

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 2

2006

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор – А.В. Завьялов, член-корр. РАМН
Зам. главного редактора – В.А. Лазаренко, профессор
Ответственный секретарь – И.И. Бобынцев, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.А. Должиков, профессор
С.В. Иванов, профессор
П.В. Калущкий, профессор
В.П. Михин, профессор
Е.Н. Пашин, доцент
В.В. Плотников, профессор
М.В. Покровский, профессор
Н.Г. Филиппенко, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.Б. Белоусов, член-корр. РАМН (Москва)
А.А. Воробьев, академик РАМН (Москва)
И.В. Гайворонский, профессор (Санкт-Петербург)
В.С. Гасилин, академик РАМН (Москва)
В.К. Гостищев, академик РАМН (Москва)
И.И. Долгушин, член-корр. РАМН (Челябинск)
В.Г. Кукес, академик РАМН (Москва)
А.И. Лазарев, профессор (Курск)
Г.З. Пискунов, член-корр. РАМН (Москва)
Г.В. Порядин, член-корр. РАМН (Москва)
Ю.К. Скрипкин, академик РАМН (Москва)
К.В. Судаков, академик РАМН (Москва)

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и
средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации:
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

Подписной индекс 60013 в каталоге
"Почта России"

Подписано в печать 20.05.2006 г.
Тираж 1000 экз.

Адрес редакции:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала
"Курский научно-практический вестник "Человек и
его здоровье".
Тел. (07122)2-12-26.
Факс (0712)56-73-99.
e-mail: bobig@mail.ru
www.kurskvestn.narod.ru

© Редколлегия Курского научно-практического
вестника "Человек и его здоровье"
(составитель), 2006 г.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

Лазарева Г.А., Муляр А.Г., Бровкина И.Л.

Иммунометаболические и актопротекторные эффекты активаторов биологического окисления при гемической гипоксии.....5

Лазарева Г.А., Муляр А.Г., Бровкина И.Л.

Эссенциале как модулятор протекторного действия регуляторов энергетического обмена при гемической гипоксии.....12

Корнеев М.Л., Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Лыкина Е.В.

Штаммовая общность пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта биологической модели.....18

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ивушкина Л.В., Митрохин С.Д., Миронов А.Ю., Мороз А.М.

Патогены нижних дыхательных путей у больных туберкулёзом лёгких.....25

Вишневский В.И., Демьяненко О.В.

Влияние кардиостатина на эффективность антиагрегантной терапии Тромбо АСС 100 у больных стабильной стенокардией.....34

Зайцева Л.Ю., Калуцкий П.В.

Региональные особенности иммунного статуса у детей раннего возраста на территории Курской области.....43

Иванов И.С., Окунев О.А., Яковлева М.В., Нестеренко С.Н.

Тактика лечения больных с аллогерниопластикой в послеоперационном периоде.....48

Михеев И.Н.

Компрессионный стеноз чревного ствола: причины развития, клиническая картина, результаты хирургического лечения, практические рекомендации.....52

Познякова А.В., Швец Д.А., Вишневский В.И., Барсуков В.С.

Некоторые особенности центральной гемодинамики и сократительной активности левого желудочка сердца при первичной артериальной гипотензии.....56

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Иванов А.В.

Опыт применения в медико-биологических исследованиях алгоритма самоорганизующихся карт Кохонена для поиска скрытых закономерностей в массивах данных.....63

EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE

Lazareva G.A., Mulyar A.G., Brovkina I.L.

Immunometabolic and actoprotective effects of activators of biological oxidation in hemic hypoxia.....5

Lazareva G.A., Mulyar A.G., Brovkina I.L.

Essentiale as a grid of the protective action of the energy exchange regulators in hemic hypoxia.....12

Korneev M.L., Vorobjev A.A., Mironov A.Yu., Lykina E. V.

Strain identity of the parietal mucin of the gastrointestinal tract biological model.....18

CLINICAL MEDICINE

Ivushkina L.V., Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu., Moroz A.M.

The pathogens of the low respiratory tracts in patients with lung tuberculosis.....25

Vishnevsky V.I., Demjanenko O.V.

Cardiostatin influence on efficiency of antiplatelet therapy Trombo ACC 100 in patients with the stable angina.....34

Zaytseva L.Yu., Kalutsky P.V.

Territorial peculiarities of immune state in early age children living in Kursk region.....43

Ivanov I.S., Okunev O.A., Yakovleva M.V., Nesterenko S.N.

The treatment planning for patients with alloplasty in the postoperative period.....48

Mikheev I.N.

Compressive stenosis of the celiac trunk: causes, clinical picture, surgical treatment results, practical recommendations.....52

Poznyakova A.V., Shvetz D.A., Vishnevsky V.I., Barsukov V.S.

Some features of systemic hemodynamics and contractile activity of the left ventricle in primary arterial hypotension.....56

TECHNICAL CONTRIBUTIONS

Ivanov A.V.

Using the self-organizing Kohonen's maps algorithm for data determining in medical research.....63

Попов В.Е.

Повышение качества медицинского образования через критериально-ориентированную оценку знаний студентов70

Попов В.Е.

Позитивные аспекты блочной системы в додипломной подготовке дерматовенерологов.....73

ОБЗОР

Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В.

Фармакоэкономические принципы оптимизации лечения больных с артериальной гипертензией.....76

Popov V.E.

The criterial scaling of the students' knowledge increases the level of the doctors' qualification.....70

Popov V.E.

The positive aspects of the block-system for undergraduate education of dermatovenerologists.....73

REVIEW

Philippenko N.G., Povetkin S.V.

Pharmacoeconomic principles of optimizing the treatment of patients with arterial hypertension.....76

УДК 615.37:[616.94:616.152.21

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АКТОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Лазарева Г.А., *Муляр А.Г., Бровкина И.Л.

Кафедра акушерства и гинекологии факультета постдипломного образования
Курского государственного медицинского университета;
*кафедра фармакологии
Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва

Целью работы было изучение влияния мексидола, кудесана, гипоксена и эссенциале на функции иммунной системы, печени и мышечной ткани при нитритной интоксикации. Исследования выполнены на крысах Вистар, отравленных натрием нитритом. Введение отравленным животным мексидола, кудесана или гипоксена не оказывало влияния на показатели, характеризующие функциональную активность иммуноцитов, гепатоцитов и миоцитов. Мексидол в сочетании с кудесаном уменьшал выраженность снижения показателей, характеризующих ФМА лейкоцитов и развитие ГИО. Мексидол с гипоксеном повышал физическую работоспособность. Оба сочетания препаратов повышали скорость биотрансформации лекарственного соединения в печени. Введение отравленным натрием нитритом животным эссенциале с мексидолом нормализовало величины показателей метаболических функций печени, эссенциале в сочетании с кудесаном нормализовал большинство показателей иммунологических функций, а совместное применение эссенциале с гипоксеном восстанавливало сниженную ядом физическую работоспособность.

Ключевые слова: протекторные эффекты, активаторы окисления, гемическая гипоксия.

IMMUNOMETABOLIC AND ACTOPROTECTIVE EFFECTS OF ACTIVATORS OF BIOLOGICAL OXIDATION IN HEMIC HYPOXIA

Lazareva G.A., Mulyar A.G., Brovkina I.L.

**Obstetrics & Gynecology Department of Postgraduate Faculty of the Kursk State Medical University;
Pharmacology Department of the Moscow State Medico-Stomatological University**

The purpose of this study was to assess the influence of Mexidol, Cudesan, Hypoxen, and Essenciale on the functions of the immune system, liver and the muscular tissue in nitrite intoxication. The investigation was carried out in Wistar rats poisoned with sodium nitrite. The introduction of Mexidol, Cudesan or Hypoxen into the poisoned animals did not affect the indices, characterizing the functional activity of immunocytes, hepatocytes and myocytes. Mexidol in combination with Cudesan reduced the intensity in fall of indices characterizing the functional metabolic activity of leucocytes and the development of humoral immune response. Mexidol with Hypoxen raised the physical capacity for work. Both combinations of the medications increased the rate of biotransformation of the drug compound in the liver. The introduction of Essenciale with Mexidol into the animals poisoned with sodium nitrite normalized the values of indices in the metabolic functions of the liver, Essenciale in combination with Cudesan normalized the majority of indices of the immune functions and the combined use of Essenciale with Hypoxen recovered the physical capacity for work that had been decreased by the poison.

Key words: protected action, activators oxidation, hemical hypoxia.

Общим следствием поступления в организм токсических ксенобиотиков является нарушение окислительно-энергетического гомеостаза и обусловленное этим угнетение физиологических функций [12].

Нитритная интоксикация характеризуется возникновением гипоксии, являющейся одним из универсальных регуляторов энергетических процессов и вместе с тем важной причиной нарушения метаболизма клеток [20, 23, 24]. В условиях недостаточности кислорода

как акцептора электронов усиливается генерация свободных радикалов. Образование значительных количеств активных метаболитов кислорода возникает вследствие утечки электронов из окислительной цепи митохондрий на уровне флавопротеидов и коэнзима Q [21]. Следствием этого становится повреждение мембранного аппарата клеток иммунной системы, печени и мышц [11].

Учитывая изложенное, большой интерес представляет изучение возможности коррек-

ции иммунометаболических процессов и физической работоспособности при нитритной интоксикации путем применения лекарственных препаратов, активирующих работу окислительной цепи митохондрий клеток – мексидола, кудесана и гипоксена [5, 13, 14].

Целью работы было изучение влияния мексидола, кудесана и гипоксена и эссенциале на функции иммунной системы, печени и мышечной ткани при нитритной интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах Вистар, массой 160-180 г. Животным подкожно однократно вводили 70 мг/кг натрия нитрита [17].

В крови животных определяли количество эритроцитов и гемоглобина [10]. Эритроциты выделяли по Beutler [22] и устанавливали в них концентрацию 2,3-бисфосфо-глицерата и аденозинтрифосфата (БФГ и АТФ) [4], активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР) [7], содержание ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [1]. Эритроциты фракционировали в градиенте плотности сахарозы [6]. Получали фракции легких ($d < 1,079$) и тяжелых ($d > 1,117$) клеток. Иммуномодулирующую активность эритроцитов определяли путем введения их (внутрибрюшинно, трехкратно с интервалом 12 ч в дозе 10^7 клеток/кг) intactным крысам. Для оценки неспецифической резистентности устанавливали фагоцитарно-метаболическую активность (ФМА) полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) по фагоцитарному показателю (ФП) и фагоцитарному индексу (ФИ) [9], показателям спонтанного и индуцированного зимозинотеста НСТ-теста [19], активности НАДФН-оксидазы [16]. Оценка иммунологической реактивности основывалась на показателях гуморального иммунного ответа (ГИО) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Через 5 суток после введения яда животных однократно, внутрибрюшинно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 10^8 клеток/кг. Спустя 4 суток в стопу правой голени вводили разрешающую дозу ЭБ (10^6 клеток), в стопу левой голени – изотонический раствор NaCl.

Через 24 ч после введения разрешающей дозы животных умерщвляли. Определяли количество антителообразующих клеток (АОК) [8] в селезенке и разницу массы регионарного и контрлатерального лимфатических узлов (РМЛ) [18].

Маркерами метаболического состояния гепатоцитов служили активность аланин- и аспаргиатаминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрация общего билирубина (ОБ) в плазме и скорость биотрансформации тиопентала натрия [15]. Физическая работоспособность характеризовалась продолжительностью плавания животных с грузом 3,5-4% массы тела в воде при температуре $30 \pm 1^\circ\text{C}$ [2], концентрацией глюкозы и лактата в плазме крови, содержанием гликогена в печени и мышцах [3].

Животным вводили мексидол (ООО МЦ "Элара", Владимир), кудесан (ЗАО "Аквитон", Москва), гипоксен (ЗАО "Олефин", Москва) и эссенциале (Rhon-Poulens-Rorer). При раздельном применении разовая доза мексидола равнялась 1 мг/кг, кудесана – 0,5 мл (15 мг/кг КоQ и 2,25 мг/кг витамина E), гипоксена 25 мг/кг, эссенциале – 10 мг/кг. В случае совместного применения двух препаратов животные получали 0,5 указанной дозы. Препараты вводили по единой схеме – 5-кратно с интервалом 24 ч, начиная со дня прогревания. Животных умерщвляли через 5 суток после введения натрия нитрита.

Результаты экспериментов подвергали статистической обработке путем вычисления средних величин, стандартных ошибок и оценки их различий по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эритроцитах отравленных крыс снижалась концентрация БФГ и АТФ, активность СОД и ГП, повышалось содержание АГП и МДА. Легкие эритроциты отравленных крыс при аллогенном переносе вызывали иммуносупрессирующий эффект. В плазме крови повышалась активность АЛТ, АСТ и ЩФ, снижалась концентрация глюкозы и увеличивалось содержание лактата. В печени и мышцах снижалось содержание гликогена. У отравленных животных увеличивалось время нар-

котического сна после введения тиопентала натрия, уменьшалось время плавания. Введение натрия нитрита подавляло ФМА лейкоцитов, угнетало развитие ГИО и ГЗТ, индуцированных ЭБ.

Введение каждого из исследованных препаратов по отдельности не оказывало существенного влияния на величины определявшихся параметров. Мексидол в сочетании с кудесаном уменьшал выраженность снижения показателей, характеризующих ФМА лейкоцитов и развитие ГИО, или нормализовал их величины. На развитие ГЗТ сочетание указанных препаратов не оказывало существенного влияния (табл. 1). Мексидол, введенный с гипоксеном, повышал концен-

трацию глюкозы и снижал концентрацию лактата в крови, увеличивал содержание гликогена в печени и мышцах, повышал возможность отравленных крыс выполнять физическую нагрузку (табл. 2). Оба парных сочетания препаратов снижали активность АЛТ, АСТ и ЩФ, повышали концентрацию ОБ, а также сокращали время наркотического сна (табл. 3). Таким образом, иммунологические функции эффективно корректируются сочетанным применением мексидола с кудесаном, работа мышц - введением мексидола с гипоксеном, а метаболическая активность гепатоцитов - применением обоих сочетаний препаратов.

Таблица 1

Иммуномодулирующие действие мексидола, кудесана и эссенциале при нитритной интоксикации

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение натрия нитрита, мексидола и кудесана	Введение натрия нитрита, эссенциале и кудесана
	1	2	3	4
ИАФ, ед	64,3±6,2	38,5±4,1 ^{*1}	59,5±6,1 ^{*2}	69,7±7,2 ^{*2}
ОРН, ед	17,8±1,6	9,2±0,8 ^{*1}	16,9±1,7 ^{*2}	19,0±1,8 ^{*2}
НАДФН-оксидаза, пкмоль/мин	1,31±0,25	0,52±0,08 ^{*1}	0,64±0,13 ^{*1,2}	1,15±0,16 ^{*2}
АОК, 10 ³ тыс./селезенка	26,2±2,9	10,3±1,5 ^{*1}	22,8±2,7 ^{*2}	23,8±2,7 ^{*2}
РМЛ, мг	4,6±0,4	2,6±0,2 ^{*1}	2,9±0,3 ^{*1}	4,2±0,4 ^{*2}

Примечание: ИАФ – индекс активности фагоцитов (ФП×ФИ); ОРН – окислительный резерв нейтрофилов (НСТ-индуц. – НСТ-спонт.).

