommendations to application the interval hypoxic trainings at sick of a bronchial asthma in a view of daily rhythms and to recommend spending IHT sessions in the morning (8–10 hours).

ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В.Ю. Голофеевский, А.В. Сотников, В.В. Яковлев, Н.А. Бессонова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт – Петербург

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и инфаркт миокарда (ИМ), в конечном итоге приводящий к ее образованию, в настоящее время остаются одними из основных причин инвалидизации и смертности населения. Только от инфаркта миокарда ежегодно умирает 7 миллионов человек, половина из которых – жители экономически развитых стран. Неблагоприятным фактом остается отчетливая тенденция к его «омоложению». Даже при современном комбинированном лечении смертность у молодых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) достигает 30% [6]. В настоящее время Россия лидирует по числу больных с ХСН. Поэтому изучение процессов, лежащих в основе ее формирования является важной задачей.

С точки зрения филогенетических концепций адекватных реакций инфаркт миокарда является ситуацией стрессовой. Все события, происходящие после него, связаны не только с самим некрозом сердечной мышцы, но и с реакциями экстренной адаптации, осуществляемой нейрогуморальными и иммунными механизмами [1]. Имеются данные, что у больных молодого возраста выраженные патологические реакции проявляются более яркими клиническими изменениями, частота глубоких и обширных поражений у них выше [1]. При небольшой летальности в остром периоде инфаркта миокарда у больных этого возраста в дальнейшем увеличивается значение ХСН [6].

Считается, что в основе развития ХСН лежат нарушения сердечных функций [3]. Клинические проявления ХСН зависят от степени выраженнос-

ти расстройств сократительной способности миокарда. Диастолические изменения предшествуют клинической симптоматике и зависят от активного расслабления (клеточной релаксации), пассивных диастолических свойств левого желудочка и его давления наполнения [3].

Цель исследования: оценить изменения в строении и функциях сердца при ИМ у людей в возрасте до 60 лет.

Задачи исследования. Изучить особенности строения, изменения систолической и диастолической функций сердца, параметров центральной и легочной гемодинамики при ИМ у больных в возрасте до 60 лет.

Материал и методы. В исследование вошли 252 больных с первичным и повторным инфарктом миокарда. Все они были разделены на 2 группы: с осложненным (161) и неосложненным (91) течением заболевания.

Ультразвуковое исследование сердца (ЭХО-КГ) выполняли дважды в первые 48 часов от момента возникновения и на 22 сутки заболевания на аппарате «Siemens» (Германия) по стандартной методике, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом [7]. При одномомерной ЭХО-КГ оценивали размеры камер и структур сердца (таблица 1). С помощью двухмерной ЭХО-КГ контролировали прохождение ультразвукового луча для получения одномомерной эхокардиограммы и правильности выполнения измерений. Расчет показателей систолической функции левого желудочка производили модифицированным методом Simpson [8]. В случаях, когда получить качественное изображение

поперечных сечений не удавалось, выполняли расчет по формуле однопланового эллипсоида на основе верхушечного четырехкамерного сечения. С помощью импульсной доплеровской ЭХО-КГ оценивали диастолическую функцию по трансмитральному кровотоку [7] и среднее давление в легочной артерии по А. Kitabatake [4]. При невозможности получения качественных

изображений поперечного сечения на уровне за- слонок аортального клапана его определяли с по- мощью количественного анализа электрокардио- грамм по Ю.Н. Шишмареву [5].

Результаты исследований и их обсуж- дение. Значения измерений полостей и струк- тур сердца в исследуемых группах приведены в таблице 1.

Таблица 1

Размеры камер и структур сердца у больных инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет

Показатели, мм	Осложненный ИМ		Неосложненный ИМ	
	В первые 48 ч ИМ, n = 133	В конце 3 недели ИМ, n = 161	В первые 48 ч ИМ, n = 73	В конце 3 недели ИМ, n = 91
ДА	33 ± 0,3	33,3 ± 0,3	33,5 ± 0,4	33,2 ± 0,3
ЛП	40,8 ± 0,5	41,3 ± 0,4	39,7 ± 0,5	34,7 ± 0,5
КДр ЛЖ	54,5 ± 0,7*	55,6 ± 0,6**	50,6 ± 0,7*	51,9 ± 0,5**
КСр ЛЖ	41,1 ± 0,9*	39,2 ± 0,7	34,3 ± 0,9*	34,5 ± 0,6
МЖПд	12,5 ± 0,3	12,4 ± 0,2	12,9 ± 0,3	12,5 ± 0,3
ЗСЛЖд	11,4 ± 0,2	11,5 ± 0,2	11,8 ± 0,3	11,8 ± 0,2
КДр ПЖ	25,2 ± 1,3	24,4 ± 0,6	22,5 ± 1,3	24,2 ± 0,7
ПП	52,0 ± 7,4*	44,2 ± 4,0	36,0 ± 2,8*	36,7 ± 2,2
ЛА	22,2 ± 0,9	23,7 ± 0,6	22,3 ± 1,0	22,8 ± 0,3

* различия достоверны при первом исследовании ($p < 0,05$); ** различия достоверны при втором исследовании ($p < 0,05$); ДА – диаметр аорты; ЛП – левое предсердие; КДр ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДр ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; КСр ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ПП – поперечный размер правого предсердия; ЛА – диаметр легочной артерии на уровне ее клапана; ИМ – инфаркт миокарда.

Как видно из таблицы 1, у большинства па- циентов имелась гипертрофия левого желудоч- ка. Размеры корня аорты и правого желудочка существенно не отличались от нормы. У боль- ных осложненным инфарктом миокарда, по сравнению с пациентами с не осложненным ин- фарктом миокарда, выявлено существенное ($p < 0,05$) увеличение диастолического, систо- лического размеров левого желудочка и попе- речного размера правого предсердия.

При рассмотрении систолической функ- ции (таблица 2) оказалось, что дилатация ле- вых отделов при осложненном инфаркте мио- карда сопровождалась значимым, по сравне- нию со второй группой ($p < 0,05$), снижением фракций выброса крови левым желудочком и его укорочения. Сердечный выброс и сердеч- ный индекс при этом были увеличены за счет частоты сердечных сокращений, что также свидетельствует о значительном снижении со- кратительной способности миокарда в первой группе больных. При контрольном исследова- нии показатели систолической функции нор- мализовались в группе больных с не ослож- ненным инфарктом миокарда и улучшились, не достигая в большинстве случаев нормаль-

ных значений, у больных с осложненным те- чением заболевания.

При оценке факторов, влияющих на насос- ную функцию сердца, выявлена ее связь с лока- лизацией, глубиной и обширностью пораже- ния, наличием осложнений (аневризмы сердца, перикардитов, блокады левой ножки пучка Ги- са), их количеством и комбинаций, компонен- тами метаболического синдрома ($p < 0,05$).

После пошагового удаления менее значи- мых параметров при регрессионном анализе удалось получить линейные уравнения, в кото- рых наиболее значимым показателем, для сни- жения систолической функции миокарда ока- залось наличие аневризмы сердца.

(ФВ) = 19,546 – 1,032 (ОСЛОЖ) – 3,324 (АНЕВ- РИЗМА) + 1,371 (ФУ), ($p < 0,05$; $R^2 > 0,5$);

(ФУ) = - 11,699 + 0,711 (ФВ) + 2,190 (АНЕВ- РИЗМА), ($p < 0,05$; $R^2 > 0,5$);

где, ОСЛОЖ – наличие (2) или отсутствие (1) ос- ложнений; АНЕВРИЗМА – наличие (2) или ее отсутствие (1); ФВ и ФУ – величины (%) фрак- ции выброса и укорочения левого желудочка со- ответственно.

Таблица 2

Состояние систолической функции левого желудочка
у больных инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет

Показатели	Осложненный ИМ		Неосложненный ИМ		Всего	
	В первые 48 ч ИМ, n = 133	В конце 3 недели ИМ, n = 161	В первые 48 ч ИМ, N = 73	В конце 3 недели ИМ, n = 91	В первые 48 ч ИМ, n = 206	В конце 3 недели ИМ, n = 252
КДО, мл	149 ± 4,7	154,5 ± 3,8	124,0 ± 4,1	130,4 ± 3,1	140,2 ± 3,5	145,8 ± 2,8
КСО, мл	82,1 ± 4,3*	72,1 ± 3,2*	52,0 ± 3,2	51,1 ± 2,2	71,3 ± 3,2*	64,5 ± 2,3*
ФВ, %	48,0 ± 1,4*	55,6 ± 1,1*	59,6 ± 1,4	61,6 ± 1,0	52,1 ± 1,1*	57,8 ± 0,8*
УИ, мл/м ²	33,5 ± 1,1*	40,9 ± 0,9*	36,0 ± 1,1*	39,8 ± 0,9*	34,4 ± 0,8*	40,5 ± 0,7*
Сер. индекс	2,5 ± 0,1*	2,9 ± 0,1*	2,5 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,5 ± 0,1*	2,8 ± 0,1*

Примечание. Примечания: *) различия достоверны ($p < 0,05$); КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; УИ – ударный индекс (ударный объем / площадь поверхности тела, л/м²); Сер. индекс – сердечный индекс (ударный объем × частоту сердечных сокращений / площадь поверхности тела, л/мин×м²); ИМ – инфаркт миокарда.

В свою очередь, вероятность развития аневризмы сердца увеличивалась вместе с числом очагов хронических инфекций ($p < 0,05$).

При изучении диастолической функции сердца (таблица 3) обнаружено, что при осложненном инфаркте миокарда достоверно снижались скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и трансмитрального кровотока в систолу предсердий. При этом время изоволюметрического расслабления левого желудочка и замедления его раннего диастолического наполнения увеличивались в меньшей степени. Это свидетельствует о более выражен-

ных нарушениях клеточной релаксации и увеличении давления наполнения левого желудочка, лежащих в основе диастолической дисфункции при осложненном инфаркте миокарда. Превышение соотношения скоростей диастолического наполнения левого желудочка у больных осложненным инфарктом миокарда над аналогичным показателем у больных не осложненным инфарктом миокарда связано с острой левожелудочковой недостаточностью [2]. Эти отклонения уменьшаются в обеих группах больных к началу подострой фазы заболевания, но не достигают нормальных значений.