Таблица 2

Актопротекторное действие мексидола, гипоксена и эссенциале при нитритной интоксикации

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение натрия нитрита, мексидола и гипоксена	Введение натрия нитрита, эссенциале и гипоксена
	1	2	3	4
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2±0,3	3,9±0,2 ^{*1}	4,8±0,3 ^{*2}	4,8±0,4 ^{*2}
Лактат крови, ммоль/л	1,7±0,2	2,5±0,3 ^{*1}	1,9±0,2 ^{*2}	2,0±0,3 ^{*2}
Гликоген печени, мг/г	215,7±17,2	152,8±13,4 ^{*1}	194,6±15,3 ^{*1,2}	188,2±15,0 ^{*1,2}
Гликоген мышц мг/г	24,0±1,7	15,2±1,2 ^{*1}	22,8±1,6 ^{*2}	19,3±1,5 ^{*1,2}
Время плавания, мин	82±1,3	4,0±0,7 ^{*1}	7,1±1,2 ^{*1,2}	7,8±1,2 ^{*2}

Гепатопротекторное действие мексидола, кудесана, гипоксена и эссенциале

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение натрия нитрита, мексидола и кудесана	Введение натрия нитрита, мексидола и гипоксена	Введение натрия нитрита, мексидола и эссенциале
	1	2	3	4	5
АЛТ, моль/(ч*л)	0,8±0,2	5,6±0,9 ^{*1}	2,1±0,7 ^{*1,2}	2,7±0,8 ^{*1,2}	1,0±0,3 ^{*2-4}
АСТ моль/(ч*л)	0,4±0,1	2,3±0,5 ^{*1}	1,4±0,3 ^{*1,2}	1,2±0,3 ^{*2,3}	0,5±0,1 ^{*2-4}
ЩФ, моль/(ч*л)	7,5±1,4	17,0±2,5 ^{*1}	11,7±2,0 ^{*1,2}	8,0±1,6 ^{*2,3}	9,1±1,7 ^{*2-4}
ОБ мкмоль/л	8,7±0,9	12,5±1,4 ^{*1}	9,3±0,8 ^{*2}	9,1±0,8 ^{*2}	9,8±1,2 ^{*1,2}
ВНС, сек	826±54	1406±77 ^{*1}	1054±68 ^{*1,2}	974±58 ^{*1,2}	874±56 ^{*2-4}

Примечание: ВНС – время наркотического сна после введения тиопентала натрия.

Во всех трех парных сочетаниях препараты повышали активность антиоксидантных ферментов и снижали содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах (табл. 4), но не влияли на концентрацию в них макроэргических соединений. Совместное введение препаратов не уменьшало выраженность иммуносупрессирующих свойств отравленных крыс.

Обращает на себя внимание тот факт, что мексидол в сочетании с кудесаном не влиял на иммуносупрессирующие свойства эритроцитов, но повышал ФМА лейкоцитов и иммунологическую реактивность в отношении ксеногенных эритроцитов. Вероятно, совместное применение мексидола с кудесаном повышало резистентность иммуноцитов к действию эритроцитов, приобретающих после введения натрия нитрита иммуносупрессирующие свойства.

Эффективность действия активаторов биологического окисления в значительной степени определяется состоянием мембран митохондрий. Структура последних при нитритной интоксикации существенно повреждается. Можно было ожидать, что коррекция этих повреждений повысит эффективность действия изученных препаратов. Универсальными стабилизаторами клеточных мембран являются полиненасыщенные фосфолипиды. Учитывая это, изучено влияние эссенциале на протективные эффекты, вызываемые мексидолом, кудесаном и гипоксеном в отношении метаболических процессов в пече-

ни, иммунологических функций и физической работоспособности.

Установлено, что введение отравленным крысам эссенциале с кудесаном нормализовало величины показателей ФМА ПЯЛ и иммунологической реактивности (табл. 1). Совместное применение эссенциале с гипоксеном восстанавливало сниженную нитритной интоксикацией физическую работоспособность (табл. 2). Эссенциале с мексидолом нормализовали большинство показателей метаболических функций печени (табл. 3). Каждое из парных сочетаний уменьшало выраженность изменений некоторых показателей других функций, однако избирательность влияния эссенциале на действие мексидола, кудесана и гипоксена была очевидной.

Эссенциале в сочетании с мексидолом повышал активность антиоксидантных ферментов и снижал содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах. Совместное применение эссенциале с кудесаном или гипоксеном наряду с антиоксидантным эффектом повышали в эритроцитах концентрацию макроэргических соединений (табл. 4). Эссенциале с мексидолом предотвращали появление в крови отравленных крыс легких эритроцитов, обладавших иммуносупрессирующими свойствами, а эссенциале с кудесаном, помимо указанного эффекта, индуцировали появление у тяжелых эритроцитов отравленных крыс иммуностимулирующей активности. Введение эссенциале с гипоксеном не оказывало влияния на

Влияние мексидола, кудесана и гипоксена на окислительно-энергетический потенциал эритроцитов при нитритной интоксикации

Условия опыта	СОД, ЕД/мл	ГР, мкмоль/л	АГП, $\Delta D_{233}/\text{мл}$	МДА, моль/мл	БФГ, мкмоль/мл	АТФ, мкмоль/мл
1. Контроль (без введения яда и препаратов)	54,7±4,0	112,9±12,2	1,4±0,2	33,7±3,9	5,3±0,6	1,7±0,2
2. Введение натрия нитрита	40,8±3,7 ^{*1}	109,4±10,5	3,1±0,7 ^{*1}	48,2±4,7 ^{*1}	3,2±0,3 ^{*1}	0,8±0,1 ^{*1}
3. Введение натрия нитрита, мексидола и кудесана	51,7±4,1 ^{*2}	114,7±13,5	1,8±0,3 ^{*2}	35,4±4,2 ^{*2}	3,0±0,3 ^{*1}	0,6±0,1 ^{*1}
4. Введение натрия нитрита, мексидола и гипоксена	46,8±4,3 ^{*1,2}	117,1±11,4	1,5±0,2 ^{*2}	35,0±3,8 ^{*2}	3,4±0,3 ^{*1}	0,8±0,1 ^{*1}
5. Введение натрия нитрита, кудесана и гипоксена	49,8±4,5 ^{*2}	106,0±10,8	1,7±0,3 ^{*2}	36,9±4,0 ^{*2}	3,1±0,3 ^{*1}	0,7±0,1 ^{*1}
6. Введение натрия нитрита, эссенциале и мексидола	48,3±3,8 ^{*1,2}	115,0±13,7	1,8±0,3 ^{*2}	39,5±4,2 ^{*2}	3,6±0,3 ^{*1,3}	0,9±0,2 ^{*1,3}
7. Введение натрия нитрита, эссенциале и кудесана	52,4±3,9 ^{*2}	106,7±11,4	1,6±0,2 ^{*2}	37,2±4,0 ^{*2}	4,9±0,5 ^{*2,6}	1,4±0,2 ^{*2,6}
8. Введение натрия нитрита, эссенциале и гипоксена	51,8±4,1 ^{*2}	110,5±12,4	1,6±0,3 ^{*2}	35,8±4,1 ^{*2}	4,7±0,6 ^{*2,6}	1,6±0,2 ^{*2,6}

иммунологическую активность легких и тяжелых эритроцитов (рис. 1). Сопоставление особенностей сочетанного влияния эссенциале другими препаратами на метаболическое состояние эритроцитов и их иммунологическую активность позволяет считать, что нормализация окислительно-энергетического потенциала эритроцитов является необходимым условием отмены иммуносупрессирующих свойств у легких и появления иммуностимулирующей активности у тяжелых клеток.

Результаты проведенных исследований показывают, что эссенциале оказывает селективное влияние на протективную активность мексидола, кудесана и гипоксена в отноше-

нии функций гепатоцитов, иммуноцитов и миоцитов при нитритной интоксикации. Они свидетельствуют о важной роли эритроцитов в регуляции иммунологических функций. Не исключено, что модифицированные под влиянием эссенциале и стимуляторов биологического окисления эритроциты оказывают протективное действие в отношении гепатоцитов и миоцитов.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Поступление в организм натрия нитрита снижало окислительно-энергетический потенциал эритроцитов, индуцировало появление у легких эритроцитов иммуносупрес-

сирующих свойств. Введение натрия нитрита угнетало иммунологические функции, нарушало метаболические процессы в печени, снижало физическую работоспособность.

2. Введение отравленным животным мексидола, кудесана или гипоксена не оказывало влияния на показатели, характеризующие функциональную активность иммуноцитов, гепатоцитов и миоцитов. Мексидол в сочетании с кудесаном уменьшал выраженность снижения показателей, характеризующих ФМА лейкоцитов и развитие ГИО. Мексидол с гипоксеном повышал физическую работоспособность. Оба сочетания препаратов повышали скорость биотрансформации лекарственного соединения в печени.

3. Парные сочетания мексидола, кудесана и гипоксена повышали антиоксидантный потенциал эритроцитов, не влияли на количество в этих клетках макроэргических соединений, не уменьшали выраженность иммуносупрессирующих свойств эритроцитов отравленных крыс.

4. Введение отравленным натрия нитритом животным эссенциале с мексидолом нормализовало величины показателей метаболических функций печени, эссенциале в сочетании с кудесаном нормализовал большинство показателей иммунологических функций, а совместное применение эссенциале с гипоксеном восстанавливало сниженную ядом физическую работоспособность.

5. Эссенциале в сочетании с мексидолом повышали антиоксидантный потенциал эритроцитов, а совместное применение эссенциале с кудесаном или гипоксеном вызывало антиоксидантный эффект и повышало содержание в эритроцитах макроэргических соединений.

6. Эссенциале с мексидолом предотвращали появление в крови отравленных животных легких эритроцитов, обладающих иммуносупрессирующими свойствами, а эссенциале с кудесаном, помимо указанного эффекта, индуцировали появление у тяжелых эритроцитов отравленных животных иммуностимулирующей активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенисевич В.И., Идельсон Л.И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиа-фава-Микели // *Вопр. мед. химии.* - 1973. - Т. 19, № 6 - С. 596-599.
2. *Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др.* Фармакологическая коррекция утомления. - М.: Медицина, 1984. - 142 с.
3. *Вилкова В.А.* Методы биохимических исследований. - Л., 1982. - С. 238-241.
4. *Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В.* Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах // *Лаб. дело.* - 1980. - № 7. - С. 424-426.
5. *Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М.* Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени // *Эксперим. и клинич. фармакология.* - 2003. - Т. 66, № 3. - С. 56-58.
6. *Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А.* Белки клеточных мембран и сосудистые дистонии у человека. - Курск, 2004. - 278 с.
7. *Макаренко Е.В.* Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени // *Лаб. дело.* - 1988. - № 11. - С. 48-50.
8. *Мальберг Ю.Ю., Зигль Э.* // *Иммунологические методы* (под ред. Г. Фримель). - М.: Медицина, 1987. - С. 57-72.
9. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // *Лаб. дело.* - 1991. - № 2. - С. 19-20.
10. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике - М.: Медицина, 1987. - 152 с.
11. *Метаболическая иммуномодуляция* / Под ред. Л.Г. Прокопенко, А.И. Конопли. - Курск: КГМУ, 2000. - 308 с.
12. *Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция)* / Под ред. Л.Г. Прокопенко, А.И. Лазарева, А.И. Конопли. - Курск: КГМУ, 2003. - 336 с.
13. *Оковитый С.В., Смирнов А.В.* Антигипоксанты // *Эксперим. и клинич. фармакология.* - 2001. - Т. 64, № 3. - С. 76-80.
14. *Парастаев С.А., Поляев Б.А.* Применение препарата "Гипоксен" в спортивной и реабилитационной медицине. Методические рекомендации. - М., 2003 - 16 с.
15. *Пентюк А.А., Богданов Н.Б., Луцюк Н.Б. и др.* Сравнительная оценка действия различных препаратов витамина К на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков // *Вопр. питания.* - 1994. - № 1-2. - С. 21-23.
16. *Рыбников В.Н., Бровкина И.Л., Утешев Б.С.* Влияние лизоцима на функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов в условиях острой крово-

- потери // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2004. - Т. 67, № 2. - С. 45-48.
17. Федорчук А.С., Гоженко И.Г., Роговый Ю.Е. Защитное воздействие α -токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1998. - № 4. - С. 35-38.
18. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. - М., 1993.
19. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. - 1989. - № 1. - С. 30-30.
20. Bateman R.M. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2001. - V. 280, № 6. - P. 2848-2856.
21. Beppi M., Watanabe J., Jokota A. // Biol. Pharm. Bull. - 2001. - V. 24, № 5. - P. 575-578.
22. Beutler B., Milsark J., Cermal A. Cachectic tumor necrosis factor: production, distribution and metabolic fate in vivo // J. Immunol. - 1985. - V. 138. - P. 3972-3977.
23. Bratosin D., Maurler J., Tissler J. // Biochimie-1989. - V. 80, № 2. - P. 173-195.
24. Zavadnic I., Lapshina E., Rekawiecka K. // Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - V. 1421, № 2. - P. 306-316.

ЭССЕНЦИАЛЕ КАК МОДУЛЯТОР ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Лазарева Г.А., *Муляр А.Г., Бровкина И.Л.

**Кафедра акушерства и гинекологии факультета постдипломного образования
Курского государственного медицинского университета;
кафедра фармакологии
Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва**

Целью работы было изучение иммуно-, гепато- и актопротекторного действия милдроната и влияние на него рибоксина, элькара и эссенциале у крыс Вистар, получавших инъекции натрия нитрита. Определяли показатели, характеризующие неспецифическую резистентность, иммунологическую реактивность, состояние мембран и обезвреживающую функцию гепатоцитов, а также физическую работоспособность.

Введение милдроната повышало (но не нормализовало) сниженную натрия нитритом функциональную активность иммуноцитов, гепатоцитов и миоцитов. Милдронат в сочетании с рибоксином нормализовал ФМА ПЯЛ, развитие ГИО и ГЗТ, способность отравленных крыс выполнять ФНСИ. Милдронат с элькаром нормализовали выполнение отравленными животными ФНСИ и ФНВИ. Милдронат, введенный с эссенциале, нормализовал иммунологические функции, метаболические процессы в печени и физическую работоспособность крыс, отравленных натрия нитритом. Милдронат в сочетании с рибоксином или эссенциале уменьшал выраженность нарушения окислительного потенциала эритроцитов отравленных крыс и предотвращал появление у них иммуносупрессирующих свойств.

Ключевые слова: протекторное действие, регуляторы энергетического обмена, гемическая гипоксия.

ESSENTIALE AS A GRID OF THE PROTECTIVE ACTION OF THE ENERGY EXCHANGE REGULATORS IN HEMIC HYPOXIA

Lazareva G.A., Mulyar A.G., Brovkina I.L.

**Obstetrics & Gynecology Department of Postgraduate Faculty of the Kursk State Medical University;
Pharmacology Department of the Moscow State Medico-Stomatological University**

The aim of the work was to study the immuno-, hepato- and actoprotective actions of Mildronat and the influence of Riboxin, Elkar and Essentiale on it in Wistar rats which have been getting sodium nitrite injections. The indices that characterize a nonspecific resistance, immune reactivity, membrane condition, neutralizing function of hepatocytes and physical efficiency have been determined.

Introduction of Mildronat raised (but didn't normalize) the functional activity of immunocytes, hepatocytes and myocytes reduced by sodium nitrite. Mildronat together with Riboxin normalized the FMA of PNL, the development of the HIA and HST, and the capacity of the poisoned rats to fulfill the PhWSI. Mildronat with Elkar normalized the fulfillment of the PhWSI and PhWHI. Mildronat being introduced together with Essentiale normalized the immunologic functions, metabolic processes in the liver and the physical efficiency of the rats poisoned by sodium nitrite. Mildronat together with Riboxin or Essentiale reduced the expressiveness of the disturbance of the erythrocytes' oxidation potential in the poisoned rats and prevented the appearance immunosuppressant qualities.