Таблица 3

Состояние диастолической функции левого желудочка
у больных инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет

Показатели	Осложненный ИМ		Неосложненный ИМ		Всего	
	В первые 48 ч, n = 133	В конце 3 недели ИМ, n = 161	В первые 48 ч, N = 73	В конце 3 недели ИМ, n = 91	В первые 48 ч, n = 206	В конце 3 недели ИМ, n = 252
Ve, м/с	0,44 ± 0,02*	0,58 ± 0,01*	0,54 ± 0,03*	0,76 ± 0,02*	0,47 ± 0,02*	0,62 ± 0,01*
Va, м/с	0,59 ± 0,02*	0,76 ± 0,01*	0,72 ± 0,03*	0,86 ± 0,02*	0,62 ± 0,02*	0,78 ± 0,01*
Ve/Va,	0,8 ± 0,03	0,77 ± 0,02	0,76 ± 0,03*	0,88 ± 0,01*	0,79 ± 0,02	0,8 ± 0,01
IVRT, мс	110,2 ± 3,1	116,4 ± 1,4	126 ± 2,97*	106,5 ± 1,88*	113,8 ± 2,6	113,7 ± 1,2
DT, мс	286,9 ± 8,6*	314,4 ± 3,3*	338,6 ± 4,4*	297,2 ± 6,0*	298,7 ± 7,0	309,7 ± 3,0

Примечание. * различия достоверны ($p < 0,05$); ИМ – инфаркт миокарда; Ve – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; Va – скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; DT – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка.

Среднее давление в легочной артерии у пациентов с осложненным инфарктом миокарда в остром периоде заболевания оказалось выше ($31,9 \pm 1,1$ мм рт. ст.), чем у больных с не осложненным инфарктом миокарда ($27,6 \pm 0,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), но при контрольном исследовании оно нормализовалось в обеих исследуемых группах ($28,0 \pm 0,8$ и $26,5 \pm 0,6$ мм рт. ст.; $p > 0,05$).

Выводы

1. У больных осложненным инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет в остром периоде заболевания значительное снижение систолической функции сердца компенсируется большей дилатацией левых камер, тахикардией. Это сопровождается легочной гипертензией и дилатацией правого предсердия.

2. Расстройства диастолической функции у больных осложненным инфарктом миокарда характеризуются тенденцией к псевдонормализации ее показателей.

3. К концу подострого периода заболевания у большинства больных осложненным инфарктом миокарда сохраняются дилатация левых камер сердца, снижение сократительной и нарушения диастолической функций миокарда по типу замедления расслабления, что создает условия для формирования впоследствии хронической аневризмы сердца и ХСН.

4. Для предотвращения формирования хронической аневризмы сердца и ХСН необходима как можно более ранняя адекватная терапия инфаркта миокарда. В дальнейшем обязателен контроль над провоцирующими факторами (особое значение по стабилизации состояния имеет санация очагов инфекций).

Список литературы

1. Андрущенко О.М. Возрастные аспекты лечения больных инфарктом миокарда, осложненным симпатической гиперреакцией и начальными признаками недостаточности сердца бета-адреноблокаторами, антагонистом кальция – изоптином, периферическим вазодилататором гидралазином // В кн.: «Осложнения инфаркта миокарда. Диагностика, профилактика и лечение на догоспитальном этапе и в клинике». – Л., 1986. – С. 77–82.

2. Жернакова Ю.В. Состояние внутрисердечной и печеночной гемодинамики у больных инфарктом ми-

окарда молодого возраста // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Благовещенск, 2000. – 24 с.

3. Новиков В.И., Новикова Т.Н., Кузьмина-Крутецкая В.Н., Иронов В.Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 78–85.

4. Струтынский А.В. Диагностика легочной гипертензии // В кн.: «Эхокардиограмма. Анализ и интерпретация». – М.: «МЕДпресс-информ», 2003. С. 177–186.

5. Шишмарев Ю.Н. О взаимосвязи показателей гемодинамики большого и малого круга кровообращения. – М., 1981. Депонир. во ВНИИМИ МЗ СССР, № 4568–1981.

6. Cole J. H., Miller III J. I., Sperling L. S. et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 521–528.

7. Fiegenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. Fiegenbaum's Echocardiography, 6 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 695 p.

8. Shiller N.B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography // Circulation. – 1991. – 84. – Suppl. 3. – P. 280.

Summary

In the article described changes in myocardial cavities dimensions, and systolic/diastolic functions in acute and subacute phases of disease. Cardiac insufficiency development factors have been clearly recognized. Preventive measures were proposed.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В.Н. Бубякина

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

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [1].

Термин гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как наиболее полно отражающий эту патологию появился в международной классификации болезней только в 1996 г. Ранее гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь «тонула» в диагнозах «гастрит», «язвенная болезнь», будучи отнесенной к их клиническим проявлениям. Многообразие симптомов и синдромов приводит на практике к многочисленным ошибкам диа-

гностики, когда ГЭРБ принимают за стенокардию, пневмонию, анемию. Клиническая картина этого хронического заболевания полиморфна, с множеством «масок». И лишь в последние 8–10 лет повсеместное распространение фиброэзофагогастроскопии, появление суточной рН-метрии и фиброэзофагогастроскопии высокого разрешения позволило заняться диагностикой этого заболевания более основательно.

Выделяют две группы симптомов ГЭРБ: эзофагеальные и внеэзофагеальные [2, 3]. Наиболее частыми и характерными клиническими признаками ГЭРБ являются эзофагеальные симптомы: изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия, одиофагия и другие. Внеэзофагеальные симптомы встречаются реже, развиваются обычно вследствие либо прямого экстраэзофагального действия гастроэзофагеального реф-

люктата, либо инициации эзофагобронхиального или эзофагокардиального рефлексов.

В настоящее время проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира. Ныне ни один крупный симпозиум или конгресс, имеющий отношение к области клинической гастроэнтерологии не проходит без обсуждения этой темы. Так, уже в 1997 году в Бирмингеме на 6-й объединенной европейской неделе гастроэнтерологии был провозглашен лозунг «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

Зарубежные исследования свидетельствуют о высокой распространенности патологии – от 21% до 40–50% [5]. За последние десять лет в 2–3 раза чаще стали наблюдаться тяжелые формы рефлюкс-эзофагита (степени C и D по Лос-Анджелессовской классификации). При этом у 10–20% больных ГЭРБ развиваются осложнения, проявляющиеся стриктурами и язвами пищевода, кровотечениями, перфорациями, развитием пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода. Показано, что пищевод Барретта развивается у 15–20% больных с эзофагитом. Аденокарцинома развивается у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год – при дисплазии высокой степени [American Gastroenterological Association Spring Postgraduate Course].

Что касается России, то до настоящего времени не существует межрегиональных репрезентативных эпидемиологических исследований, которые бы смогли помочь составить целостное представление о распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в стране. Можно отметить только исследование, проведенное в рамках программы ВОЗ MONICA ("Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска") в Новосибирске, в котором оценивалась также и ее распространенность [4]. Неудовлетворенность состоянием проблемы сделала актуальным проведение проспективного исследования распространенности ГЭРБ в Санкт-Петербурге.

Цель исследования. Оценить распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в разных группах населения Санкт-Петербурга и проанализировать возможные факторы риска развития заболевания.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленных целей проведен стандартизированный опрос. Респондентами выступили студенты СПбГМА имени И.И. Мечникова (100 человек), а также пациенты терапевтического профиля клиник академии, городских поликлиник Санкт-Петербурга

(100 человек). Из них 126 человек (63%) – женщины, 74 человек (37%) – мужчины. Возраст респондентов находился в пределах 17–80 лет. В отношении всех опрошенных было проведено анкетирование, включающее ответы на вопросы, касающиеся симптоматики и факторов риска развития патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Результаты исследования обработаны с помощью традиционных методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Среди студентов 41% предъявляли жалобы на кардинальный симптом ГЭРБ, которым, согласно международному консенсусу (Генвальское соглашение), является изжога. Однако, при дальнейшем рассмотрении было выявлено, что респонденты, не предъявлявшие жалобы на изжогу, в 52% случаев отмечали иные пищеводные проявления ГЭРБ: ощущение кислоты или горечи во рту – 20%, боли за грудиной – 7% и боли в подложечной области – 17%. Кроме того, 64% опрошенных (без изжоги) предъявляли жалобы на кашель, а 52% – на эпизоды осиплости голоса при отсутствии в анамнезе заболеваний ЛОР – органов и дыхательной системы. Курящих среди них было только 7%. Данные жалобы могут быть не только проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако при проведении дифференциальной диагностики требуется ее первостепенное исключение.

Таким образом, можно говорить, что среди студентов отмечался достаточно высокий уровень распространенности патологии – около 66% – существенно более высокий, чем в Европе [5]. В то же время, он согласуется с данными, полученными в российском исследовании MONICA [4]. Однако, столь высокий показатель нуждается в более тщательном осмыслении. Возможно, он связан с присутствием большого числа факторов риска, в частности: нерегулярность питания, еда в сухом виде, потребление мучных изделий, продуктов быстрого приготовления, широкая распространенность курения (курящие в 82% страдали изжогой). Требуется также учитывать и социально-экономический фактор – значительная часть студентов проживает в общежитиях; вынуждены работать в ночное время суток. Не прослеживалось четкой связи между приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и наличием симптомов ГЭРБ. Так, прием НПВП ассоциировался с проявлениями заболевания в 64%, но в 82% случаев проявления ГЭРБ встречались при отсутствии их употребления в анамнезе.

Клинические проявления в данной группе были выражены умеренно или незначительно и лекарственные средства для их купирования не применялись.

Жалобы на изжогу предъявляли 39% пациентов терапевтического профиля. Пищеводные

и внепищеводные проявления встречались в 53% случаев, что соответствует мировым данным [5]: из них 74% предъявляли жалобы на изжогу, 60% – жжение за грудиной, 55% – боли за грудиной, 49% – ощущение кислоты или горечи во рту и 36% – боли в подложечной области. Среди тех, кто не отмечал изжоги, ее эквиваленты и внепищеводные проявления заболевания отмечены в 23% случаев (ощущение кислоты или горечи во рту – 12%, боли за грудиной – 17% и боли в подложечной области – 12% и т. д.).

Для купирования симптомов 36% пациентов принимали различные лекарственные средства. В их структуре преобладали антациды – 79%, в то время как антисекреторные препараты применялись лишь в 10% случаев. Обращает на себя внимание существенная доля приема других лекарственных средств (43%), среди которых ведущую позицию занимает пищевая сода.

В этой группе респондентов, наоборот, прием нестероидных противовоспалительных препаратов ассоциировался с проявлениями заболевания в 82%, тогда как лишь в 67% случаев проявления ГЭРБ встречались при отсутствии употребления НПВП в анамнезе. В их структуре преобладала ацетилсалициловая кислота.