Key words: protected action, energy exchange regulators, oxidation activators, hemical hypoxia.

Проникновение в организм различных по цитотоксичности ксенобиотиков приводит к нарушению окислительного и энергетического гомеостаза и обусловленному этим угнетению неспецифической резистентности, иммунологической реактивности и физиологической работоспособности [12]. Для коррекции физиологических функций применяют лекарственные препараты, объединенные в группу регуляторов энергетического обмена.

К ним относятся витамины – тиамин, рибофлавин, никотинамид, биотин и витаминоподобные соединения – L-карнитин, инозин, КоQ.

Для лечения гипоксических и ишемических состояний, снижения физического перенапряжения, повышения физической работоспособности и иммунологической реактивности применяют аналог γ -бутиробетаина, милдронат, угнетающий карнитинзависимый ме-

таболизм высокомолекулярных жирных кислот на фоне стимуляции альтернативных путей энергопродукции, в первую очередь гликолиза [17]. Глубокие нарушения метаболических процессов и физиологических функций возникает при поступлении в организм нитритов [19, 21]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о защитном действии милдроната, применяемого в сочетании с тиамином, рибоксином и эссенциале при нарушениях гемодинамики и алиментарных формах нарушения гомеостаза [1, 14]. Вопрос о протекторной активности милдроната при токсических поражениях остается невыясненным.

Целью работы было изучение иммуно-, гепато- и актопротекторного действия милдроната и влияния на него рибоксина, элькара и эссенциале при острой нитритной интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах Вистар, массой 160-180 г. Гемическую гипоксию вызывали подкожным введением 70 мг/кг натрия нитрита [15].

В крови животных определяли количество эритроцитов и гемоглобина [7]. В эритроцитах установили концентрацию 2,3-бисфосфоглицерата и аденозинтрифосфата (БФГ и АТФ) [4], активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР) [8], содержание ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [2]. Эритроциты, выделенные по Beutler et al. [20], фракционировали в градиенте плотности агарозы [6]. Получали легкую ($d < 1,079$) и тяжелую ($d > 1,117$) фракции клеток. Иммуномодулирующую активность эритроцитов устанавливали путем 3-кратного, с 12-часовым интервалом, внутрибрюшинного введения в дозе 10^8 клеток/кг аллогенным животным с последующей иммунизацией их эритроцитами барана (ЭБ). Для оценки неспецифической резистентности устанавливали фагоцитарно-метаболическую активность (ФМА) полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) по индексу активности фагоцитов (ИАФ) [10], окислительному резерву нейтрофилов (ОРН) [18], активности НАДФ Н-оксидазы [13]. Оценка

иммунологической реактивности основывалась на показателях гуморального иммунного ответа (ГИО) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Через 2 ч после введения натрия нитрита животных однократно, внутрибрюшинно иммунизировали ЭБ в дозе 10^8 клеток/кг. Спустя 4 суток в стопу правой голени вводили разрешающую дозу ЭБ- 10^6 клеток, в стопу левой голени – изотонический раствор NaCl, через 24 часа после введения разрешающей дозы животных умерщвляли. Определяли количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке [9] и разницу массы регионарных и коллатеральных лимфатических узлов (РМЛ) [16].

Маркерами метаболического состояния гепатоцитов служили активность аланин- и аспаргатаминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрация общего билирубина (ОБ) в плазме [7] и времени наркотического сна (ВНС) после введения тиопентала-натрия [11]. Физическая работоспособность характеризовалась числом животных, плававших с грузом 20% массы тела в течение 1 мин – физическая нагрузка субмаксимальной интенсивности (ФНСИ), и продолжительностью плавания животных с грузом 4,5-5% массы тела – физическая нагрузка высокой интенсивности (ФНВИ) в воде при температуре $30 \pm 1^{\circ}\text{C}$, концентрацией глюкозы и лактата в плазме крови [7], содержанием гликогена в печени и мышцах [3].

Животным вводили милдронат (Gridex) и эссенциале (Rhone-Poules-Rorer) внутривенно, рибоксин ("Вирион") и элькар ("Пикфарма") внутримышечно. Разовые дозы при отдельном введении равнялись соответственно 5 мг/кг, 5 мг/кг, 2 мг/кг и 2 мг/кг, в случае совместного введения двух препаратов животные получали 0,5 указанной дозы. Препараты вводили по единой схеме – 5-кратно с интервалом 12 ч, начиная со дня инъекции натрия нитрита. Животных умерщвляли через 5 суток после введения яда.

Результаты экспериментов подвергали статистической обработке путем вычисления средних величин, стандартных ошибок и оценки их различий по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия способности к ФНСИ оценивали с помощью точного метода Фишера [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение натрия нитрита существенно снижало содержание эритроцитов и гемоглобина в крови. В эритроцитах отравленных крыс снижалась концентрация БФГ и АТФ, активности СОД, повышалось содержание АГП и МДА. В крови отравленных крыс появлялись легкие эритроциты, обладающие иммуносупрессирующими свойствами. У отравленных крыс снижались показатели ИАФ и ОРН, активность НАДФН-оксидазы ПЯЛ. Натрия нитрит угнетал развитие ГИО и ГЗТ. У отравленных повышалась активность АЛТ, АСТ и ЩФ в плазме крови, снижалась скорость биотрансформации тиопентала натрия. После введения натрия нитрита в крови увеличивалась концентрация глюкозы, снижалась способность животных выполнять ФНСИ и ФНВИ.

Введение милдроната усиливало, но не нормализовало выраженность показателей,

характеризующих ФМА ПЯЛ, иммунологическую реактивность, состояние мембраны гепатоцитов и их обезвреживающую функцию, способность выполнять ФНСИ и ФНМИ. Рибоксин, элькар и эссенциале в выбранных дозах не оказывали существенного влияния на функции иммуноцитов, гепатоцитов и миоцитов.

В сочетании с рибоксином милдронат нормализовал ФМА ПЯЛ, развитие ГИО и ГЗТ, способность отравленных крыс выполнять ФНСИ, но не влиял на выполнение ФНВИ (табл. 1). Милдронат, введенный с элькаром, нормализовал выполнение как ФНСИ, так и ФНВИ (табл. 2). Совместное применение милдроната с эссенциале нормализовало большинство определявшихся показателей функциональной активности иммуноцитов, гепатоцитов и миоцитов (табл. 3). Кроме того, милдронат с эссенциале в отличие от других сочетаний повышали (но не нормализовали) содержание в крови эритроцитов и концентрацию гемоглобина.

Таблица 1

Влияние милдроната и рибоксина на иммунологические функции и физическую работоспособность при нитритной интоксикации

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение нитрита натрия, милдроната и рибоксина
	1	2	3
Иммунологические функции			
ИАФ, ед	64,3±6,2	38,7±4,1 ^{*1}	60,9±6,4 ^{*2}
ОРН, ед	17,8±1,6	8,6±0,9 ^{*1}	16,1±1,5 ^{*2}
НАДФН-оксидаза ПЯЛ пкмоль/мин*10 ³ клеток	1,31±0,25	0,54±0,11 ^{*1}	1,28±0,26 ^{*2}
АОК, тыс./селезенка	26,2±2,9	8,8±0,9 ^{*1}	24,4±2,8 ^{*2}
РМЛ, мг	4,6±0,4	2,4±0,2 ^{*1}	4,1±0,4 ^{*2}
Физическая работоспособность			
Глюкоза крови, моль/л	5,2±0,3	5,7±0,6	5,3±0,5
Лактат крови, моль/л	1,7±0,2	2,0±0,3	1,7±0,3
Гликоген печени, мг/г	215,7±17,2	153,8±13,7 ^{*1}	187,6±14,3 ^{*1,2}
Гликоген мышц, мг/г	24,0±1,7	12,4±1,3 ^{*1}	21,7±1,5 ^{*2}
Плавание с грузом 20%, число животных (ФНСИ)	32	18 ^{*1}	29 ^{*2}
Плавание с грузом 3,5-4%, мин (ФНВИ)	8,2±1,3	4,2±0,7 ^{*1}	4,8±0,9 ^{*1}

Примечание: ИАФ – произведение фагоцитарного числа на фагоцитарный индекс; ОРН – разность индуцированного зимозаном и спонтанного НСТ-тестов; ФНСИ – число плававших из 40 крыс.

Таблица 2

Влияние милдроната и элькара на физическую работоспособность

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение натрия нитрита, милдроната и элькара
	1	2	3
Глюкоза крови, моль/л	5,2±0,3	5,7±0,6	4,9±0,4 ^{*2}
Лактат крови, моль/л	1,7±0,2	2,0±0,3	1,9±0,3
Гликоген печени, мг/г	215,7±17,2	153,8±13,7 ^{*1}	196,0±16,2 ^{*2}
Гликоген мышц, мг/г	24,0±1,7	12,4±1,3 ^{*1}	23,9±1,6 ^{*2}
Плавание с грузом 20%, число животных	32	18 ^{*1}	28 ^{*2}
Плавание с грузом 3,5-4%, мин.	8,2±1,3	4,2±0,7	7,6±1,0 ^{*2}

Таблица 3

Влияние милдроната и эссенциале на иммунологические функции, метаболические функции печени и физическую работоспособность при нитритной интоксикации

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение натрия нитрита, милдроната и эссенциале
	1	2	3
Иммунологические функции			
ИАФ, ед	64,3±6,2	38,7±4,1 ^{*1}	66,0±7,1 ^{*2}
ОРН, ед	17,8±1,6	8,6±0,9 ^{*1}	17,1±1,8 ^{*2}
НАДФН-оксидаза ПЯЛ пкмоль/мин*10 ³ клеток	1,31±0,25	0,54±0,11 ^{*1}	1,38±0,13 ^{*2}
АОК, тыс./селезенка	26,2±2,9	8,8±0,9 ^{*1}	25,1±3,0 ^{*2}
РМЛ, мг	4,6±0,4	2,4±0,2 ^{*1}	4,8±0,5 ^{*2}
Состояние гепатоцитов			
АЛТ крови, моль/(ч×л)	0,8±0,2	4,9±0,9 ^{*1}	1,1±0,3 ^{*2}
АСТ крови, моль/(ч×л)	0,4±0,1	2,2±0,5 ^{*1}	0,6±0,2 ^{*2}
ЩФ крови, моль/(ч×л)	7,5±1,4	18,6±2,5 ^{*1}	10,1±2,0 ^{*2}
ОБ крови, моль/(ч×л)	8,7±0,9	12,3±1,4 ^{*1}	9,2±1,1 ^{*2}
ВНС, сек.	826±54	1481±90	973±69 ^{*1,2}
Физическая работоспособность			
Глюкоза крови, моль/л	5,2±0,3	5,7±0,6	4,9±0,4 ^{*2}
Лактат крови, моль/л	1,7±0,2	1,9±0,3	2,1±0,4
Гликоген печени, мг/г	215,7±17,2	153,8±13,7 ^{*1}	207,4±15,3 ^{*2}
Гликоген мышц, мг/г	24,0±1,7	12,4±1,3 ^{*1}	21,2±1,5 ^{*2}
Плавание с грузом 20%, число животных	32	18 ^{*1}	30 ^{*2}
Плавание с грузом 3,5-4%, мин	8,2±1,3	4,2±0,7	7,7±1,2 ^{*2}

В эритроцитах отравленных натрия нитритом крыс, получавших милдронат с рибоксином или эссенциале, уменьшалась выраженность изменений БФГ, АТФ, СОД, АГП и МДА (табл. 4). Легкие эритроциты таких животных при аллогенном переносе не влияли

на ФМА ПЯЛ, развитие ГИО и ГЗТ. Применение милдроната с элькаром не оказывало существенного влияния на показатели энергетического и антиоксидантного потенциала эритроцитов, не отменяло иммуносупрессирующей активности легких клеток.

Таблица 4

Влияние милдроната, рибоксина и эссенциале на окислительно-энергетический потенциал эритроцитов при нитритной интоксикации

Показатели	Контроль	Введение натрия нитрита	Введение натрия нитрита, милдроната и рибоксина	Введение натрия нитрита, милдроната и эссенциале
	1	2	3	4
БФГ, мкмоль/мл эритроцитов	5,3±0,6	3,2±0,2 ^{*1}	4,8±0,5 ^{*2}	5,1±0,6 ^{*2}
АТФ, мкмоль/мл эритроцитов	1,7±0,2	0,8±0,1 ^{*1}	1,8±0,2 ^{*2}	1,5±0,2 ^{*2}
СОД, ЕД/мл эритроцитов	54,7±4,0	41,2±3,5 ^{*1}	51,6±3,9 ^{*2}	54,0±4,5 ^{*2}
ГР, мкмоль/мл эритроцитов	112,3±12,2	117,6±19,4	108,5±15,1	114,7±14,7
АГП, АД255/мл эритроцитов	1,4±0,2	3,4±0,7 ^{*1}	1,6±0,3 ^{*2}	1,3±0,2 ^{*2}
МДА, мкмоль/мл эритроцитов	33,7±3,9	45,0±4,6 ^{*1}	36,1±4,2 ^{*2}	31,7±4,8 ^{*2}

Таким образом, из всех трех изученных сочетаний наиболее эффективным протективным действием при нитритной интоксикации оказалось сочетание милдроната с эссенциале. Вероятно, полиненасыщенные фосфолипиды эссенциале, восстанавливая нарушенную ксенобиотиками структуру клеточных мембран, усиливают влияние милдроната на активность вмонтированных в мембрану ферментов энергетического обмена. Уменьшение выраженности нарушений последних, в свою очередь, повышает эффективность мембранопротекторного действия фосфолипидов эссенциале. Есть основание считать, что для коррекции всех изученных функций приоритетное значение имеет мембраностабилизирующее влияние полиненасыщенных фосфолипидов, повышающих эффективность антиоксидантного и антигипоксического действия милдроната, а также его активирующее влияние на осуществление гликолитического расщепления углеводов в

иммуноцитах, гепатоцитах и миоцитах. В реализации иммунологических функций (ФМА ПЯЛ, ГИО и ГЗТ) при токсических интоксикациях существенную роль играет активация гликолиза в ПЯЛ и лимфоцитах, индуцируемая милдронатом, и предотвращение возникновения иммуносупрессирующих свойств у эритроцитов, обусловленное нормализацией энергетического и антиоксидантного потенциала, вызываемое милдронатом и рибоксином. Что же касается способности выполнять ФНСИ и ФНВИ, то первая определяется усилением гликолиза, вызываемым милдронатом и рибоксином, а вторая - повышением интенсивности β-окисления жирных кислот под влиянием элькара и гликолиза, обусловленного милдронатом, а также улучшением оксигенации клеток, связанным с действием рибоксина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова А.И., Малитова А.Н. Сравнительная характеристика церебровазопротекторных эффектов милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2000. - Т. 63, № 6. - С. 18-21.
2. Бенисевич В.И., Идельсон Л.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафавы-Микели // Вопросы мед. химии. - 1973. - Т. 19, № 6. - С. 596-599.
3. Вилкова В.А. Методы биохимических исследований. - Л., 1982. - 156 с.
4. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело - 1980, № 7. - С. 424-426.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 294 с.
6. Иванов В.П. Белки клеточных мембран и сосудистые дистонии у человека. - Курск, 2004. - 278 с.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике - М.: Медицина, 1987.
8. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатонредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. - 1988, № 11. - С. 48-50.
9. Мальберг Ю., Зигль Э. Иммунологические методы (под ред Р.Г. Фримеля). - М.: Медицина, 1987. - С. 57-72.
10. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. - 1991, № 2. - С. 19-20.
11. Пентюк А.А., Богданов Н.Г., Луцюк Н.Б. и др. Сравнительная оценка действия различных препаратов витамина К на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков // Вопр. питания. - 1994, № 1-2. - С. 21-23.
12. Прокопенко Л.Г., Конопля Е.Н., Ласкова И.Л. и др. Метаболическая коррекция токсических и лекарственных иммунопатий. - Курск, 1997 - 199 с.
13. Рыбников В.Н., Бровкина И.Л., Утешев Б.С. Влияние лизоцима на функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов в условиях острой кровопотери // Эксперим. и клинич. фармакология - 2004. - Т. 67, № 2. - С. 45-48.
14. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2003. - Т. 66, № 3. - С. 32-35.
15. Федорчук А.С., Гоженко А.И., Роговый Ю.Е. Защитное воздействие α -токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1998, № 4. - С. 35-38.
16. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. - М., 1993.
17. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Калвиньи И.Я. Потенцирование антикетогенного действия экзогенной глюкозы с помощью нового ингибитора β -окисления жирных кислот милдроната 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата // Вопр. мед. химии. - 1991. - Т. 37, № 2. - С. 59-60.
18. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. - 1989, № 1. - С. 30-32.
19. Beppi M, Watanabe J., Jokota A. et al. // Biol. Pharm. Bull. - 2001. - V. 24, № 5. - P. 575-578.
20. Bentler B., Milsak J., Germal A. // J. Immunol. - 1985. - V. 135. - P. 3972-3977.
21. Zavadnic J.B., Lapshina E.A., Rekawiecka K. et al. // Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - V. 1421, № 2. - P. 306-316.