Таким образом, полученные данные, свидетельствуют о высокой частоте симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди различных слоев населения Санкт-Петербурга, сравнимых с мировыми данными. Выявлена определенная дифференциация в группах сравнения по клиническим проявлениям. В частности, чаще встречались эквиваленты изжоги среди студентов. Определенные различия обнару-

жены во вкладе некоторых факторов риска в течение заболевания. Обращает на себя внимание низкий уровень информированности населения о современных кислотоснижающих препаратах – основным средством самолечения по сей день остается пищевая сода.

Заключение. Приведенные пилотные эпидемиологические данные подтверждают актуальность проблемы и сами по себе служат объективным основанием дальнейшего проведения исследований в указанном направлении.

Список литературы

1. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие / Под общей редакцией И.В. Маева. – М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 2000. – 52 с.
2. Гриневич В.Б., Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении. – СПб.: ООО «Береста», 2004. – 172 с.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 180 с.
4. Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. – Новосибирск, 2000. – 165 с.
5. French-Belgian Consensus Conference on Adult Gastro-esophageal Reflux Disease. Diagnosis and treatment report of a meeting held in Paris, France on 21–22 January 1999. The jury of the consensus conference // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 12. – P. 129–137.

Summary

GERD – chronic recurrent disease of the oesophagus. It has an esophageal and extraesophageal manifestations that embarrasses its diagnostics. Identical given on Russia are absent. Analysis of clinic-epidemiological situation in SAINT PETERSBURG has began.

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ОТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ВЕЛИЧИНАМИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.В. Дячук

Центральная медико-санитарная часть № 122 Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

Первичная артериальная гипертензия все чаще развивается у женщин молодого и среднего возраста [1, 2]. При этом гипертоническая болезнь связана с повышенным риском осложнений беременности и родов, а оптимальное снижение величин артериального давления является лечебным воздействием, повышающим безопасность всего периода беременности и родов [3]. В этой связи становится понятной актуальность исследований с целью выявления связанных с полом особенностей патогенеза расстройств сис-

темного кровообращения при первом обращении к врачу больных гипертонической болезнью. В данную стадию развития заболевания воздействиями антигипертензивных средств и другими способами лечения можно быстро и оптимально снизить тяжесть артериальной гипертензии или добиться артериальной нормотензии.

Цель работы – определение особенностей отношений между величинами показателей системного кровообращения у мужчин и женщин с первичной артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования. В двух группах мужчин и женщин исследовали системное кровообращение в условиях относительного покоя. Группы составили больные молодого и среднего возраста с первичной артериальной гипертензией I-II стадии при первом обращении к врачу в связи с гипертонической болезнью. На системное кровообращение больных двух групп не оказывали влияния какие-либо лечебные средства. Группы не отличались друг от друга по возрасту (возрастной диапазон соответствовал молодому и среднему возрасту), а также по длине и индексу массы тела. Величины показателей кровообращения определяли посредством цифровой интегральной реографии тела (фирма «Мицар» Санкт-Петербург) после пят-

надцатиминутной адаптации к условиям исследования в условиях относительного покоя в положении лежа на спине. Одновременно определяли систолическое и диастолическое артериальное давление. Величины показателей артериального давления использовали для расчета величины среднего артериального давления. Зная величины среднего артериального давления, минутного объема кровообращения и площади тела рассчитывали величину удельного общего периферического сосудистого [4].

Результаты исследования и их обсуждение. На величины показателей системного кровообращения у женщин и у мужчин оказывали достоверное действие два фактора (табл. 1). Основным было влияние первого

Таблица 1

Величины загрузок факторов, полученные в результате факторного анализа, у мужчин и женщин с первичной артериальной гипертензией

Показатели кровообращения	Мужчины (n = 50)		Женщины (n = 50)	
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
СИ	-0,941252*	0,118767	-0,951372*	0,124069
ЧСС	-0,553910	0,810323*	-0,484212	0,765198*
УИ	-0,715661*	-0,550265	-0,809015*	-0,373495
ОПС	0,842043*	-0,014510	0,842925*	-0,003005
САД	0,454189	0,394217	0,260531	0,725146*

Примечание. * – достоверная детерминация величин показателя действием фактор.

фактора. Его действие вызывало связанные друг с другом рост сопротивления сосудов на периферии, снижение ударного объема левого желудочка, уменьшение минутного объема кровообращения. Влияние второго фактора на состояние системного кровообращения было менее значимым. Во втором факторе легко было распознать симпатические влияния на основные эффекторы системного кровообращения. Известно, что рост частоты сердечных сокращений у практически здоровых лиц и у больных с первичной артериальной гипертензией всегда связан с усилением симпатических влияний на системное кровообращение. Поэтому второй фактор мы идентифицировали как симпатические влияния на системное кровообращение, так как усиление его влияний увеличивало частоту сердечных сокращений у мужчин с гипертонической болезнью, повышая значение ЧСС и среднего артериального давления у женщин с артериальной гипертензией.

Патогенез гипертонической болезни составляет падением систолической функции левого желудочка, связанным с ростом сопротивления сосудов на периферии, которое начинает составлять патогенез гипертонической болезни на доклиническом этапе ее развития. В основе дан-

ного патологического явления лежит ремоделирование сердца и сосудов сопротивления, которое выявляют на донологической стадии заболевания у практически здоровых лиц с высоким нормальным артериальным давлением. Причины ассоциированных в

фенотипе гипертонической болезни падения ударного объема левого желудочка и роста сопротивления сосудов на периферии остаются не вполне ясными [7]. Данные причины были идентифицированы нами, как первый из двух факторов, определявших состояние системного кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью.

Статистический анализ с использованием критерия Стьюдента для независимых совокупностей выявил достоверное преобладание (табл. 2) в совокупности мужчин с гипертонической болезнью средних величин УИ и СИ ($p < 0,05$). Между группами мужчин и женщин не было достоверных различий по величинам ЧСС. При этом в совокупности женщин с первичной артериальной гипертензией на более высоком уровне находилось сопротивление сосудов на периферии, о чем свидетельствовало преобладание средней величины ОПС у женщин с гипертонической болезнью (табл., тест Стьюдента для несвязанных совокупностей, $p < 0,05$).

Таблица 2

Величины показателей системного кровообращения в условиях покоя
у женщин и мужчин с первичной артериальной гипертензией первой – второй стадии
при первом выявлении явной гипертонической болезни (Х; σ)

Группа	Женщины (n = 50)	Мужчины (n = 51)
СИ, л · мин ⁻¹ · м ⁻²	3,13; 0,77	3,80; 1,14
УИ, мл · м ⁻²	44,7; 9,47	53,02; 12,48
ОПС, мм рт. ст. · л ⁻¹ · мин · м ⁻²	12,47; 4,42	7,77; 2,28

Примечание. Х – среднее значение; σ – среднее отклонение

Более высокие величины ударного объема левого желудочка как причина более высокого минутного объема кровообращения отличают фенотип системного кровообращения у практически здоровых мужчин от фенотипа системного кровообращения у женщин без явной патологии [5]. Так экспрессируется отобранный естественным отбором генотип охотника-собирателя в саваннах плейстоцена [6]. Результаты исследований позволяют считать, что в начальных стадиях первичной артериальной гипертензии у мужчин в меньшей степени выражен процесс взаимосвязанных угнетения насосной функции сердца и роста сопротивления сосудов на периферии, который составляет патогенез гипертонической болезни, начиная с донозологического этапа развития [7].

Большая выраженность патологического процесса связанных друг с другом падения насосной функции сердца и роста сопротивления сосудов на периферии может послужить побудительным моментом использовать у женщин при первом обращении к врачу в связи с первичной артериальной гипертензией в первую очередь средства, снижающие сопротивление сосу-

дов на периферии и повышающие ударный объем левого желудочка по средствам снижения постнагрузки сердца.

Список литературы

1. Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2004. – 249 с.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
3. Cibils L.A. The placenta and newborn infant in hypertensive conditions // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1974. – P. 118.
4. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of medical physiology. – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – 1064 с.
5. Grandi A.M. et al. Influence of age and sex on left ventricular anatomy and function in normals // Cardiology. – 1992. – Vol. 81. – P. 8–13.
6. Leinwand L.A. Sex is a potent modifier of the cardiovascular system // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 302–307.
7. Mayet J., Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 1104–1109.

ВЛИЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ АДАПТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е.А. Антипенко, А.В. Густов, О.Н. Белокопытова, А.Е. Корноухов

Нижегородская государственная медицинская академия

Высокая распространенность сосудистых церебральных расстройств, их тяжелые последствия и недостаточная эффективность лечения побуждают к разработке новых терапевтических подходов при данной патологии. Проведенные в нашей клинике исследования показали, что при хронической цереброваскулярной недостаточности (ХЦВН) формируется своеобразный адаптационный профиль, изменяющийся по мере прогрессирования заболевания. В случае хронической ишемии мозга происхо-

дит истощение адаптационного резерва организма вследствие длительного воздействия гипоксии.

Поскольку гипоксическое состояние приводит к усилению свободнорадикального окисления, очевидно, что адаптация к такому воздействию должна быть связана с использованием системы антиоксидантной защиты, важную роль в которой играют низкомолекулярные гидрофильные органические вещества с восстановительными свойствами. Янтарная кислота

является катализатором в цикле Кребса и субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Комплексный препарат цитофлавин (производство ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) в качестве активных компонентов содержит янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид натрия. Все его составляющие являются либо естественными метаболитами организма, которые утилизируются клеточными структурами, либо ферментами, коферментами и катализаторами ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, и тем самым способствуют активизации внутренних адаптационных резервов.

Целью исследования явилось изучение влияния цитофлавина на уровень неспецифической адаптации организма в условиях хронической гипоксии мозга.