ШТАММОВАЯ ОБЩНОСТЬ ПРИСТЕНОЧНОГО МУЦИНА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

© Корнеев М.Л., Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Лыкина Е.В.

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Апробировали биологическую модель, в качестве которой использовали крыс линии Вистар, для изучения микрофлоры ЖКТ. Оказалось, что предложенная модель позволяет эффективно оценивать пристеночный биотоп. Определяли антибиотикоустойчивые эшерихий и энтерококков, выделенных из пристеночного муцина и из просвета ЖКТ крыс. Выделенные штаммы отличаются между собой по чувствительности к антибиотикам. Скорее всего, микрофлора пристеночного муцина несёт ответственность за поддержание динамического равновесия в кишечнике, а её видовой и количественный состав может быть более объективным показателем состояния аутофлоры кишечника.

Ключевые слова: пристеночная микрофлора, пристеночный муцин, биологическая модель, антибиотики, изоляты эшерихий, энтерококков.

STRAIN IDENTITY OF THE PARIETAL MUCIN OF THE GASTROINTESTINAL TRACT BIOLOGICAL MODEL

Korneev M.L., Vorobjev A.A., Mironov A.Yu., Lykina E.V.
Microbiology, Virusology, Immunology Department of the
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

We approved new biological model (in Wistar rats) for studying the parietal mucin micro flora of gastrointestinal tract (GIT). Micro flora of the parietal mucin are of quantitative and qualitative differences, and vary in antibiotic sensitivity. The condition of mucous micro flora may give objective evaluation of GIT condition in general.

Key words: parietal micro flora, parietal mucin, biological model, antibiotics, isolates of escherichia and enterococci.

С современных позиций микрофлору рассматривают как совокупность множества микробиоценозов, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых всех открытых внешней среде полостей организма. Особое внимание микробиологов и практических врачей уделяется микробиоценозу кишечника. Эта экологическая ниша в настоящее время интенсивно изучается [4, 6, 8]. Известно, что при развитии патологических состояний и воспалительных процессов инфекционной и неинфекционной этиологии как в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), так и в других органах и системах организма, в пищеварительном тракте происходят видовые и количественные изменения микрофлоры, которые называют дисбактериозом [6].

Одной из актуальных проблем клинической медицины остается лечение дисбактериозов кишечника. Дисбактериозы ЖКТ человека являются одним из распространенных среди населения РФ патологических состоя-

ний и сопровождаются снижением качества жизни. Несмотря на достаточно большое количество способов и методов диагностики и коррекции дисбактериоза ЖКТ, вопросы патогенеза данной нозологии остаются открытыми. В частности, не до конца изучен вопрос о характере изменения пристеночной микрофлоры ЖКТ человека и её роли в развитии дисбактериоза [6, 8].

Проведенные ранее исследования показали, что микрофлору пристеночного муцина ЖКТ человека отличает выраженная изменчивость [1, 2, 3].

Продолжение работ в данном направлении ограничено вопросами как технического, так и этического порядка. Обозначенный вопрос может быть решен в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, например, крысах. Однако, организм крысы не может считаться до конца адекватной моделью человеческого организма в связи с отличиями в строении ЖКТ и особенностями

физиологии (крыса является копрофагом), тем не менее эксперименты, проводимые на этой биологической модели, могут восполнить определенные пробелы в знаниях. При этом известно, что различные бактериальные штаммы внутри одного биологического вида могут различаться по своей чувствительности к антибиотикам.

В соответствии со сказанным целью данной работы явилось сопоставление антибиотиков в просвете и пристеночной области ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте были использованы самки крыс линии Вистар в возрасте от 8 до 12 месяцев массой 250-290 граммов. Все крысы содержались на стандартном пищевом рационе. Перед исследованием для очищения кишечника от фекальных масс крысы в течение 24 часов содержались на голодном рационе с обеспечением потребности в питьевой воде. При заборе биоматериала крыс умерщвляли с предварительной премедикацией эфиром согласно правилам гуманного обращения с животными. Для исследования брали участки (массой – $125 \pm 0,5$ мг) слизистой оболочки из различных участков тонкой (нижней трети) и толстой (слепой и толстый участки) кишки, полностью свободных от химуса. От одной крысы использовали 3-4 биоптата. Всего было исследовано 84 биоптата.

После взятия материал помещали в стерильный изотонический раствор хлорида на-

трия в соотношении 1 мг ткани к 100 мкл раствора и выдерживали в нем в течение двух часов до разжижения муцина. Перед забором алкивот пробирку встряхивали на приборе Microshaker ML-1 (Premed, Чехия) в течение 30 секунд до получения однородной микробной взвеси. Из последней готовили мазки с последующей окраской по Граму и десятикратные разведения до конечной концентрации 10^{-7} для толстой кишки и 10^{-3} для тонкой. Из полученных разведений производился высеv материала на питательные среды (табл. 1). Параллельно с этим осуществлялся посев просветной микрофлоры. Для исследования брали фекалии от крыс, которые помещали в стерильные пробирки с плотно притертыми крышками. Для этого навеску фекалий массой 1 г переносили в стерильную пробирку, заливали изотоническим раствором хлорида натрия в соотношении 1:10, тщательно растирали стеклянной палочкой до получения однородной взвеси и оставляли на 10 мин для осаждения на дно крупных частиц. Готовили десятикратные разведения до 10^{-9} , добавляя последовательно по 1 мл исследуемого материала к 9 мл изотонического раствора хлорида натрия. Из полученных разведений производился высеv материала на питательные среды (табл. 1).

Количество выделенных микроорганизмов определяли согласно формуле

$$\text{КОЕ/г} = na/b,$$

где a – разведение,

b – объём посевного материала,

n – количество колоний, и выражали в lg КОЕ/г фекалий.

Таблица 1

Питательные среды и разведения материала для исследования микрофлоры пристеночного муцина и фекалий крыс

Питательные среды	Микроорганизмы	Пристеночный муцин		Фекалии
		Тонкая кишка	Толстая кишка	
Эндо	Энтеробактерии	$10^{-2}; 10^{-3}$	$10^{-2}; 10^{-4}$	$10^{-2}; 10^{-4}$
Энтерококковый агар	Энтерококки	$10^{-2}; 10^{-3}$	$10^{-2}; 10^{-4}$	$10^{-2}; 10^{-4}$

Родовую и видовую идентификацию осуществляли по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам [5]. Для биохимической идентификации использовали диагностические наборы "Энтеротест 24" (Lachema, Чехия).

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* определяли диско-диффузионным методом по стандартной методике. Использовали бумажные диски с антибиотиками ("HiMedia", Индия).

Изучали чувствительность к 25 антибиотикам различных групп. Полученные данные подвергли статистической обработке [7] с использованием вариационного сравнительного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эшерихии, выделенные из изучаемых биотопов ЖКТ крыс, различались между собой по чувствительности к антибиотикам как среди групп по механизму действия, так и к отдельным химиопрепаратам. Так, наибольшая чувствительность *E. coli* определялась в 40,0-86,0% случаев к стрептомицину, налидиксовой кислоте, амикацину, цефамандолу, канамицину, ломефлоксацину, ципрофлоксацину. У эшерихий, выделенных из тонкой кишки, она составила 83,3% случаев к стрептомицину, в 71,42% случаев к налидиксовой кислоте, амикацину, цефамандолу, канамицину, ципрофлоксацину, а к ломефлоксацину – в 85,71% случаев. У изолятов из толстой кишки чувствительность определялась в 68,42% случаев к стрептомицину, амикацину, канамицину. При определении чувствительности к антибиотикам у эшерихий, высеянных из фекалий, оказалось, что на них в 60,0% случаев влияет стрептомицин, налидиксовая кислота, амикацин, цефамандол, ломефлоксацин, ципрофлоксацин (табл. 2).

Умеренная чувствительность у эшерихий определялась в 10,52-57,14% случаев к неомицину, карбенициллину, кларитромицину. У изолятов из тонкой кишки она составила 14,28% случаев к кларитромицину, к неомицину – 57,14% случаев, к карбенициллину – 20,0%. У изолятов эшерихий из толстой кишки умеренная чувствительность составила

47,3% случаев к карбенициллину, в 63,15% случаев – к неомицину, в 10,52% – к кларитромицину. При определении чувствительности к антибиотикам у изолятов из фекалий оказалось, что на них в 50,0%, 40,0%, 20,0% случаев влияют неомицин, карбенициллин, кларитромицин соответственно.

Не оказывают влияние на эшерихий, выделенных из пристеночного биотопа кишки и фекалий экспериментальных животных, клиндамицин, эритромицин, оксациллин, цефепим, пенициллин G, рифампицин, ванкомицин, полимиксин В.

Сравнительный анализ чувствительности изученных бактериальных штаммов к группам антибиотиков, объединенных по химической структуре, установил, что эшерихии чувствительны к аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспорином. Причём у изолятов из тонкой кишки, определялась наибольшая чувствительность к фторхинолонам. В то время как к аминогликозидам наиболее чувствительны *E. coli*, высеянные из толстого отдела кишки и фекалий крыс. Линкозамиды, макролиды, гликопептиды, рифампицины, полимиксины не оказывали влияния на изучаемые бактериальные штаммы эшерихий.

При анализе механизма действия антибиотиков установлено, что изоляты эшерихий из пристеночного муцина являлись более чувствительными к препаратам, нарушающим синтез белка на уровне рибосом, чем фекальные изоляты (рис. 1).

Как следует из полученных данных, штаммы эшерихий в пристеночном муцине и фекалиях сходны по спектру антибиотикочувствительности, что скорее всего может являться следствием интенсивного обмена штаммами эшерихий между пристеночным и просветным биотопами.

Энтерококки, высеянные из изучаемых этажей ЖКТ крыс, различались между собой по чувствительности к антибиотикам как среди групп по механизму действия, так и к отдельным химиопрепаратам. Так, наибольшая чувствительность данных микроорганизмов определялась в 69,7-100,0% случаев к хлорамфениколу (69,7%), рифампицину (77,5%), к клиндамицину, имипенему, ампициллину (100,0%). У изолятов энтерококков из толстой кишки чувствительность определялась в

Антибиотикочувствительность эшерихий, выделенных из пристеночного муцина
желудочно-кишечного тракта и фекалий крыс

Этаж Антибиотик	тонкая		слепая		толстая		фекалии	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Streptomycin	6	80,0	9	77,77	10	40,0	10	60,0
Clindamycin	7	0,00	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Cephotaxime	7	28,57	9	44,44	10	40,0	10	40,0
Erythromycin	6	0,00	10	0,00	10	0,00	10	0,00
Oxacillin	7	0,00	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Nalidixic acid	7	71,42	9	66,66	10	60,0	10	60,0
Cefepime	7	0,00	9	0,0	10	0,0	10	0,0
Neomycin	7	57,41	9	66,66	10	60,0	10	50,0
Amikacin	7	71,42	9	66,66	10	70,0	10	70,0
Imipenam	7	28,57	9	33,33	10	40,0	10	40,0
Cefamandol	7	71,42	9	55,55	10	70,0	10	60,0
Kanamycin	7	71,42	9	77,77	10	60,0	10	70,0
Doxycycline HCl	7	0,00	9	44,44	10	30,0	10	50,0
Lomefloxacin	7	85,71	9	66,66	10	60,0	10	60,0
Carbenicillin	5	20,0	9	44,44	10	40,0	10	40,0
Chloramphenicol	7	14,28	7	42,83	10	10,0	10	20,0
Ampicillin	7	28,57	9	55,55	10	20,0	10	30,0
Cephalexin	7	42,85	9	33,33	10	50,0	10	40,0
Penicillin-G	7	0,00	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Clarithromycin	7	14,28	9	11,11	10	10,0	10	20,0
Ciprofloxacin	7	71,42	9	55,55	10	40,0	10	60,0
Rifampicin	7	0,00	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Vankomycin	7	0,00	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Polymixin-B	7	0,00	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Azithromycin	7	28,5	9	0,00	10	0,00	10	0,00

Рис. 1. Сравнительная чувствительность к антибиотикам изолятов эшерихий из пристеночного муцина и фекалий ЖКТ крыс.

100,0% случаев к клиндамицину, эритромицину, амикацину, ампициллину. При определении чувствительности к антибиотикам изолятов из фекалий оказалось, что на них в 40,0-100,0% случаев влияет клиндамицин (100%), цефотаксим (60,0%), эритромицин (80,0%), неомицин (60,0%), амикацин (80,0%), цефамандол (100,0%), ампициллин (100,0%), ципрофлоксацин (40,0%), азитромицин (40,0%) (табл. 3). Изоляты энтерококков оказались устойчивы к цефепиму, канамицину, ломефлоксацину, оксациллину, стрептомицину, налидиксовой кислоте.

Умеренная чувствительность у энтерококков определялась в 20,0-40,0% случаев к

цефалексину (20,0%), ванкомицину (20,0%), азитромицину (40,0%). У изолятов из толстой кишки умеренная чувствительность составила 20,0% случаев к цефалексину, 63,15% случаев – к азитромицину. У фекальных изолятов оказалось, что на них в 20,0%, 40,0% случаев влияют цефалексин и ципрофлоксацин соответственно.

Не оказывают влияние на штаммы энтерококков, выделенных из пристеночного биотопа кишки и фекалий экспериментальных животных, доксициклин, карбенициллин, полимиксин В.

Антибиотикочувствительность энтерококков, выделенных из пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта и фекалий крыс

Антибиотик	Этаж		толстая		фекалии	
	слепая		n	%	n	%
Streptomycin	9	0	10	0	10	10,0
Clindamycin	9	100,0	10	100,0	10	100,0
Cephalexime	9	60,0	10	60,0	10	60,0
Erythromycin	10	80,0	10	100,0	10	80,0
Oxacillin	9	0	10	0	10	10,0
Nalidixic acid	9	0	10	0	10	10,0
Cefepime	9	0	10	0	10	10,0
Neomycin	9	40,0	10	40,0	10	60,0
Amikacin	9	100,0	10	100,0	10	80,0
Imipenam	9	80,0	10	79,34	10	97,4
Cefamandol	9	100,0	10	100,0	10	100,0
Kanamycin	9	0	10	0	10	10,0
Doxycydine HCl	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Lomefloxacin	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Carbenicillin	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Chloramphenicol	7	98,40	10	70,0	10	100,0
Ampicillin	9	100,0	10	100,0	10	100,0
Cephalexin	9	20,0	10	20,0	10	20,0
Penicillin-G	9	60,0	10	40,0	10	60,0
Clarithromycin	9	20,0	10	40,0	10	60,0
Ciprofloxacin	9	40,0	10	40,0	10	40,0
Rifampicin	9	78,6	10	100,0	10	58,9
Vankomycin	9	20,0	10	0,00	10	20,0
Polymixin-B	9	0,00	10	0,00	10	0,00
Azithromycin	9	40,0	10	40,0	10	40,0

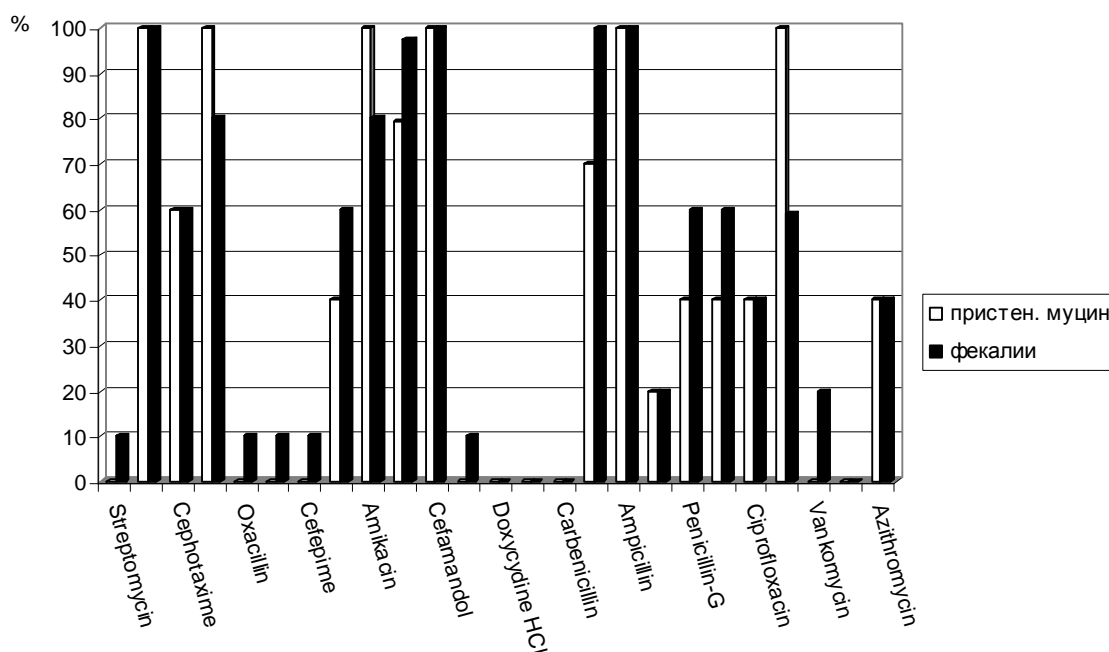


Рис. 2. Сравнительная чувствительность к антибиотикам изолятов энтерококков из пристеночного муцина и фекалий ЖКТ крыс.

Сравнительный анализ чувствительности изученных бактериальных штаммов к группам антибиотиков, объединенных по химической структуре, установил, что энтерококки, чувствительны к аминогликозидам, макролидам, хлорамфениколам, рифампицинам, цефалоспорином. Причём к аминогликозидам наиболее чувствительны энтерококки, высеянные из толстого отдела кишки и фекалий крыс. Линкозамиды, гликопептиды, полимиксины не оказывали влияния на изучаемые штаммы энтерококков.

Сравнительный анализ чувствительности изученных бактериальных штаммов к группам антибиотиков, объединенных по химической структуре, установил, что энтерококки, выделенные из фекалий, более устойчивы к тетрациклинам ($p < 0,05$), макролидам ($p < 0,05$), чем соответствующие изоляты из пристеночного муцина.

При анализе механизма действия антибиотиков установлено, что энтерококки так же, как и эшерихии, изолированные из пристеночного муцина, являлись более чувствительными к препаратам, нарушающим синтез белка на уровне рибосом, чем фекальные изоляты (рис. 2).

Анализ экспериментальных данных показывает, что, возможно, в результате длительной взаимной адаптации бактерий данных видов, путём выработки собственных продуктов метаболизма, а также переработки находящихся в ЖКТ субстратов создаются более благоприятные условия для жизнедеятельности микроорганизмов других видов. В отношении тех видов, которые не прошли длительный эволюционный путь и которые можно отнести к аллохтонной микрофлоре, те же изменения угнетают их жизнедеятельность.

Кроме того, просветную микрофлору трудно определить как постоянную и объективно отражающую состояние и изменения микробиоценоза ЖКТ. Возможно, что именно пристеночная часть микрофлоры кишечника, в которой сформировались устойчивые биотопы, связанные между собой многочисленными и межвидовыми связями, несёт ответственность за поддержание эубиоза кишечника, влияние на микроорганизмы других экологических ниш организма, а его видовой

и количественный состав может являться более объективной оценкой состояния аутофлоры кишечника.

Таким образом, применение единого методического подхода при изучении микробиологических характеристик микробиоценоза пристеночного муцина ЖКТ позволило получить сопоставимые результаты.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Предложенная биологическая модель (крысы) пригодна для изучения пристеночного биотопа ЖКТ.

2. Для адекватной оценки микроэкологии ЖКТ необходимо наряду с просветной микрофлорой оценивать микрофлору пристеночного биотопа.

3. Микроорганизмы, выделенные из пристеночного муцина, обладают высокой вариабельностью и значительно отличаются по своим биологическим свойствам от штаммов фекального биотопа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Буданова Е.В., Иноземцова Л.О. Популяционно-генетические аспекты микробиологического фенотипа кишечника здорового человека // Журнал микробиологии. – 1995. – № 4. – С. 30-35.
2. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий Е.М. и др. Исследование пристеночной микрофлоры кишки человека // Журнал микробиологии. – 2003. – № 1. – С. 60-63.
3. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий Е.М. и др. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. – 2004. – № 2. – С. 43-47.
4. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий Е.М. и др. Микробное сообщество пристеночного муцина различных отделов желудочно-кишечного тракта человека // Вестник РАМН. – 2004. – № 4. – С. 23-28.
5. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. - М.: "Фонд социальной педиатрии", 2006. - 416 с.
6. Митрохин С.Д., Ардатская Е.В., Никишкин Е.В. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней // Методические рекомендации. - М., 1997. – 125 с.

7. *Урбах В.Ю.* Биометрические методы. - М., 1964. – 214 с.
8. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. - М., "Грантъ", 1998. – 158 с.

УДК 616.24-002.5

ПАТОГЕНЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

© *Ивушкина Л.В., *Митрохин С.Д., **Миронов А.Ю., *Мороз А.М.

*Московский научно-практический центр борьбы с туберкулёзом
Департамента здравоохранения города Москвы;
**кафедра фтизиопульмонологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Проведено бактериологическое исследование мокроты и бронхиального секрета от больных туберкулёзом лёгких. Для оценки качества образцов микроскопировали мазки мокроты, окрашенные по Граму. Для идентификации грамположительных аэробных и факультативно анаэробных кокков использовали биохимическую тест-систему "BBL CRYSTAL GP ID"; грамотрицательных аэробов, ферментирующих и неферментирующих глюкозу – "BBL CRYSTAL E/NF ID"; нейссерий, моракселл и гемофильных палочек – "BBL Crystal N/H ID". Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили стандартизированным диско-диффузионным методом. Для интерпретации результатов антибиотикограмм использовали анализатор "OSIRIS". В результате исследования в микробном пейзаже НДП у больных с хроническими формами туберкулёза лёгких были выявлены отличия от такового у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

Ключевые слова: условно-патогенные микробы, нижние дыхательные пути, резистентность, микробный пейзаж, дисбиоз.

THE PATHOGENS OF THE LOW RESPIRATORY TRACTS IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

Ivushkina L. V., Mitrokhin S. D., Mironov A. Yu., Moroz A. M.

**Moscow Scientific-Practical Center of Treatment of Tuberculosis of Moscow Healthcare Department;
Phtisiopulmonology Department of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow**

We have studied sputum and bronchial secretion of the patients with tuberculosis. First we prepared the smear of sputum, stained by Gram's method, for microscopic examination. "BBL CRYSTAL GP ID" biochemical test-system was used for identifying aerobic and anaerobic microorganisms; "BBL CRYSTAL E/NF ID" test-system was used for identifying glucosefermentation and nonglucosefermentation microorganisms; "BBL Crystal N/H ID" test-system was used for identifying neisseria, moraxells. Microorganisms' sensitivity to antibiotics was studied by the disk-diffusion method. The analyzer "OSIRIS" was used for the interpretation of results. The differences in microflora of the low respiratory tract in patients with chronic and primary lung tuberculosis were revealed.

Key words: conditionally-pathogenic microbes, the low respiratory tract, micro flora, disbiosis, tuberculosis.

Хотя больные туберкулёзом лёгких получают длительные курсы антибиотикотерапии (стрептомицин, рифампицин и др.), у них нередко развиваются вторичные инфекции, этиологическими агентами которых чаще всего являются условно-патогенные микробы (УПМ), резистентные к этим препаратам.

В доантибиотическую эру во фтизиатрической практике УПМ обнаруживались у больных туберкулёзом только при тяжёлых формах данной патологии. Антибактериальная химиотерапия, удлинившая жизнь больных туберкулёзом, повысила значение УПМ как этиологических агентов гнойно-

воспалительных заболеваний (ГВЗ) нижних дыхательных путей (НДП) больных туберкулёзом лёгких. Дыхательные пути больных туберкулезом лёгких нестерильны. УПМ нередко колонизируют их даже в период ремиссии, так как уровень колонизационной резистентности у таких пациентов снижен. Вызывая патологический процесс в лёгких, УПМ отягощают течение основного заболевания. Они травмируют лёгочную ткань, повышают её восприимчивость к *Mycobacterium tuberculosis*. Лёгочная ткань, сенсibilизированная бактериальными аллергенами стафилококков, стрептококков и др. УПМ, создает

благоприятные условия для распространения микобактерий и возникновения новых очагов поражения. УПМ в ассоциации с *Mycobacterium tuberculosis* усиливают распад казеозных участков лёгких, придавая туберкулёзной каверне абсцедирующий характер. УПМ являются одним из факторов, способствующих нарушению стабильности старых туберкулёзных образований, их активации, что может спровоцировать бактериовыделение у больных с неактивным туберкулёзным процессом [1, 3, 4, 13, 14, 17]. Вторичные инфекции, возникающие в виде обострения неспецифических бронхитов, пневмонии и осложняющие течение фиброзно-кавернозного туберкулёза, инфильтративного туберкулёза, туберкулом и т.д., разнообразны и не представлены определенным возбудителем [6, 12].

Ведущую роль в определении этиологии неспецифических инфекций нижних дыхательных путей играют микробиологические методы диагностики, позволяющие не определить вид возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам. Поэтому своевременная диагностика вторичной инфекции НДП у больных туберкулёзом лёгких и направленное лечение осложнений — одна из актуальных проблем современной фтизиатрии.

В большинстве случаев антибактериальная терапия вторичной инфекции у больных туберкулёзом лёгких назначается эмпирически. Бактериологический анализ мокроты и бронхиальных секретов на обнаружение в них микробов, отличных от *Mycobacterium tuberculosis*, в рутинной фтизиатрической практике выполняется не чаще чем в 10% случаев, в основном у наиболее тяжёлых больных [15].

Цель настоящего исследования — мониторинг возбудителей вторичных инфекций НДП у больных туберкулёзом лёгких и определение уровня их резистентности широкому ряду антибактериальных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 768 образцов мокроты и 681 образец бронхиального секрета, полученного в 2002-2004 гг. от больных туберкулёзом лёгких. Обследовано 1449 больных туберкулё-

зом лёгких (1028 мужчин и 421 женщина), которые наблюдались в терапевтическом и хирургическом отделениях МНПЦ БТ ДЗ Правительства Москвы. Из материала выделено и идентифицировано 1040 штаммов УПМ. Полученные данные сопоставляли с наблюдениями за клиническим состоянием больных и эффективностью антимикробной химиотерапии.

Больные были разделены на 2 группы: I группа — с впервые выявленным туберкулёзом лёгких — 360 человек (25%); II группа — с хроническими формами туберкулёза лёгких — 1089 (75%).

Материал для исследования собирали в стерильную посуду и доставляли в микробиологическую лабораторию не позднее двух часов с момента сбора мокроты. Для оценки качества доставленных образцов микроскопировали мазки мокроты, окрашенные по Граму при малом (x10) увеличении микроскопа, оценивая при этом правильность её сбора у больного по методу Murray [18]. Образцы, не отвечающие требованиям, браковались и в исследование не включались.

Посев на питательные среды, выделение и идентификация чистых культур проводились по общепринятым методикам [9, 18]. Для идентификации грамположительных аэробных и факультативно анаэробных кокков использовали биохимическую тест-систему "BBL CRYSTAL GP ID". Для идентификации грамотрицательных аэробов, ферментирующих и неферментирующих глюкозу, — "BBL CRYSTAL E/NF ID". Для идентификации нейссерий, моракселл и гемофильных палочек — "BBL Crystal N/H ID". Указанные тест-системы были представлены фирмой BD™ (США).

Штаммы УПМ, полученные при свободном откашливании, расценивали как этиологически значимые в концентрации $\geq 10^{5-7}$ КОЕ/мл, полученные с помощью инвазивных методов — в концентрации $\leq 10^{3-4}$ КОЕ/мл [8].