Материал и методы исследования. В исследовании принимали участие 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин), в возрасте от 38 до 52 лет, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией на фоне атеросклероза церебральных сосудов и /или гипертонической болезни. 14 пациентов имели в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения: 10 человек перенесли инсульт, 4 – транзиторные ишемические атаки. Диагноз устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями и подтверждался данными электроэнцефалографии, ультразвуковой доплерографии сосудов головы и шеи, компьютерной или ядерно-магнитно-резонансной томографии головного мозга, результатами лабораторного исследования (липидного профиля, фибриногена, протромбинового индекса). Пациенты наблюдались в условиях неврологической клиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Все 30 пациентов получали общепринятый комплекс медикаментозного и физиотерапевтического лечения. Базисная медикаментозная терапия включала кавинтон внутривенно капельно по 20 мг в сутки в течение 5–7 дней, пирацетам по 5 мл 20% в сутки внутривенно струйно в течение 10 дней, а также гипотензивные препараты в индивидуальных дозировках. Физиотерапевтическое воздействие с учетом сопутствующей патологии ограничивалось лечебной физкультурой, щадящим массажем, магнитотерапией и аэрионизацией. Больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и клинической картине заболевания. Основную группу составили 20 пациентов, которым кроме базисной терапии вводился цитофлавин 1 раз в сутки утром внутривенно капельно (медленно) по 10,0 мл на 200 мл 5% растворе глюкозы в течение 10 дней. Длительность инфузии в среднем составляла 40–60 минут. 10 пациентов группы сравнения получали только общепринятое лечение. Оценивалась дина-

мика основных неврологических синдромов и жалоб. В качестве критериев уровня адаптации оценивались следующие показатели: 1. результаты исследования простой сенсомоторной реакции; 2. вегетативный индекс Кердо; 3. когнитивные показатели; 4. уровень тревоги и депрессии.

Исследование простой зрительно-моторной реакции проводилось по методике, разработанной доктором биологических наук М.П. Мороз [1]. Оценивались три основных показателя: функциональный уровень нервной системы (ФУС), устойчивость нервной реакции (УР), уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы (УФВ). Вегетативный индекс Кердо вычислялся по формуле: $ВИК = (1 - АД \text{ диастолическое} / ЧСС) \cdot 100\%$. Для оценки когнитивных функций применялись тесты на запоминание 10 и 6 слов. Уровень тревоги и депрессии оценивался с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Обследование пациентов проводилось до начала лечения, и по окончании курса лечения – на 21 день. Статистическая достоверность оценивалась с помощью критериев Стьюдента, Фишера и непараметрического критерия Вилкоксона в программе Biostat. Определялось отличие от группы контроля.

Результаты и обсуждение. В результате лечения цитофлавином головная боль уменьшилась в 50% наблюдений, головокружение – в 60%, 90% пациентов отметили повышение физической и умственной работоспособности, у 45% больных отмечалось нормализация сна, у 10% – уменьшение тревожности. В группе сравнения отмечено уменьшение головной боли и головокружения в 50% наблюдений. По окончании курса уменьшение выраженности атактических расстройств выявлялось у 30% больных основной группы и у 20% наблюдаемых в группе контроля.

В обеих группах до начала лечения выявлялись биохимические, психологические и нейрофизиологические признаки снижения адаптационных возможностей организма, что характеризовалось замедлением скорости простой сенсомоторной реакции, наличием мягкого когнитивного дефицита, повышением уровня тревоги и депрессии. По окончании курса лечения (на 21 день) выявлялись достоверные различия между основной группой и группой сравнения по показателям ФУС и УФВ простой сенсомоторной реакции.

Уменьшение вегетативного дисбаланса, определяемого по индексу Кердо, после лечения было достоверно большим в основной группе. Динамика когнитивных показателей также была более выраженной у пациентов, получавших цитофлавин. Уровень тревоги и депрессии после лечения снизился в обеих группах. Отмечена

корреляция между клиническим улучшением и положительной динамикой маркеров адаптационного процесса. Достоверно большее, чем в группе сравнения, приближение показателей уровня адаптации к «физиологическому коридору» (возрастным нормам) в группе пациентов, получавших цитофлавин, позволяет говорить об адаптогенном действии препарата. Хотелось бы подчеркнуть, что наблюдавшаяся динамика показателей касалась различных уровней системы адаптации.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышении адапта-

ционных возможностей организма в условиях хронической гипоксии мозга дисциркуляторного генеза под влиянием цитофлавина. Вышесказанное позволяет рекомендовать данный препарат к широкому применению в ангионеврологии. Использование методов, повышающих неспецифическую устойчивость организма, безусловно, является перспективным направлением в лечении цереброваскулярной патологии.

Список литературы

1. Мороз М.П. Экспресс-диагностика функционального состояния и работоспособности: Методическое руководство. – СПб: ГМНПП «Иматон», 2003. – 30 с.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕДИАТРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКУЮ ПОМОЩЬ ОРГАНИЗОВАННЫМ ДЕТЯМ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

С. П. Песонина, Е.Ю. Щеникова

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

Последние годы в отечественном здравоохранении ознаменовались изменением стратегии в охране здоровья населения. Основой медицины XXI века становится профилактическое направление, крайне важное для формирования здоровья у детей и подростков [1,2]. Особо значима охрана здоровья детей дошкольного возраста, поскольку именно в этот возрастной период закладывается фундамент здоровья и полноценного развития ребенка [2,3].

Важным инструментом изучения и совершенствования здравоохранения являются социологические опросы медицинских работников и пациентов, позволяющие получить информацию об их социальном, профессиональном, возрастном составе [4,9]. В связи с этим представляется важным изучение медико-социальных характеристик специалистов, оказывающих профилактическую медицинскую помощь детям дошкольного возраста, 70% которых являются организованными.

Цель исследования: Выявить и проанализировать медико-социальные характеристики врачей педиатров, оказывающих лечебно-профилактическую помощь детям, посещающим дошкольные учреждения.

Материалы и методы исследования. Были получены данные, характеризующие врачей педиатров по возрастному, профессиональному и социальному составу. Для этого был проведен социологический опрос врачей, обслуживающих дошкольные образовательные учреждения (ДОУ). В нем приняли участие 101 респондент, что составило 18,8% от всех врачей, оказывающих лечебно-профилактическую помощь детям в образовательных учрежде-

ниях С.-Петербурга (2004). Опрос проводился анонимно по специально разработанной анкете «Анкета для врача педиатра, обслуживающего ДОУ», содержащей 35 закрытых и полуоткрытых вопросов. Все респонденты были разделены на 4 группы по стажу работы в здравоохранении: 1 группа – врачи со стажем менее 5 лет (3%); 2-я группа – врачи со стажем 5–19 лет (36,6%); 3-я группа – врачи со стажем 20–34 г. (40,6%) и 4-я группа – врачи со стажем 35 лет и более (19,8%). Для статистической обработки и анализа полученных результатов применялись пакеты Microsoft office 2000, Excel 2000.

Результаты исследования: Из общего числа врачей 41,6% работает в системе здравоохранения, т. е. в дошкольно-школьных отделениях поликлиник; и 58,4% педиатров работает в системе образования и подчинено заведующим дошкольных учреждений. Более половины врачей со стажем 5–19 лет (54,1%) подчинено Министерству здравоохранения РФ. В остальных группах преобладают врачи, подчиняющиеся Министерству образования. Со стажем менее 5 лет их доля составляет 66,7%; со стажем 20–34 г. – 70,7%; со стажем 35 лет и более – 55%.

Подавляющее большинство врачей – женщины (98,1%). В группе врачей со стажем работы 5–19 лет выявлено 5,4% мужчин, что составляет 1,9% от общего числа респондентов. Основная масса опрошенных родилась в городе (76,2%), из них 36,6% – в С.-Петербурге. 67% врачей проживают с супругом и детьми, 11% проживают с супругом и 22% педиатров проживают самостоятельно. Распределение педиатров по возрасту представлено на рисунке 1.

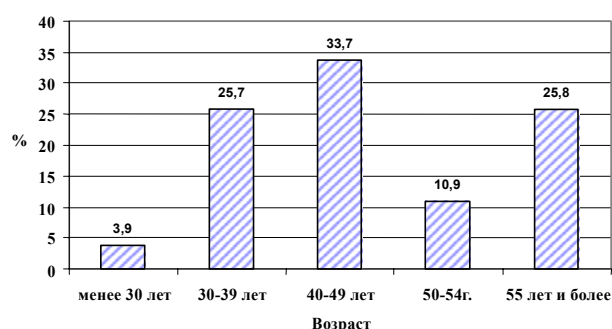


Рис. 1. Распределение педиатров по возрасту (в %)

Педиатры, имеющие стаж работы в здравоохранении 5–19 лет, в основном (64,9%), находятся в возрасте 30–39 лет; а имеющие стаж 20–34 года – в возрасте 40–49 лет (58,5%). Основная доля врачей (95%) в возрасте 55 лет и старше имеют стаж работы 35 лет и более.

Из всех врачей 31,7% проработали с организованными дошкольниками от 10 до 19 лет, 70,2% педиатров со стажем работы 5–19 лет оказывают лечебно-профилактическую помощь детям в дошкольных учреждениях в течение 1–9 лет; а 41,5% врачей со стажем 20–34 г. – в течение 10–19 лет, 25% педиатров со стажем 35 лет и более работают в системе дошкольно-школьных учреждений 30–39 лет. 24,7% из общего числа врачей обслуживают дошкольно-школьные учреждения менее 5 лет; 24,8% – 5–9 лет; 31,7% – 10–19 лет; 10,9% – 20–29 лет; 5,9% – 30–39 лет и 2% – 40 лет и более. Приход врачей в эту сферу здравоохранения связан, прежде всего, с социальными причинами: рождение ребенка, устройство в его в дошкольное учреждение, необходимость работы в дневное время и др.

В сфере обслуживания педиатров находят дошкольные учреждения различных видов. Наиболее распространена работа в ДОУ санаторно-оздоровительного (67,3 на 100 врачей) и в ДОУ общеразвивающего вида (45,5 на 100 врачей). В 35,6 случаях из 100 врачи обслуживают ДОУ логопедического вида; в 6,9 случаев из 100 – ДОУ коррекционного вида.

Педиатры являются квалифицированными сотрудниками. 50% врачей имеют квалификационные категории: 18% – высшую, 30% – первую и 2% – вторую категории. Врачи педиатры стали оказывать лечебно-профилактическую помощь детям в ДОУ, уже имея усовершенствование в той или иной области медицины: 42,5% от общего числа педиатров повышали квалификацию по 16 различным дисциплинам (табл. 1).

Врачи со стажем менее 5 лет курсы тематического усовершенствования не проходили. Во 2-й и 3-й группе тематическое усовершенствование

Таблица 1

Направления тематического усовершенствования у врачей по различным дисциплинам (на 100 опрошенных)

Дисциплина, по которой повышалась квалификация	Показатель
Аллергология	4,7
Анестезиология	2,3
Гомеопатия	34,9
Иммунология	6,9
Инфекционные болезни	4,7
Кардиология	9,3
ЛОР	4,7
ЛФК	23,3
Неврология	9,3
Нефрология	2,3
Рентгенология	2,3
Спортивная медицина	2,3
Физиотерапия	37,2
Фитотерапия	2,3
Фтизиатрия	2,3
Эндокринология	2,3

ние проходили 16,8% опрошенных, в 4-й группе – 8,9%.