Определение чувствительности этиологически значимых УПМ к антибактериальным препаратам проводили стандартизированным диско-диффузионным методом по общепринятым методам [10, 19, 20]. При определении чувствительности использовали стандартизированные диски фирмы Bio-Rad Laboratories™

(США). Для интерпретации полученных результатов антибиотикограмм использовали анализатор "OSIRIS", фирмы Bio-Rad Laboratories (США). Система контроля качества, заложенная в компьютерную программу анализатора, работает в соответствии со стандартами NCCLS (США) и отечественными МУК 4.2.1890 – 04, МЗ РФ и помогает врачу-микробиологу избежать методических ошибок при учёте результатов антибиотикограммы. Выявление резистентности к метициллину (оксациллину) и другим β-лактамам антибиотикам изолятов *S. aureus* проводили методом скрининга [5]. Выявление β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у грамотрицательных бактерий проводили с помощью фенотипических методов [16]. Определение продукции β-лактамаз *H. influenzae* проводили методом Т.М. Богдановича и др. [2]. Внутренний контроль качества определения чувствительности к антибиотикам осуществляли с использованием штаммов Американской коллекции типовых культур (АТСС), рекомендуемых МУК 4.2.1890 – 04, МЗ РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

От больных I группы выделено 343 штамма УПМ. Из 300 проб клинического материала в 234 образцах микробы выделены в монокультуре, в 66 образцах - в составе ассоциаций. Количество и состав микробных ассоциаций НДП у больных туберкулёзом лёгких этой группы представлен на рис. 1. Микрофлора НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких представлена ассоциациями из двух видов микробов, что указывает на влияние интенсивной терапии, результатом действия которой является вытеснение индигенных бактерий и замещение их несвойственными в норме грамотрицательными и неферментирующими бактериями. С наибольшей частотой (64% случаев) встречались ассоциации, включающие *Streptococcus* группы *viridans*. Микробный пейзаж НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких представлен в табл. 1. В микрофлоре НДП больных с впервые выявленным

Таблица 1

Ведущая микрофлора нижних дыхательных путей больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких

Микроорганизмы	Количество штаммов n = 343	
	абс.	%
Грамположительные кокки в том числе:	232	67
• <i>Streptococcus</i> spp.	220	64
• <i>Staphylococcus</i> spp.	12	3
Грамотрицательные кокки, в том числе:	6	2
• <i>Neisseria</i> spp.	6	2
Грамотрицательные палочки, в том числе:	94	28
• <i>Haemophilus</i> spp.	8	2
• НГОб, в том числе:	62	19
§ <i>Moraxella</i> spp.	44	14
§ <i>Pseudomonas</i> spp.	18	5
• <i>Enterobacteriaceae</i> , в том числе:	24	7
§ <i>Klebsiella</i> spp.	11	3
§ <i>Escherichia</i> spp.	7	2
§ <i>Enterobacter</i> spp.	5	1
§ <i>Proteus</i> spp.	1	<1
Прочие	12	3
Всего:	343	100

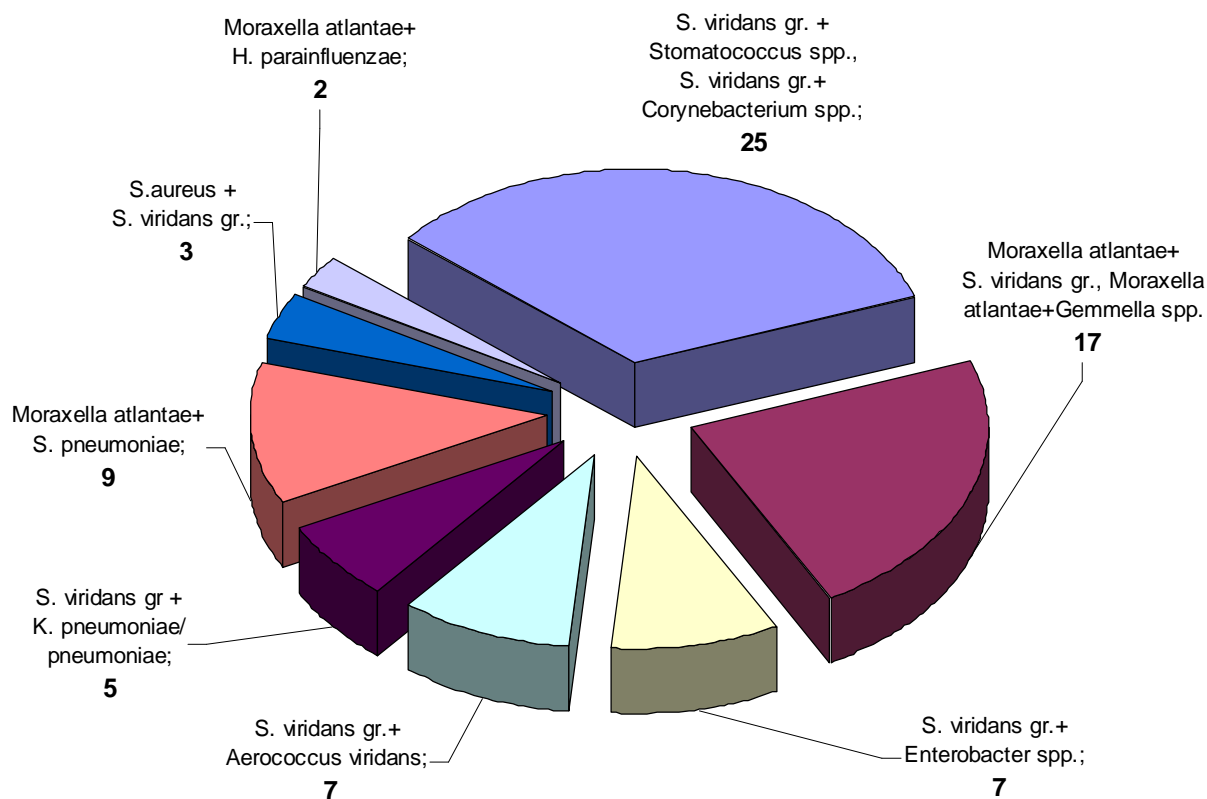


Рис. 1. Ассоциации микробов нижних дыхательных путей у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

туберкулёзом лёгких преобладали аэробные и факультативные грамположительные кокки – 67%, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) – 23%, энтеробактерии – 7%. На долю прочих микробов приходилось 3%.

От больных II группы выделено 697 штаммов УПМ. Из 611 проб клинического материала в 360 образцах микробы выделены в монокультуре, в 251 образце - в составе ассоциаций. Количество и состав микробных ассоциаций НДП у больных хроническими формами туберкулёза лёгких представлены на рис. 2. Микрофлора больных II группы представлена ассоциациями *S. группы viridans* в различных сочетаниях. Преобладали ассоциации, состоящие из трёх видов микробов. У больных с хроническим туберкулёзом лёгких в составе ассоциаций появились бактерии рода *Neisseria*. Микробный пейзаж НДП больных хроническими формами туберкулёза лёгких представлен в табл. 2. В микрофлоре НДП больных хроническими формами туберкулёза лёгких также преобладали аэробные и факультативные грамположи-

тельные кокки – 63%. На долю НГОБ приходилось 9%, энтеробактерий – 4%, прочих микробов – 24% всех выделенных культур.

Микробный пейзаж НДП у больных с хроническими формами туберкулёза лёгких отличается от микробного пейзажа НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких:

- в 2,5 раза сократилась доля НГОБ;
- в 2 раза сократилась доля энтеробактерий;
- в 8 раз увеличилась доля микробов прочих видов;
- высеваются коагулазонегативные стафилококки;
- преобладают *Neisseria spp.*;
- доля *Moraxella spp.* сократилась в 7 раз;
- увеличилась доля ассоциаций, состоящих из трёх видов микробов.

Отличия микрофлоры НДП больных с хроническими формами туберкулёза лёгких от больных с впервые выявленным туберкулёзом связаны, вероятнее всего, с развивающимся в этом биотопе организма дисбиозом.

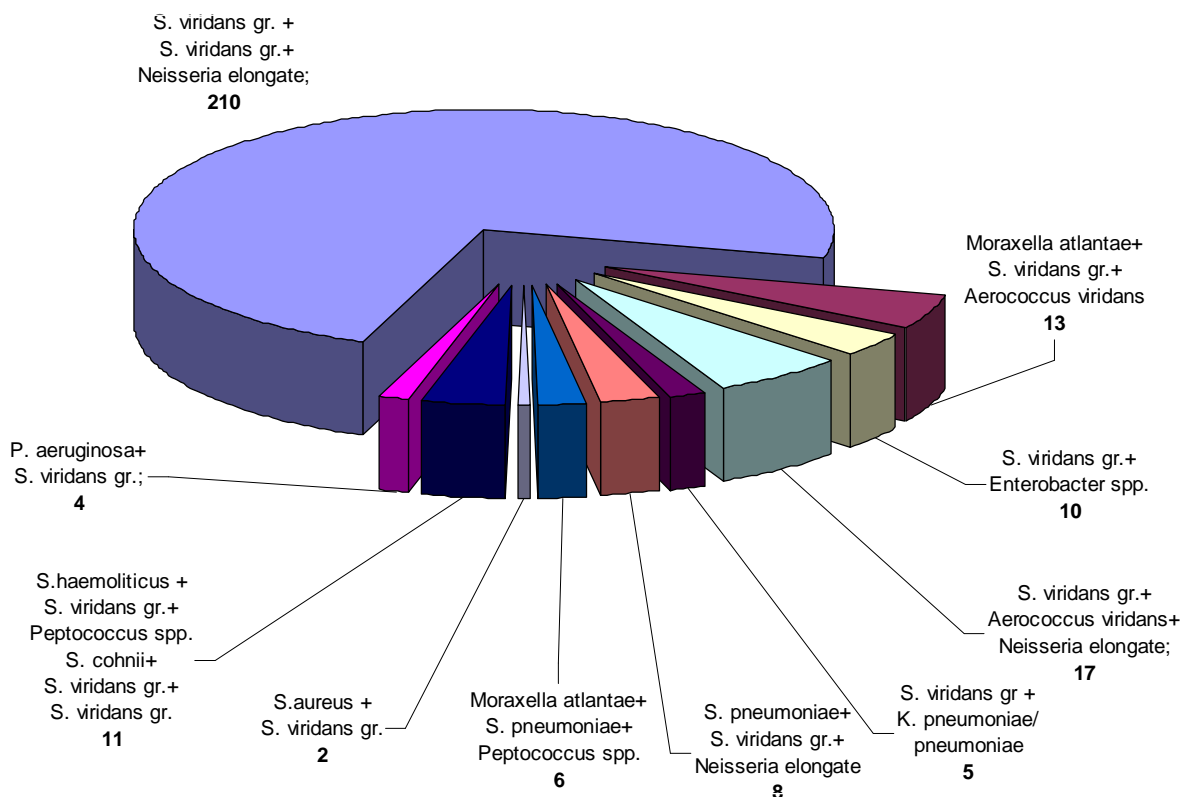


Рис. 2. Ассоциации микробов нижних дыхательных путей у больных с хроническими формами туберкулёза лёгких.

Таблица 2

Ведущая микрофлора нижних дыхательных путей больных с хроническими формами туберкулёза лёгких

Микроорганизмы	Количество штаммов n=697	
	абс.	%
Грамположительные кокки, в том числе:	425	60
• Streptococcus группы viridans	344	49
• Streptococcus pneumoniae	38	5
• Staphylococcus spp.	35	5
• Staphylococcus aureus	8	1
Грамотрицательные кокки, в том числе:	46	7
• Neisseria spp.	46	7
Грамотрицательные палочки, в том числе:		
• Haemophilus spp.	—	—
• НГОб, в том числе:	19	3
§ Pseudomonas spp.	13	2
§ Moraxella spp.	6	<1
• Enterobacteriaceae, в том числе:	27	
§ Klebsiella pneumoniae/pneumoniae	9	1
§ Escherichia coli	8	1
§ Enterobacter spp.	5	<1
§ Proteus mirabilis	3	<1
§ Morganella spp.	2	<1
Прочие	164	24
Всего:	697	100

Дисбиоз при хроническом заболевании (в т.ч. туберкулёзе) – закономерное явление, наступающее в результате длительного лечения антибиотиками, и отягощающее течение основного заболевания, препятствуя эффективности его лечения.

Следующим этапом исследований являлось изучение чувствительности штаммов УПМ, выделенных от больных туберкулёзом лёгких, к широкому ряду антибактериальных препаратов.

Исследования профилей резистентности к антибиотикам аэробных грамположительных кокков, выделяемых из НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, показали следующее:

- в отношении *Streptococcus* группы *viridans* самыми активными антибактериальными препаратами являлись: β-лактамы антибиотики и фторхинолоны – моксифлоксацин и левофлоксацин;

- в отношении *Streptococcus pneumoniae* самыми активными антибактериальными препаратами являлись моксифлоксацин и левофлоксацин, линкозамины (линкомицин), макролиды (эритромицин) и β-лактамы антибиотики;

- к рифампицину устойчивы 25% штаммов грамположительных аэробных кокков.

Исследования активности антибиотиков в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, выделяемых из НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, показали следующее:

- самыми активными препаратами в отношении НГОБ являлись цефалоспорины III-IV поколения (цефтазидим и цефепим), защищённые пенициллины (пиперациллин/тазобактам) и аминогликозиды III поколения (амикацин);

- самыми активными антибактериальными препаратами в отношении энтеробактерий являлись карбапенемы (имипенем/целастин) и аминогликозиды III поколения;

- препаратами с относительно низким уровнем активности оказались:

§ в отношении *P. aeruginosa* – карбапенемы (имипенем/целастин и меропенем) – > 20% штаммов были к ним устойчивы;

§ в отношении *Moraxella spp.* – аминопенициллины (ампициллин) и фторхинолоны

(ципрофлоксацин) – > 35% и > 25% штаммов соответственно были устойчивы;

§ в отношении *Enterobacteriaceae* – аминопенициллины (ампициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин) – > 30% штаммов были к ним устойчивы; ко-тримоксазолу устойчивы – > 40% штаммов;

- самый низкий уровень активности в отношении грамотрицательных аэробных бактерий (> 60% штаммов устойчивы) определён для аминогликозидов II поколения (гентамицин), рифампицина и макролидов (эритромицин).

Исследования профилей резистентности к антибиотикам аэробных грамположительных кокков, выделяемых из НДП больных с хроническими формами туберкулёза лёгких, показали следующее:

- в отношении *Streptococcus* группы *viridans* самыми активными антибактериальными препаратами являлись: β-лактамы антибиотики, фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) и линкозамины (линкомицин);

- в отношении *Streptococcus pneumoniae* самыми активными антибактериальными препаратами являлись: β-лактамы антибиотики, фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) и линкозамины (линкомицин);

- в отношении стафилококков самыми активными антибиотиками являлись гликопептиды (ванкомицин), фузидиевая кислота и фторхинолоны (офлоксацин).

- к рифампицину устойчивы:

§ 58% штаммов *Streptococcus* группы *viridans*;

§ 29% штаммов *Streptococcus pneumoniae*;

§ 43% штаммов *Staphylococcus spp.*;

§ у тетрациклинов, рифампицина и ко-тримоксазола выявлен самый низкий уровень активности в отношении грамположительных кокков.

Исследования активности антибиотиков в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, выделяемых из НДП больных с хроническими формами туберкулёза лёгких, показали следующее:

- самыми активными препаратами в отношении НГОБ (*P. aeruginosa*) являлись карбапенемы (имипенем/целастин), цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны, за-

щищенные пенициллины (пиперацillin/тазо-бактам) и аминогликозиды III поколения (амикацин);

- самыми активными препаратами в отношении энтеробактерий являлись карбапенемы (имипенем/целастин), аминогликозиды III поколения (амикацин) и цефалоспорины II-IV поколения;

- препаратами с относительно низким уровнем активности оказались:

§ в отношении *P. aeruginosa* – меропенем (> 30% штаммов устойчивы);

§ в отношении *Neisseria elongata* – тетрациклины (доксциклин) и рифампицин (>35% штаммов устойчивы);

§ в отношении *Enterobacteriaceae* – защищённые аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) (> 20% штаммов устойчивы);

- самый низкий уровень активности в отношении грамотрицательных палочек (>60% штаммов устойчивы) выявлен у аминопенициллинов (ампициллин).