На рисунке 2 представлена структура направлений обучения врачей педиатров. В прочие дисциплины, по которым врачи повышали квалификацию, вошло обучение в области неврологии и кардиологии (по 6,2%); иммунологии (4,6%); аллергологии, инфекционным болезням и ЛОР-болезням (по 3,1%); фитотерапии, фтизиатрии, эндокринологии, анестезиологии, рентгенологии, спортивной медицине и нефрологии (по 1,5%).

И в структуре распределения, и в уровне распространенности первые три места занимает усовершенствование в области физиотерапии, гомеопатии и ЛФК. То, что значительная часть врачей повышали квалификацию в области физиотерапии и ЛФК, связано с наличием ставок этих медицинских работников в штатном расписании ДОУ санаторно-оздоровительного типа

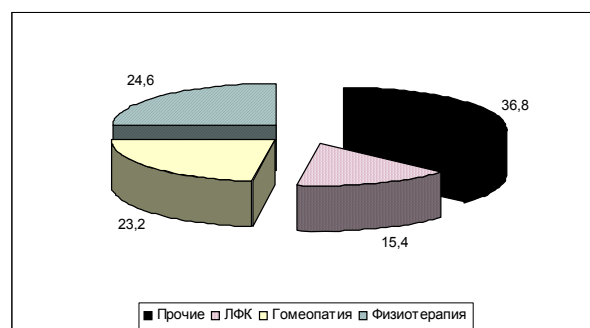


Рис. 2. Структура направлений тематического усовершенствования врачей (в % к итогу)

[6]. То, что гомеопатия занимает второе место по уровню распространенности и структуре среди дисциплин, по которым педиатры повышали квалификацию, подтверждает существующую в последние годы тенденцию повышенного интереса к этой области медицины [7]. С одной стороны, такой интерес связан с официальным признанием гомеопатии Министерством здравоохранения РФ (Приказ МЗ РФ от 29 ноября 1995г.), а с другой – с поиском врачами безопасных, низкочастотных и эффективных методов оздоровления для детских коллективов.

Анализируя ранговое распределение направлений обучения, выявлено, что врачи всех изучаемых групп повышали квалификацию по неврологии, физиотерапии и гомеопатии. С уве-

личением стажа работы в здравоохранении обучение по неврологии перемещается с четвертого на второе ранговое место, по физиотерапии – со второго на первое ранговое место и по гомеопатии сначала с первого на четвертое, а затем опять на первое ранговое место.

Нас интересовало, какие методы медицины рекомендуют пациентам в своей практике врачи педиатры. Было предложено несколько вариантов терапии: лекарственная терапия (фармакотерапия), иглорефлексотерапия, су-джок терапия, гомеопатия, фитотерапия, мануальная терапия, другие методы. Следует отметить, что все, за исключением первого метода, относятся к традиционной медицине. Ответы распределились следующим образом (табл. 2).

Таблица 2

Использование врачами методов медицины в лечении и оздоровлении (на 100 ответивших)

Методы медицины	Варианты ответов		
	«Да, постоянно»	«Эпизодически»	«Не рекомендую»
мануальная терапия	10,7	55,9	33,4
гомеопатия	36,6	50,5	12,9
лекарственная терапия (фармакотерапия)	46,2	49,5	4,3
фитотерапия	53,2	41,5	5,3
иглорефлексотерапия	2,2	31,5	66,3
су-джок терапия	2,2	13,8	84,0
другие методы	46,2	38,5	15,3

Врачи со стажем менее 5 лет постоянно рекомендуют фармакотерапию (66,7 на 100 опрошенных) и фитотерапию (66,7 на 100 опрошенных). С увеличением стажа в здравоохранении частота рекомендаций лекарственной терапии не имеет существенных различий в изучаемых группах врачей, в то же время существенно увеличивается ($p < 0,05$) частота рекомендаций применения гомеопатии и фитотерапии. Рекомендации по применению мануальной терапии достаточно стабильны у врачей всех изучаемых групп. Значителен уровень распространенности в рекомендациях других методов лечения и оздоровления (табл. 2), в структуре которых массаж занимает первое место (34,5%), ЛФК – второе (31,2%), физиотерапия – третье (24,1%), четвертое место делят между собой гирудотерапия, психотерапия, водные процедуры и магнитотерапия (каждый по 3,4%). Обращает на себя внимание, что, достаточно часто рекомендуя фитотерапию пациентам, врачи мало обучены в этом направлении: 2,3 из 100 опрошенных проходили обучение по этой дисциплине. Большая профессиональная осознанность присутствует в случае рекомендаций по применению физиотерапии, гомеопатии и ЛФК.

Нас интересовало, насколько удовлетворены респонденты результатами проводимого лечения, оздоровления. Ответ «однозначно, да» дали 6,5% врачей, «скорее, да» – 52,7%; «дале-

ко не всегда» – 40,8%. Не удовлетворенных результатами лечения, оздоровления не отмечалось.

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

Совершенствование работы врачей педиатров возможно при условии тесного взаимодействия ведомств образования и здравоохранения на районном, городском, региональном и федеральном уровнях.

Представленная характеристика врачей-педиатров по возрастному-половому составу, стажу в здравоохранении подтверждает тенденцию, характерную для здравоохранения России в целом. В основном это женщины среднего возраста со стажем работы в здравоохранении от 5 до 34 лет, из них от 5 до 19 лет врачи-педиатры оказывают лечебно-профилактическую помощь детям в дошкольных учреждениях.

Врачи-педиатры являются разносторонними и квалифицированными специалистами. 50% врачей имеют квалификационные категории. Около половины (42,5%) повышали квалификацию по 16 различным дисциплинам. Первое место занимает усовершенствование по физиотерапии, второе – по гомеопатии, третье – по ЛФК.

Наряду с лекарственной терапией в лечении и оздоровлении, врачи рекомендуют такие безопасные методы как фитотерапию, гомеопатию, массаж и ЛФК.

Подготовка специалистов, обслуживающих ДОУ, предусматривает включение в циклы тематического усовершенствования лекций, семинаров и практических занятий по применению фитотерапии, гомеопатии, ЛФК и массажа у детей дошкольного возраста.

Список литературы

1. Величковский Б.Т. Профилактика – стратегическая цель медицины // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 1–2. – С. 7–11.
2. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 1. – С. 5–9.
3. Воронцов И.М. Диетология развития – важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 57–61.
4. Гусев О.А., Кочорова Л.В. Изучение мнения врачей об организации работы больницы в современных условиях // Актуальные проблемы здравоохранения в Санкт-Петербурге. – СПб., 1993. – С. 94–96.
5. Денисов И.Н. Медицинское образование: пути совершенствования подготовки врачей // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 1 (6). – С. 158–169.
6. Дошкольное образование России // Сборник действующих нормативно-правовых документов и научно-методических материалов. – М., 1997. – 299 с.
7. Песонина С.П., Микиртичан Г.Л., Лихтшангоф А.З., Васильев Ю.В., Ковалева О.Б. История гомеопатии в России. – СПб., 2004. – 461 с.
8. Юрьев В.К., Куценко Г.И. Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник. – СПб. – 2000. – 910 с.
9. Reilly B.M. et al. Can we talk: Inpatient discussion about advance directives in a community hospital: Attending physicians' attitudes, their patients' wishes and reported experience // Arch. Intern. Med. – 1994. – Vol. 154. – № 20. – P. 2299–2308.

Summary

In this work the method for questionnaire compiling for pediatrics of a kindergartens is used for improvement health of the children. We show medical-social characteristic doctors of kindergartens on the basis of the received materials.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЧНОСТИ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

С.Н. Коваленко

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

ВИЧ-инфекция/СПИД – заболевание, характеризующееся длительным бессимптомным периодом, поражением иммунной и нервной систем. Вирус проникает в организм лиц, относящихся к «уязвимым социальным группам высокого риска». Проникновение возбудителя в глиальные клетки нервной ткани (за счет репликации вируса), приводит к поражению нервной системы, что ведет к развитию психических изменений у ВИЧ-позитивных пациентов. Развивается атрофия белого мозгового вещества на фоне множественных участков воспаления в сером веществе мозга. Информация о наличии у пациента «серопозитивности» вызывает стрессовую реакцию, состояние эмоционального и поведенческого расстройства, связанного с неспособностью человеком целесообразно, разумно и адекватно действовать, что вызывает прогрессирование вторичного иммунодефицитного состояния (стресс, переутомление) и приводит к развитию тревожно-депрессивного комплекса – состояния повышенного беспокойства (тревога, страх) в специфических социальных ситуациях. Чувство тревоги характеризуется беспокойством, нервным напряжением, соматовегетативными расстройствами симпатотонического характера. Здесь же отмечаются и эмоциональные нарушения, характеризующие

патологическим усилением интенсивных переживаний, проявляющихся в виде эмоциональной гиперстезии, неадекватности и амбивалентности эмоций, что при прогрессировании заболевания формирует сложный психопатологический синдром – депрессию с характерной триадой симптомокомплекса (тоска, замедление мышления и моторики). В ряде случаев тревожно-депрессивное состояние трансформируется в агрессивное с причинением другим людям неприятностей, вреда. При этом, у ВИЧ-позитивного пациента формируются варианты дезадаптивного (дисфункционального) поведения, с точки зрения концепции стресса и копинга, для которого характерно сочетанное использование копинг-стратегий, несбалансированное функционирование когнитивной, эмоциональной и поведенческой составляющих копинг-поведения с преимущественной ориентацией на редукцию психоэмоционального напряжения, что существенно снижает качество жизни ВИЧ-позитивных лиц. Эта модель характеризуется преобладанием копинг-стратегий избегания над стратегией разрешения проблем и поиска социальной поддержки, с преобладанием мотивации избегания неудачи на негативное отношение к проблеме с ее оценкой как угрожающей. Низкая эффективность функционирования блока

лично-средовых ресурсов формирует слабо выраженную «Я» – концепцию с зависимостью от аффилиации, повышая при этом, индивиду-

альную чувствительность ВИЧ-позитивных лиц к стрессу, являясь психологическим фактором риска деструктивного копинг-поведения.

ДИНАМИКА КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА ВОЛЬФА

Х.Х. Турсунов

Андижанский медицинский институт, АФ РНЦЭМП

Высокая гелиолабильность у больных кардиореспираторными заболеваниями (КРЗ) была отмечена многими исследователями [1, 2, 5, 6, 7]. Вместе с тем, специально этот вопрос при КРЗ в условиях резкоконтинентального климата Узбекистана практически не изучался. Подобные исследования в Ферганской долине не проводились. В имеющихся работах изучалось преимущественно влияние метеорологических факторов на заболеваемость без учета гелиофизических факторов [3, 4].

Цель исследования. Изучение динамики формирования и течения КРЗ среди населения Ферганской долины под влиянием гелиогеофизических факторов.

Материал и методы исследования. Нами проведено исследование связи обострения КРЗ (случаи госпитализации) с солнечной активностью, возмущенностью геомагнитного поля. Обзор гелиогеофизических параметров по месяцам в течение 1997–1999 годов получен из Главного управления по Гидрометеорологии

при КМ РУз. Для решения данной задачи был проведен ретроспективный анализ 31829 случаев КРЗ за эти же годы по материалам Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и терапевтических отделений Андижанского медицинского института в сопоставлении с одним из параметров гелиофизических факторов – числом Вольфа (W).

Результаты исследования и их обсуждение. Представлены обобщенные данные об особенностях формирования и проявления гелиотропных реакций (ГТР) в зависимости от числа Вольфа в течение 1997 года (рис. 1). Показано, что в течение года наибольшее число случаев ГТР у больных КРЗ приходится на дни высокой солнечной активности ($W > 59$, $ч/Р \leq 0,3$). Так наименьшая частота случаев выявления ГТР (периферическая, кардиальная, респираторная и сочетанная формы) отмечена при числе Вольфа от 29 до 58 (13,3–14,9%) и сравнительно чаще регистрировались при $W > 173$.

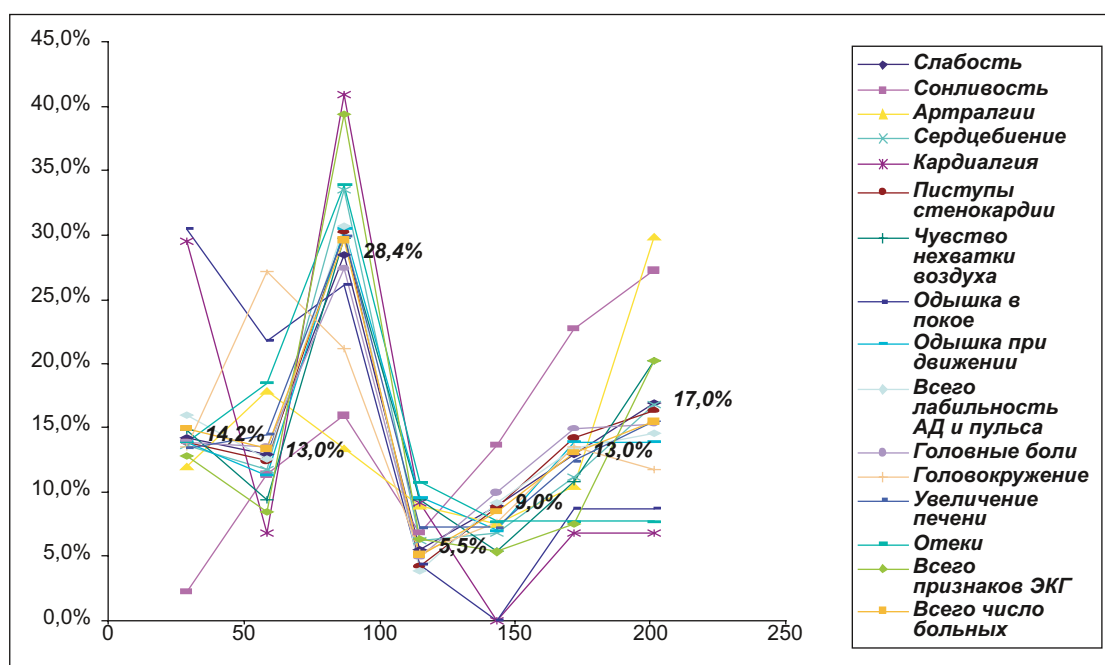


Рис. 1. Динамика формирования и проявления гелиотропных реакций у больных КРЗ при различных числах Вольфа в течение 1997 г.

В целом, в зависимости от колебаний числа Вольфа ГТР наблюдались от 5,1% до 29,6%, то есть с разницей на 24,5% или с увеличением в 5,9 раза ($r = +0,87$; $P < 0,001$).

Если проанализировать связи отдельных симптомов ГТР с числом Вольфа, то практически бросаются в глаза аналогичные тенденции. Так, периферическая симптоматика ГТР выявляется в среднем в зависимости от числа W с

разницей на 14,6% или с увеличением в 1,3 раза ($r = +0,98$; $P < 0,001$). Экстремальные дни в отношении развития этих симптомов (слабость, сонливость, артралгии и др.) совпадают с днями солнечной активности ($W > 173$).

При анализе данных о влиянии числа Вольфа на проявления ГТР у больных КРЗ в течение 1998 года оказалось (рис. 2), что высокая частота гелиолабильности у больных КРЗ совпадает с

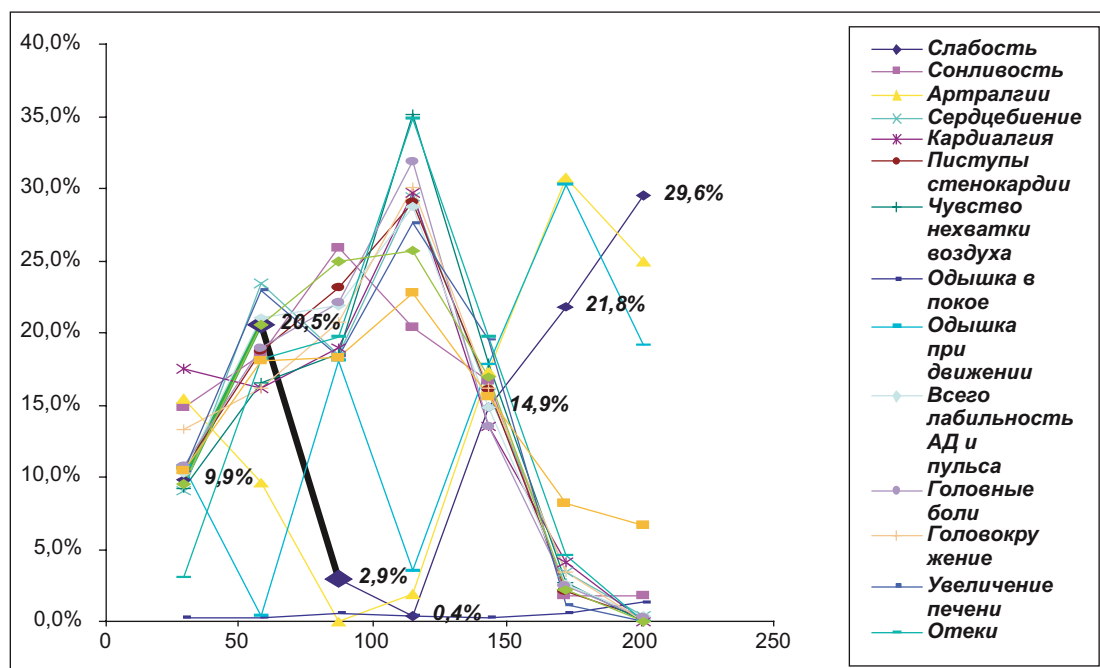


Рис. 2. Динамика формирования и проявления гелиотропных реакций у больных КРЗ при различных числах Вольфа в течение 1998 г.

днями высокой солнечной активности ($W > 88$) и в прямой зависимости от числа Вольфа возрастает на 12,2% или в 2,2 раза ($r = +0,87$; $P < 0,001$). Максимум ГТР приходится на уровни числа Вольфа от 88 до 143. Однако, при числе $W > 144$ такой зависимости отмечено не было, что может быть объяснено преобладанием в отдельные экстремальные дни других параметров гелиогеофизических факторов.

Следует отметить, что наибольшее число периферических симптомов ГТР у больных КРЗ регистрировалось в дни геомагнитных возмущений ($W > 87$) и в зависимости от числа Вольфа они наблюдались с частотой от 13,5% (при $W < 29$) до 18,8% (при $W > 173$), то есть с разницей на 5,3% или увеличением выявляемости периферической симптоматики в 1,3 раза ($r = +0,57$; $P < 0,05$).

Кардиальные проявления ГТР у больных КРЗ также с наибольшей частотой отмечены в дни солнечной активности ($W > 88$). Эти симптомы регистрировались с увеличением в среднем на 20,0% или в 3,1 раза ($r = +0,98$; $P < 0,001$).

Респираторная симптоматика ГТР у больных КРЗ в течение года в зависимости от числа

Вольфа регистрировалась с частотой от 11% (при $W < 29$) до 20,5% (при $W > 173$), то есть отмечено увеличение этих симптомов на 19,5% или в 1,8 раза ($r = +0,098$; $P < 0,001$).

В течение 1998 года разные проявления ГТР у больных КРЗ с самой высокой частотой регистрировались в дни солнечной активности ($W > 88$) и в целом они имели прямую коррелятивную связь с числом Вольфа ($r = +0,87$; $P < 0,001$).

На наш взгляд, более логичные и закономерные тенденции о связи между ГТР у больных КРЗ и солнечной активностью установлены на третий год исследования (по-видимому, чем больше период наблюдений, тем больше совпадение ГТР с периодами роста солнечной активности и возмущениями в магнитном поле Земли!) (рис. 3).