Мониторинг накопления устойчивых штаммов УПМ в период 2002-2004 гг. в группе больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких показал следующее:

- для *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* рост резистентности к аминопенициллинам (ампициллин) и цефалоспорином I поколения (цефазолин) не выявлен;

- для *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* к фторхинолонам:

§ к моксифлоксацину резистентность не отмечалась;

§ к левофлоксацину рост устойчивых штаммов составил 1%;

- устойчивость *S. группы viridans*, *S. pneumoniae* к линкозаминам, ко-тримоксазолу и макролидам составила $6 \pm 2\%$, $9 \pm 3\%$, $11 \pm 3\%$ соответственно;

- устойчивость *S. группы viridans*, *S. pneumoniae* к рифампицину составила $14 \pm 4\%$ штаммов;

- среди *Moraxella spp.* и *Enterobacteriaceae* отсутствовали штаммы, резистентные к карбапенемам (имипенем / целастин). Штаммов устойчивых к цефалоспорином II поколения (цефуросим) выделено $19 \pm 5\%$; штаммов, устойчивых к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), выделено $22\% \pm 6\%$; штаммов, устойчивых к цефалоспорином VI поко-

ления (цефепим), выделено $4\% \pm 1\%$. Штаммов, устойчивых к аминопенициллинам, выделено $28 \pm 7\%$;

- штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к меропенему, было $22 \pm 5\%$, к имипенем/целастину и тикарциллин/клавуланату по $17 \pm 3\%$. К антисинегнойным цефалоспорином III поколения (цефтазидим) и аминогликозидам III поколения (амикацин) выделено по $11 \pm 2\%$ резистентных штаммов. Штаммов, резистентных к пиперацillin/тазобактаму и цефепиму, не обнаружено;

- устойчивость *Enterobacteriaceae* к защищённым пенициллинам (амоксициллин/клавуланат) выявлена у $8 \pm 2\%$ штаммов;

- отмечается высокий уровень резистентности *Enterobacteriaceae* к гентамицину – $67 \pm 7\%$ и ко-тримоксазолу – $58 \pm 6\%$.

Мониторинг антибиотикорезистентности УПМ, выделенных из НДП за период 2002-2004 гг. в группе больных с хроническим туберкулёзом лёгких, показал следующее:

- отсутствовала резистентность *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* к аминопенициллинам (ампициллин) и цефалоспорином I поколения (цефазолин);

- отсутствовала резистентность коагулазонегативных стафилококков (КНС) и *Staphylococcus aureus* к гликопептидам (ванкомицин) и фузидиевой кислоте;

- $25 \pm 10\%$ штаммов КНС и *Staphylococcus aureus* резистентны к оксациллину, следовательно, являлись метициллинрезистентными, поэтому лечение любыми β -лактамами вызываемых ими инфекций является клинически неэффективным;

- для *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* к фторхинолонам:

§ к моксифлоксацину устойчивы $17 \pm 8\%$ штаммов;

§ к левофлоксацину устойчивы $33 \pm 9\%$ штаммов;

- устойчивость КНС и *Staphylococcus spp.* к фторхинолонам (офлоксацин) составляет $36 \pm 4\%$ штаммов;

- *S. группы viridans*, *S. pneumoniae* и *Staphylococcus spp.* к линкозаминам, макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу устойчивы $14 \pm 6\%$, $28 \pm 10\%$, $35 \pm 15\%$, $56 \pm 25\%$ штаммов соответственно;

- *S. группы viridans, S. pneumoniae* и *Staphylococcus spp.* – 40 ± 19% штаммов устойчивы к рифампицину;

- *N. elongata, P. aeruginosa, Enterobacteriaceae* – отсутствуют штаммы, резистентные к цефалоспорином III и IV поколения, фторхинолонам и аминогликозидам III поколения;

- штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к меропенему зарегистрировано 4, к тикарциллин/клавуланату – 2 штамма. Штаммов, резистентных к имипенем/целастину и пиперациллин/тазобактаму, не обнаружено;

- 72 ± 28% штаммов *Enterobacteriaceae* устойчивы к аминопенициллинам (ампициллин), 48% + 25% штаммов устойчивы к защищённым пенициллинам (амоксициллин/клавуланат) и 10% + 2% штаммов устойчивы к аминогликозидам II поколения (гентамицин).

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В противотуберкулёзном стационаре регионального уровня (Московский научно-практический центр борьбы с туберкулёзом) разработана, апробирована и внедрена в работу бактериологической лаборатории система локального микробиологического мониторинга.

2. Микробный пейзаж НДП у больных туберкулёзом лёгких представлен микробами 8 родов; этиологическими агентами в развитии вторичных инфекций лёгких являются *Streptococcus* группы *viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, КНС, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella spp.*, *Neisseria elongata*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*

3. Наиболее активными *in vitro* препаратами в отношении приоритетных патогенов вторичных инфекций НДП у больных туберкулёзом лёгких в отношении *Streptococcus* группы *viridans* и *Streptococcus pneumoniae* являются β-лактамы антибиотики, в отношении *Staphylococcus spp.* – гликопептиды, в отношении *Enterobacteriaceae* – цефалоспорины III-IV поколения.

4. К рифампицину устойчивы более 60% грамотрицательных и более 40% грамположительных штаммов УПМ, выделенных из НДП больных туберкулёзом лёгких.

5. К фторхинолонам II-IV группы чувствительны все штаммы грамотрицательных и 80% штаммов грамположительных УПМ, выделенных из НДП больных туберкулёзом лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Литвинов В.И. Иммунология и иммуногенетика туберкулёза: состояния и перспективы развития исследований // Проблемы туберкулёза. - 1989. - № 2. - С. 65-69.
2. Богданович Т.М., Стецюк О.У., Кречикова О.И. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 98-99.
3. Брауде В.И. Клиника и лечение неспецифической инфекции у больных туберкулёзом лёгких // Проблемы туберкулёза. - 1977. - № 12. - С. 64-68.
4. Васильев М.И., Федоров В.К. Методы повышения бактериологического подтверждения туберкулёза органов дыхания // Проблемы туберкулёза. - 1989. - № 3. - С. 55-57.
5. Дехнич А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим β-лактамам антибиотикам методом скрининга // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 1999. - Т. 1, № 1. - С. 89-91.
6. Калюк А.Н. Условно-патогенная микрофлора при осложненном течении туберкулёза / Сборник трудов ЦНИИТ. - 1989. - № 114. - С. 91-98.
7. Митрохин С.Д. Микробиологическая диагностика инфекций нижних дыхательных путей нетуберкулёзной этиологии // Лабораторная диагностика туберкулёза / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. - М.: МНПЦБТ, 2001. - С. 51-58.
8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений // Приказ Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985 г.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Методические указания МЗ РФ: МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004. - 53 с.
10. Рубинштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний лёгких. - М.: Медицина, 1975. - Т. 1-2. В 2-х томах.
11. Степанян И.Э. Вопросы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза ор-

- ганов дыхания в современных условиях // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7, № 17. - С. 5-15.
12. Татарский Н.В., Цигельник Н.Я. Смешанная инфекция при туберкулезе лёгких. - М.: Медицина, 1968. - 168 с.
 13. Шестерина М.В., Калюк А.Н. Клиника и лечение неспецифической инфекции больных туберкулезом лёгких // Методические рекомендации. - М., 1981.
 14. Эйдельштейн М.В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Т. 3, № 2. - С. 183-189.
 15. Яновская О.М., Сирко А.В., Балух М.И. Неспецифическая микрофлора при туберкулезе // Проблемы туберкулеза. - 1977. - № 7. - С. 79-80.
 16. Manual of Clinical Microbiology / Eds. Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C., Tenover F.C. et al. - 7th ed. - Washington, 1999.
 17. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement, M100-S4. - 2002.
 18. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighth informational supplement, M100-S 13. - 2003.

ВЛИЯНИЕ КАРДИОСТАТИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБО АСС 100 У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

© Вишневский В.И., Демьяненко О.В.

Кафедра внутренних болезней медицинского института
Орловского государственного университета, Орел

Цель исследования – оценить влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) и сочетанной терапии кардиостатином на агрегационную активность тромбоцитов у резистентных к АСК больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения и разработать пути повышения эффективности антиагрегантной терапии (ААТ).

Наблюдали 50 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Оценивали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, липидный спектр крови, фенотип окисления. Лечение – Тромбо АСС 100 и Тромбо АСС 100 + кардиостатин 20 мг (1 и 3 месяца).

Выявлено 36% больных, резистентных к Тромбо АСС 100. Применение 20 мг кардиостатина привело к увеличению эффективности у 39% резистентных больных через 3 месяца сочетанного приема. Получена достоверная связь между степенью снижения общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) через 3 месяца приема кардиостатина в дозе 20 мг/сутки и эффективностью ААТ.

Таким образом, кардиостатин увеличивает эффективность проводимой антиагрегантной терапии у резистентных к Тромбо АСС 100 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, агрегация тромбоцитов, резистентность, кардиостатин.

CARDIOSTATIN INFLUENCE ON EFFICIENCY OF ANTIPLATELET THERAPY TROMBO ACC 100 IN PATIENTS WITH THE STABLE ANGINA

Vishnevsky V.I., Demjanenko O.V.

The Department of Internal Diseases of the Medical Institute of the Oryol State University, Oryol

The purpose of the research is to estimate the influence of Aspirin and Cardiotatin therapy on platelet aggregation in the patients with the stable angina resistant to Aspirin and to develop ways of increasing the efficiency of antiplatelet therapy.

50 patients with the stable angina of the II and III functional classes were examined. ADP induced platelet aggregation, blood lipid spectrum, the oxidation phenotype were estimated. The treatment – Trombo ACC 100 and Trombo ACC 100 + Cardiotatin 20 mg/day (1 and 3 months).

36% of patients were revealed to be resistant to Trombo ACC 100. Taking Cardiotatin 20 mg/day has resulted in increase in efficiency in 39% of resistant patients after 3 months. Authentic correlations between a degree of decrease in total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (CH) after 3 months of taking Cardiotatin 20 mg/day as well as the efficiency of antiplatelet therapy have been received.

Thus, application cardiotatin at patients resistant to Trombo ACC 100 increases efficiency antiplatelet therapies.

Key words: stable angina, platelet aggregation, resistance, cardiotatin.

Общепризнано, что большинство сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и прогрессирование стенокардии напряжения, вызваны тромбозом, обусловленным повышением агрегации тромбоцитов, поэтому антитромбоцитарные препараты нашли широкое применение в их профилактике и лечении [1, 3, 8].

В Российской Федерации АСК на сегодняшний день остается наиболее широко применяемым антиагрегантным препаратом.

Наиболее убедительная польза применения АСК продемонстрирована при вторичной профилактике тромботических осложнений при стабильной и нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда и транзиторной ишемической атаке [3, 8].

Немаловажной проблемой, которая вызывает повышенный интерес у практикующих врачей, является устойчивость или "резистентность" к АСК [14, 18], т.е. ее неспособности адекватно подавлять продукцию ТхА₂ и

предупреждать тромботические осложнения. Распространенность этого явления, по данным различных авторов, колеблется в пределах 5-60% [11, 14, 18]. При этом более чем в 3 раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений.

В основе "резистентности" к АСК могут лежать полиморфизм и/или мутации гена циклооксигеназы-1, сниженное бионакопление аспирина, активация альтернативных путей агрегации тромбоцитов, повышенное образование тромбоцитов, курение, гиперхолестеринемия [16, 19]. В последние годы хроническому воспалению отводится ведущая роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов. Установлено, что оно характеризуется повышением уровня цитокинов, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли, CD 40, CRP и др., что оказывает негативное влияние на эндотелиальные клетки, подавляя в них продукцию NO, потенцируя коронарospазм [21] и «прилипание» моноцитов и тромбоцитов [20]. Применение статинов сопровождается снижением уровней маркеров воспаления [12, 13, 17]. Можно предположить, что применение статинов позволит повысить эффективность антиагрегантной терапии (ААТ) у резистентных к АСК больных, как за счет основного действия, так и за счет плейотропного эффекта [2, 4].

Дальнейшее изучение этой проблемы имеет несомненное практическое значение и может способствовать индивидуализации ААТ и повышению ее эффективности.

В связи с этим цель исследования: оценить влияние терапии АСК и сочетанной терапии кардиостатином на агрегационную активность тромбоцитов у резистентных к АСК больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения и разработать пути повышения эффективности антиагрегантной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининг больных осуществляли в поликлиниках № 1 - № 3 г. Орла. Для диагностики использовали клинические критерии и нагрузочное тестирование (согласно Канадской классификации стенокардии в модификации ВКНЦ РАМН).

Критерии включения представлены в табл. 1. Соотношение скринированных и включенных в исследование пациентов составило 1,8:1. В исследование включили 50 больных.

Пациенты, включенные в исследование, не принимали постоянно АСК, ранее регулярно не принимали статины или любые другие снижающие уровень липидов препараты, не соблюдали гипохолестеринемической диеты, поэтому включение в исследование проводили без "отмывочного" периода.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. В соответствии с ним все больные получали Тромбо АСС 100 в течение 1 месяца в дозе 100 мг в сутки. Больные получали базовое медикаментозное лечение бета-адреноблокаторами, при необходимости пролонгированными нитратами (при III ФК стенокардии).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2. Возраст больных - от 38 до 68 лет. Длительность заболевания ИБС составила от 1 года до 15 лет ($2,89 \pm 0,24$).

Исследование агрегации тромбоцитов (АТ) в плазме крови проводилось турбодиметрическим методом по Борну [6, 7] с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 фирмы "SOLAR", при этом оценивался коэффициент светопропускания в перемешиваемой и термостатируемой, а также стандартизированной по количеству тромбоцитов (Тц) ($200-250 \cdot 10^9/\text{л}$) суспензии клеток.

В качестве индуктора агрегации использовались растворы АДФ (НПО "Ренам") в конечной концентрации 2,5, 5,0 и 10,0 мкмоль/л. Учитывались степень агрегации тромбоцитов в процентах (А%), время (tA), начальная скорость (V), и коэффициент чувствительности к ААТ (Ra%). Эффективность антиагрегантной терапии оценивали при конечной концентрации индуктора (АДФ) 5 мкмоль/л, так как при этой концентрации до ААТ практически у 100% больных ИБС наблюдается вторая волна агрегации.

Для объективизации лабораторной эффективности антиагрегантной терапии нами предложено ввести коэффициент чувствительности к ААТ или выраженности дезагрегационного эффекта (Ra%), рис. 2.