Результаты анализа материалов третьего года наблюдения свидетельствуют, что в течение 1999 года выявляемость ГТР у больных КРЗ напрямую зависела от солнечной активности. В дни низкой и высокой солнечной активности частота ГТР у больных КРЗ отмечена с разницей на 8,3% или более чем в 2,1 раза ($r = +0,73$; $P < 0,01$). Следует подчеркнуть, что

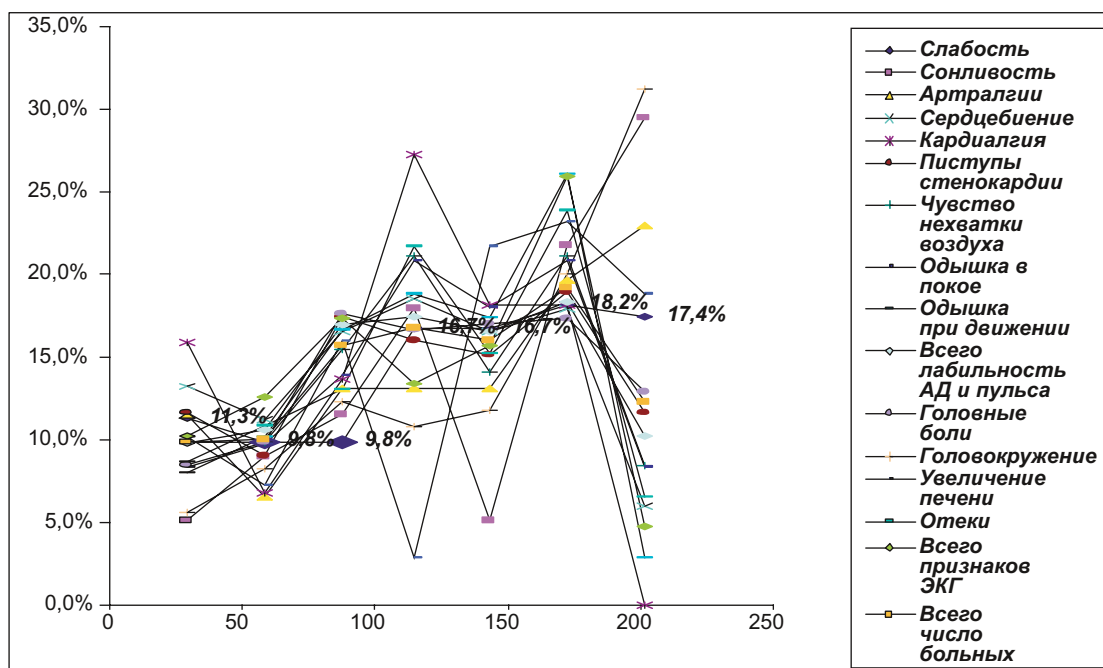


Рис. 3. Динамика формирования и проявления гелиотропных реакций у больных КРЗ при различных числах Вольфа в течение 1999 года

максимум проявлений ГТР наблюдался при числе $W > 144$ и, в целом, отмечалось увеличение их выявляемости в зависимости от числа W ($W > 88$) или параллельно с возмущениями в магнитном поле Земли. В течение года периферические симптомы ГТР у больных КРЗ наблюдались с частотой от 11,3, 5,1 и 11,5% (при $W \leq 29$) до 17,4, 29,5 и 23,0% ($W > 173$) и в среднем с увеличением их выявляемости в зависимости от числа Вольфа — на 14,0%, то есть в 2,5 раза ($r = +0,76$; $P < 0,01$).

Результаты нашего анализа показали, что кардиальная форма ГТР также зависела от числа Вольфа. Так, наиболее высокая частота их выявляемости совпадала с числом $W > 88$ (до 27,3%) и наоборот, наименьшее число кардиальных проявлений отмечено при низких значениях или колебаниях числа Вольфа — от 29 до 58 (6,8–13,2%).

Отмечена прямая коррелятивная связь между кардиальной формой ГТР и солнечной активностью у больных КРЗ в течение всего 1999 года ($r = +0,98$; $P < 0,001$).

Респираторные симптомы ГТР в зависимости от числа Вольфа увеличивались от 8,0–8,3% ($W \leq 29$) до 20,8–26,1% ($W > 144$) или отмечалось их возрастание на 30,6% или более чем в 1,7 раза ($r = +0,94$; $P < 0,001$).

Аналогичная прямая связь установлена между сочетанной формой ГТР и числом Вольфа: некоторые общие симптомы гелиопатического воздействия атмосферы (головокружение) при различной солнечной активности регистрировались от 5,6% ($W < 29$) до 31,3% ($W > 173$)

или с разницей в частоте на 25,7%, то есть с увеличением более чем в 6 раз ($r = +0,87$; $P < 0,001$).

Итак, можно будет заключить, что подавляющее большинство случаев ГТР совпадает с днями увеличения числа Вольфа, характеризующего солнечную активность в 1997–99 гг. Следовательно, в некоторых случаях при присоединении различных гелиогеофизических «факторов риска» КРЗ может послужить причиной развития острых осложнений или неблагоприятных последствий, порою, возможно, резистентных к медикаментозным вмешательствам. Думаем, в этом направлении нужны дальнейшие научные поиски и не только в Узбекистане, но и на территориях других государств.

Выводы

1. Выявлено наличие связи между явлениями солнечной активности и кардиопульмональной патологией. Число Вольфа является одним из решающих факторов в развитии гелиотропных воздействий атмосферы.

2. Возможность прогнозировать изменения в состоянии солнечной активности позволяет предвидеть возможные реакции со стороны гелиочувствительной части населения, в том числе больных КРЗ, и осуществлять эффективные профилактические мероприятия в отношении этих групп населения.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Ораевский В.Н. и др. Медико-биологические эффекты геомагнитных возмущений. — М.: Измиран, 2001. — 136 с.

2. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. – М., 2004. – 170 с.

3. Каландаров Д.М. и др. Динамика распространности артериальной гипертензии среди населения Ферганской долины с учетом колебаний относительной влажности воздуха // Кардиология Узбекистана. – 2006. – № 1. – С. 83.

4. Мамасолиев Н.С., Турсунов Х.Х. и др. Опыт, итоги изучения и нерешенные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Ферганской долине // Кардиология Узбекистана. – 2006. – № 1. – С. 26–28.

5. Рахимов Ш.М., Муминов С.Д. и др. Клинико-гемодинамические особенности развития гипертонических кризов при различных метеорологических и гелиогеофизических условиях // Кардиология Узбекистана. – 2005. – № 1. – С. 153.

6. Stoupe E. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hypertension on days of high and low geomagnetic activity // J. Hum. Hypertens, 1995, Vol. 9. – № 4. – P. 293–4.

7. Strestik J., Sitar J. The Influence of heliogeophysical and meteorological factors on cardiovascular mortality // 14th International Congress of Biometeorology. Ljubljana, Slovenia, 1996. – P. 216–217.

Summary

The results of monitoring in the clinics of 31829 patients with CRD during 3-years periods on the occasion of the aggravation of the disease in the aspect of various geomagnetic fluctuations had been analyzed in this article. The presence of the correction between phenomenon of solar activity and cardiorespiratory pathology had been determined.

Wolf's Number is one of the primor factors in the development of heliotropic influence of atmosphere.

The possibility of prognosing the changes in condition of solar activity allows to forecast possible reactions at heliosensitive part of population including the patients with CRD and to carry out effective preventive measures concerning such groups of population.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНВАЗИВНЫМИ ФОРМАМИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

А.В. Мартынова

Владивостокский государственный медицинский университет

Основными нозологическими формами пневмококковой инфекции являются: пневмония, бактериемия, менингит (с последующим развитием сепсиса), и неинвазивные инфекции (отит, синусит, и т. д.). При этом наиболее актуальной проблемой для российского здравоохранения являются именно инвазивные формы пневмококковых инфекций, что связано, прежде всего, со степенью нетрудоспособности, вызываемой данными инфекциями.

Цель исследования: изучить особенности заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции в различных группах населения.

Материалы и методы исследования: Нами были проанализированы карты стационарных больных и результаты микробиологических исследований, зафиксированные в журналах из клинико-микробиологических лабораторий (форма № 254/У) лечебно-профилактических учреждений г. Владивостока (ГКБ № 1, ГКБ № 2, госпиталь ветеранов, Госпиталь ВМФ) за период с 1998 по 2005 годы и сделан клинико-анамнестический анализ всех случаев ($n = 298$ человек), где пневмококковая инфекция была подтверждена микробиологически. Данные о заболеваемости пневмониями, отитами и синуситами в различных возрастных группах населения были получены по материалам

статистической отчетности, доступным в МИ-АЦ Приморского края.

Результаты исследования: За исследуемый нами период (1998–2005) средний уровень заболеваемости пневмонией составляет $54,56 \pm 2,64$ [48,30–60,81] на 10 000 жителей, острым отитом $40,45 \pm 1,81$ [36,15–44,74] на 10 000 жителей, острым синуситом $90,57 \pm 2,6$ [84,41–96,73] на 10 000 жителей, что превышает аналогичные показатели по Приморскому краю – пневмониями – $57,06 \pm 2,32$ [50,56–61,65], отитами – $42,06 \pm 4,51$ [34,13–55,49], синуситами – $96,75 \pm 1,78$ [92,53–100,96] и по другим областям центральных и западных регионов России, где уровень заболеваемости пневмониями составляет 20–29 случаев на 10 000 населения, отитами и синуситами – 25–38 и 87 на 10 000 населения соответственно.

И хотя полученные результаты соответствуют в целом общероссийским, существующие различия, такие как, например, достоверно более высокая заболеваемость пневмониями, по сравнению с регионами Центральной России, свидетельствуют об определенных эпидемиологических особенностях данных заболеваний, прежде всего связанных с этиологической структурой и факторами риска, действующими на жителей Дальневосточного региона.

При анализе эпидемиологических особенностей инвазивных пневмококковых инфекций нами были получены данные, которые, как нам представляется, отражают не только нозологическую структуру пневмококковых инфекций, но и характеризуют возможности рутинных методов диагностики пневмококковых инфекций. Чаще всего общепринятыми методами диагностировалась пневмококковая пневмония – в 176 (59,06%) случаях диагноз был выставлен по результатам исследования крови и мокроты, в 27 (9,06%) случаях исследовалась жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и кровь, исследование плевральной жидкости подтвердило диагноз пневмококковой инфекции в 21 случае (7,04%). Пневмококковая бактериемия диагностировалась рутинными методами диагностики реже: всего за период с 1998 по 2005 год было зарегистрировано 38 (12,75%) случаев пневмококковой бактериемии; при этом, во всех случаях данный диагноз выставлялся исключительно микробиологически. Кроме того, следует отметить наличие гиподиагностики бактериального менингита пневмококковой этиологии, так как за период с 1998 по 2005 год, при анализе отчетов микробиологических лабораторий, нам удалось выявить только 12 случаев (4,02%) диагностики *S. pneumoniae* из ликвора или при сочетании исследования ликвора и крови, тогда как по данным литературы пневмококковый менингит вызывает от 25% и выше всех бактериальных менингитов.

Известно, что развитие пневмококковой инфекции, как инфекции, вызванной фактически убиквитарным микроорганизмом, тесно связано не только с микробиологическими свойствами микроорганизма, но и со свойствами макроорганизма. При проведении дескриптивного исследования особенностей эпидемического процесса инвазивных пневмококковых инфекций мы исследовали динамику инфекционного процесса в различных возрастных группах. Таким образом, выявлено незначительное преобладание среди больных инвазивными пневмококковыми инфекциями мужчин (58,05%), при единственном увеличении женщин в возрастной группе от 25 до 29 лет (1,67% в общей структуре против 0,67% у мужчин) и в возрастной группе от 40 до 44 лет (женщины этого возраста составили 3,35% против 2,34% мужчин).

Во всех возрастных группах установлено достоверное преобладание мужчин, что вероятно, связано с большей их подверженности факторам риска, по сравнению с женщинами. Наиболее часто среди заболевших встречаются дети до 5 лет, а также лица в возрастных группах

40–44 года и старше 60 лет. Согласно данным, полученным в результате проведенного нами анализа, оказалось, что заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями обусловлена пневмококковыми пневмониями (коэффициент корреляции 0,996, $p = 0,00001$, $p < 0,05$). Кроме того, при анализе повозрастной структуры заболеваемости необходимо отметить значительный удельный вес бактериемий у детей в возрасте до 5 лет, детей школьного возраста (5–9, 10–14 лет), а также у молодых лиц в возрасте 20–24 лет. Кроме того, стоит отметить появление нетипичных форм локализации пневмококковой инфекции, которые устойчиво занимают значительное место в повозрастной структуре заболеваемости, начиная с 30 лет (33,3% в возрастной группе 30–34). Для оценки этих факторов, исходя из доступных нам в анамнезе больных данных, мы посчитали необходимым выделить основные факторы риска, которые могут привести к манифестации инфекционного процесса.

Чаще всего в анамнезах больных инвазивными пневмококковыми инфекциями встречаются указания на перенесенные в предыдущие 3 месяца различных форм ЛОР-патологии: ринит (92,61%), острый отит (82,21%), синусит (65,1%), тонзиллит (63,5%), что уже само по себе может являться формой неинвазивной пневмококковой инфекции.

Заключение. Таким образом, согласно проведенным нами дескриптивным исследованиям эпидемической ситуации по инвазивным пневмококковым инфекциям, мы можем утверждать, что данная патология занимает значительный удельный вес не только в структуре инфекционной заболеваемости, но и в общей структуре заболеваемости населения города и края, вызывая заболевания, курируемые различными медицинскими специальностями. Тем не менее, очевиден тот факт, что, играя столь важную роль в общей структуре заболеваемости, пневмококковая инфекция не регистрируется, хотя это и соответствует требованиям действующей на данный момент МКБ-10, в системе общего учета заболеваемости населения, что не позволяет обосновать надлежащие медико-профилактические и противоэпидемические мероприятия. Все это обуславливает необходимость разработки и совершенствования методов микробиологической диагностики инвазивной пневмококковой инфекции; внедрения более современных методов диагностики; разработки на их основе методов эпидемического надзора и внедрения противоэпидемических мероприятий против пневмококковой инфекции в рутинную практику медико-профилактических учреждений.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ



**В марте 2007 года исполняется 70 лет со дня рождения
и 42 года научно-педагогической деятельности
доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой тропической медицины
Санкт-Петербургской государственной медицинской
академии им. И.И. Мечникова
НЕЧАЕВА ВИТАЛИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА**

В.В. Нечаев родился 2 марта 1937 года в д. Горки Некоузского района Ярославской области в семье крестьянина. В 1951 году после окончания семилетней сельской школы приехал в Ленинград и поступил учиться в ремесленное училище № 77 при Балтийском заводе. В связи с болезнью в 1952 году был отчислен из училища и вынужден был сменить свою первую специальность токаря на специальность бухгалтера, которая в конечном итоге привела его в бухгалтерию Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт (ЛСГМИ) в октябре 1954 года. Работая бухгалтером, В.В. Нечаев окончил школу рабочей молодежи и в 1958 году поступил на 1 курс медико-профилактического факультета, продолжая работать в бухгалтерии, а затем после 3-го курса – медбратом в кардиологической клинике проф. А.А. Кедрова.

После окончания ЛСГМИ в 1964 году он обучался в спецординатуре по тематике болезней тропиков на кафедре эпидемиологии, а затем последовательно работал ассистентом и доцентом этой кафедры. Будучи ассистентом,

он в 1971 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную лабораторной диагностике вирусного гепатита. После защиты докторской диссертации в 1988 году, которая была посвящена эпидемиологии хронического гепатита В, он был избран заведующим организованной в ЛСГМИ первой в России кафедры тропической медицины и гигиены жарких стран для подготовки иностранных учащихся, которую возглавляет до настоящего времени. В 1990 году ему было присвоено ученое звание «профессор»..

Возглавив новую кафедру, он вместе с сотрудниками разработал оригинальную программу подготовки иностранных учащихся, акцентировав внимание в преподавании на эпидемиологическую и паразитологическую диагностику. Им созданы и изданы лекционный курс по эпидемиологии и тропической медицине для студентов 5 и 6 курсов, 27 учебно-методических пособий на русском и английском языках, рабочие тетради, используемые на практических занятиях.

Ученик профессоров В.А. Башенина и Л.И. Шляхтенко, он творчески развивал актуальное направление в гепатологии – эпидемиологию вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи, разработал концепцию эпидемиологии хронического гепатита В, механизма и путей его передачи.

С 1976 года научные интересы проф. В.В. Нечаева сосредоточились на изучении эпидемиологии неинфекционных заболеваний по экстремальным ситуациям в гг. Кириши, Ангарске, Новополоцке, Волгограде, а также по оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье населения Архангельской области. Работая под руководством проф. С.В. Алексеева, В.Г. Артамоновой, Г.В. Селюжицкого, совместно с проф. Л.И. Шляхтенко, Чередником А.Н., Н.С. Шляхецким, С.В. Нагорным, И.Н. Малеванным и другими сотрудниками ЛСГМИ, ему удалось представить доказательную базу и установить эпидемиологические связи между заболеваемостью бронхиальной астмой и белково-витаминным концентратом – продуктом биохимического производства. В результате многолетней работы были разработан ряд методических рекомендаций по ограничению действия белково-витаминной пыли на организм людей. Методические разработки легли в основу дальнейшего изучения эколого-зависимых заболеваний, а также способствовали совершенствованию учебного процесса.

В последние годы научные интересы кафедры сосредоточены на изучении эпидемиологии социально-значимых микст-инфекций, в том числе туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. Им разработаны основы эпидемиологического изучения микст-патологии.

В.В. Нечаев – автор и соавтор 6 монографий, многих методических рекомендаций, более 350 научных работ. Под его руководством

выполнено и защищено 28 кандидатских диссертаций по эпидемиологии вирусных гепатитов, лихорадки денге, Японского энцефалита, шистосомозов и других инфекций. 14 специалистов – кандидатов медицинских наук работают во Вьетнаме, Йемене, Бурунди, Нигерии, Конго, Мадагаскаре, в Великобритании..

Свою педагогическую и научную деятельность В.В. Нечаев в течение 16 лет сочетал с работой студенческих строительных отрядов, возглавляя медицинскую службу районного, областного звена в Казахстане, Ленинградского объединенного отряда. В течение ряда лет он возглавлял противоэпидемическую бригаду (ПСЭБ) в Ленинградской и Астраханской областях, осуществляя санитарно-эпидемиологический надзор за студенческими сельскохозяйственными отрядами и проводя в них профилактические и противоэпидемические мероприятия. Проф. В.В. Нечаев активно сотрудничает с учреждениями санитарно-эпидемиологической службы Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других территорий России.

Профессор Нечаев В.В. является членом проблемной комиссии по преподаванию эпидемиологии в вузах Российской Федерации, членом диссертационного совета СПбГМА им. И.И. Мечникова. Он пользуется большим авторитетом и уважением среди сотрудников академии, медицинской общественности Санкт-Петербурга и России.

Администрация и сотрудники Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, редакция журнала «Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова» сердечно поздравляют Виталия Владимировича Нечаева с Юбилеем, желают крепкого здоровья, успехов в научно-педагогической и научной деятельности на благо Родины, долгих лет жизни.

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 быть подписана всеми авторами, иметь визу научного руководителя «в печать» на первой странице, заверенную круглой печатью учреждения, с кратким резюме на русском и английском (Summary) языках. Краткое резюме не более 400 знаков, с указанием названия статьи, инициалов и фамилий авторов помещается в конце статьи на отдельной странице в том же файле.

2. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена данная работа, экспертным заключением, а также регистрационной картой публикации, оформленной по прилагаемому образцу. 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. 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.

4. 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). Страницы должны быть пронумерованы в верхнем правом углу.

5. 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, полутонный 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.

6. В структуру статьи должны входить с абзаца: цель, задачи, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы (выделить разряженным шрифтом – интервал 4 пт). 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 десятые 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.

7. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистические

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 или прописными буквами. Каждая таблица вставляется в текст сразу после абзаца с первой ссылкой на нее.

8. 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). Следует обращать внимание на правильность пунктуации.

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 (один экземпляр) 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, общий отдел – для Редакции журнала «Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова».

Факс: (812) 740–15–24, Эл. почта: technik@westcall.net только для переписки с редакцией после получения уведомления о вручении, рецензии или редакторских правок статьи.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПУБЛИКАЦИИ № _____

Дата поступления _____

Фамилия, инициалы всех авторов статьи				Название статьи полное		
В статье количество				Выходные данные		
страниц	таблиц	рисунков	лит. источников	год	№	стр.
Опись вложения	Отметка о вложении	ЗАЯВЛЕНИЕ Прошу выслать журнал с опубликован- ной статьей наложенным платежом по адресу:			Контактные телефоны и электронная почта	
Направление	1 э		Индекс		Код города	
Акт экспертизы	1 э		Город		Тел. рабочий	
Статья	1 э		Проспект (улица)		Тел. домашний	
Резюме	1 э		№ дома		Тел. мобильный	
Summary	1 э		№ корпуса		Имя	
Рег. карта публ.	1 э		№ квартиры		Отчество	
Дискета	1 э		Дата		Факс	
Файл-карман	1 э		Подпись		E-mail	

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПУБЛИКАЦИИ № _____

Дата поступления _____

Фамилия, инициалы всех авторов статьи				Название статьи полное		
В статье количество				Выходные данные		
страниц	таблиц	рисунков	лит. источников	год	№	стр.
Опись вложения	Отметка о вложении	ЗАЯВЛЕНИЕ Прошу выслать журнал с опубликован- ной статьей наложенным платежом по адресу:			Контактные телефоны и электронная почта	
Направление	1 э		Индекс		Код города	
Акт экспертизы	1 э		Город		Тел. рабочий	
Статья	1 э		Проспект (улица)		Тел. домашний	
Резюме	1 э		№ дома		Тел. мобильный	
Summary	1 э		№ корпуса		Имя	
Рег. карта публ.	1 э		№ квартиры		Отчество	
Дискета	1 э		Дата		Факс	
Файл-карман	1 э		Подпись		E-mail	