Критерии включения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> • Стабильная стенокардия напряжения II-III ФК • Артериальная гипертензия I степени • Возраст 35-70 лет • Согласие пациента 	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность (более IIА стадии) • Артериальная гипертензия II-III степени • Нарушения ритма и проводимости • Сахарный диабет • Указания на непереносимость АСК • Анемия с уровнем гемоглобина менее 110 г/л • Ожирение более II степени • Заболевания крови • Кровотечения в анамнезе • Дыхательная, почечная и печеночная недостаточности

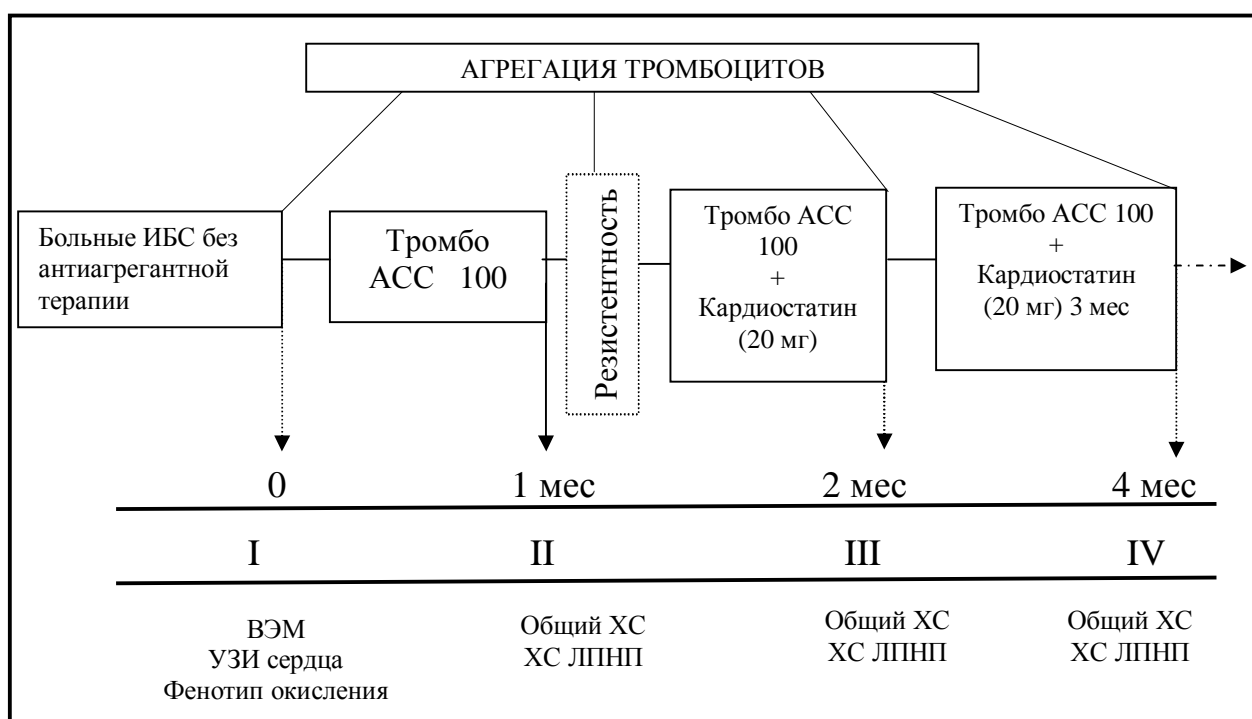


Рис. 1. Дизайн исследования.

Вычисляется он следующим образом:

1. $Ra\% = (A_{max} - A_{t5}) / A_{max} * 100\%$
2. $Ra\% = (A_{t2} - A_{t5}) / A_{t2} * 100\%$

Учитывая, что на фоне приема АСК при хорошем эффекте к ААТ будет наблюдаться выраженный дезагрегационный эффект за счет ингибирования TxA_2 , принимаем $Ra\% > 15\%$.

При недостаточной эффективности – дезагрегация наблюдается слабая, в связи с со-

хранением активных тромбоцитов, у которых имеется фаза освобождения с выбросом индукторов агрегации, что приводит к активации $Pb/IIIa$ рецепторов Tc и необратимому связыванию части активных тромбоцитов фибрином, соответственно принимаем значения показателя $Ra\%$ от 0 до 15%. При отсутствии эффекта к ААТ или резистентности – дезагрегация не наблюдается совсем и $Ra\% < 0$.

Необходимо также учитывать степень максимальной агрегации тромбоцитов при сохранении ее более 60% (верхняя граница

Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	n	%
Возраст, годы	55,2 ± 5,1 лет	–
Число мужчин	34	68
ИМ в анамнезе	29	58
Стенокардия ФК II	31	62
Стенокардия ФК III	19	38
АГ	32	64
Курение	12	24
ГЛЖ (ЭхоКГ)	20	40
ФВ, %	52,35 ± 1,3	–
ИМТ > 26 кг/м ²	37	74

Примечание: n – число больных, ИМ – инфаркт миокарда, ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ИМТ – индекс массы тела.

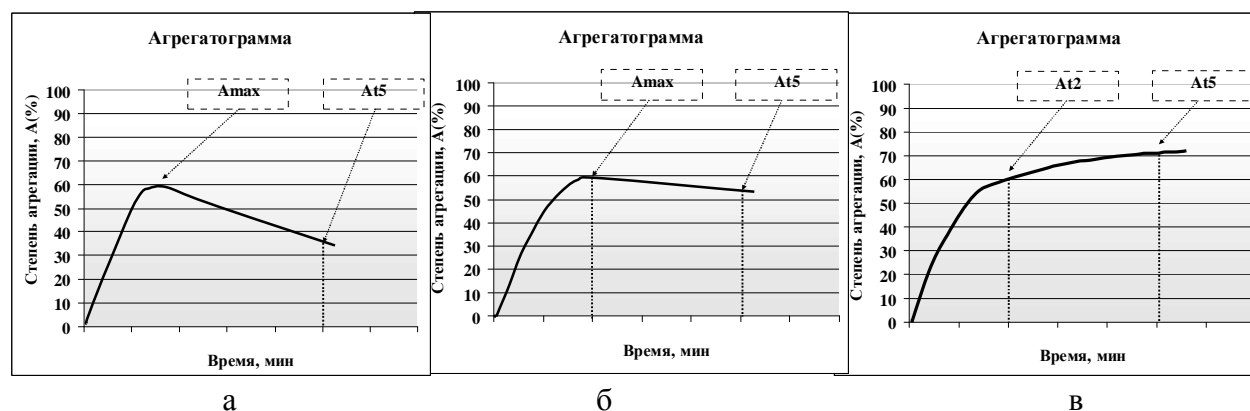


Рис. 2. Агрегатограммы больных с различной эффективностью к ААТ:

а - хорошая эффективность к ААТ; б - недостаточная эффективность к ААТ;

в - отсутствие эффекта к ААТ.

Обозначения: Аmax – максимальное значение степени агрегации в % при наличии дезагрегационного эффекта, А5 – значение степени агрегации на 5 минут исследования в %, А2 – значение степени агрегации на 2 минут исследования в % (при сохранении второй волны агрегации или необратимой агрегации).

нормы здоровых людей), эффективность ААТ определять как недостаточную при Ra% > 15%.

С помощью общепринятых методов определяли уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП. Согласно рекомендациям ВНОК, в качестве оптимальных значений липидных параметров принимался уровень общего ХС ниже 4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л.

Толерантность больных к физической нагрузке оценивали с помощью велоэргометрической пробы. Использовался велоэргометр "KETLER" с программным обеспечением фирмы "НейроСофт".

Исследование геометрии и сократительной способности миокарда ЛЖ проводили мето-

дом эхокардиографии с применением ультразвукового сканера "ACUSON" (США).

Скорость окислительных процессов устанавливали путем определения фармакокинетики препарата теофиллина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на отечественном приборе "Милихром 4".

Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации теофиллина (Т 1/2). Границы фенотипических групп: Т 1/2 < 8 час – "быстрые", Т 1/2 = 8-13 "медленные" и Т 1/2 > 13 час – "очень медленные" окислители [5].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния Тромбо АСС 100 на показатели агрегации тромбоцитов представлены в табл. 3.

Исследование АТ выявило достоверное снижение степени максимальной агрегации и

времени агрегации при всех концентрациях индуктора. Скорость агрегации достоверно не отличалась от исходных показателей.

Динамика коэффициента чувствительности к дезагрегантной терапии (Ra%) и показателя степени максимальной агрегации на фоне терапии Тромбо АСС 100 представлена на рис. 3.

Таблица 3

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне приема Тромбо АСС 100 и до назначения ААТ

Параметры		Больные до ААТ n = 50, M ± m	Тромбо АСС 100 n = 50, M ± m	p	
Агрегация тромбоцитов	2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	степень агрегации, %	51,71±3,61	40,89±2,70	p<0,05
		время агрегации, мин: сек	2:55±00:18	1:41±00:10	p<0,01
		скорость агрегации, (30с)%/мин	48,13±2,32	47,0±1,91	Нд
	5,0 мкмоль/л АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	степень агрегации, %	71,41±2,38	60,61±2,28	p<0,01
		время агрегации, мин: сек	4:09±0:13	2:46±0:11	p<0,001
		скорость агрегации, (30с)%/мин	56,46±2,66	55,0±2,99	Нд
	10,0 мкмоль/л АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	степень агрегации, %	72,76±2,31	59,79±2,37	p<0,001
		время агрегации, мин: сек	3:52±00:11	3:12±00:11	p<0,05
		скорость агрегации, (30с)%/мин	62,40±2,34	55,77±2,66	Нд

Примечание: p – достоверность различий показателей при сравнении с больными до назначения ААТ.

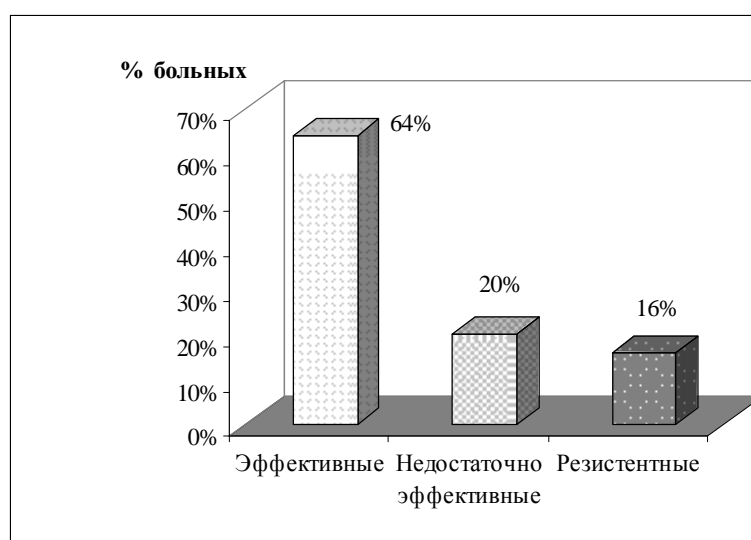


Рис. 3. Распределение больных по эффективности к ААТ с учетом коэффициента чувствительности (Ra%) и степени максимальной агрегации на фоне терапии Тромбо АСС 100.

С целью попытки преодоления резистентности 18 больным, резистентным и недостаточно эффективным к Тромбо АСС 100, был дополнительно назначен кардиостатин - 20 мг/сутки.

Как представлено в табл. 4, через 3 месяца сочетанной терапии достоверно снизилась степень максимальной агрегации при низкой и

средней концентрации индуктора ($p < 0,05$ и $p < 0,005$).

При анализе Ra% и максимальной степени агрегации тромбоцитов выявлено увеличение дезагрегантного эффекта у 22% через 1 месяц и у 39% больных через 3 месяца сочетанного приема (рис. 4).

Таблица 4

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне приема Тромбо АСС 100 и кардиостатина

Параметры			Тромбо АСС 100 n = 18, M ± m	Тромбо АСС 100 + кардиостатин (1 месяц) n = 18, M ± m	Тромбо АСС 100 + кардиостатин (3 месяца) n = 18, M ± m
Агрегация тромбоцитов	2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	степень агрегации, %	44,91±3,00	42,63±3,07 Нд*	35,16±1,77 p<0,05*
		время агрегации, мин: сек	1:50±00:13	1:25±00:08 Нд*	1:22±0:10 Нд*
		скорость агрегации, (30с)%/мин	48,72±2,45	53,01±3,15 Нд*	46,0±1,71 Нд*
	5,0 мкмоль/л АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	степень агрегации, %	64,86±2,26	61,45±2,35 Нд*	55,66±2,16 p<0,005*
		время агрегации, мин: сек	2:58±0:14	2:45±0:11 Нд*	3:00±0:11 Нд*
		скорость агрегации, (30с)% / мин	53,64±4,19	60,43±3,39 Нд*	49,09±1,99 Нд*
	10,0 мкмоль/л АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	степень агрегации, %	64,42±2,18	63,42±2,17 Нд*	60,86±2,27 Нд*
		время агрегации, мин: сек	3:21±00:11	3:09±00:09 Нд*	3:19±0:09 Нд*
		скорость агрегации, (30с)%/мин	56,38 ±2,21	57,47±2,75 Нд*	55,53±1,93 Нд*

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с группой, принимающей Тромбо АСС 100.

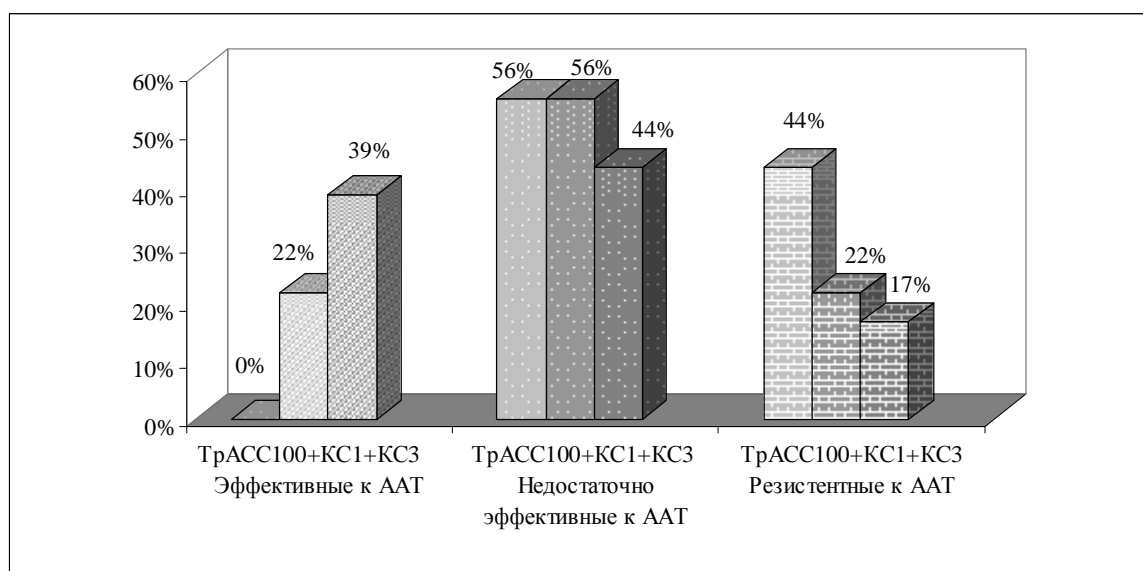


Рис. 4. Распределение больных по эффективности к ААТ с учетом коэффициента чувствительности (Ra%) и степени максимальной агрегации на фоне сочетанной терапии Тромбо АСС 100 и кардиостатином.

Таким образом, 39% резистентных больных стали чувствительными к ААТ на фоне длительного сочетанного приема Тромбо АСС 100 и кардиостатина 20 мг/сутки.

Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма лекарственных препаратов связаны с генетическим полиморфизмом окислительного метаболизма, обусловленным моногенным контролем синтеза ферментов группы цитохрома Р450 [9, 10, 15], в связи с чем существенное практическое значение имеет оценка роли фенотипа окисления в реализации конечного терапевтического эффекта препаратов.

По скорости окислительного метаболизма больные распределились следующим образом:

соотношение пациентов с "быстрым", "медленным" и "очень медленным" типом метаболизма было 6 – 9 – 3 соответственно.

Гипохолестеринемический эффект кардиостатина определялся как недостаточный – при снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП менее 10% от исходных значений, умеренный – менее 20%, выраженный – 20 и более % от исходного уровня. Проведенный анализ данных между степенью снижения уровня общего ХС кардиостатином и исходными показателями окисления выявил четкое преобладание доли больных с отсутствием или недостаточным гипохолестеринемическим эффектом среди "быстрых" окислителей, по сравнению с группой "медленных" окислителей (табл. 5).

Таблица 5

Зависимость степени снижения общего ХС при лечении кардиостатином от фенотипа окислительного метаболизма

Группа больных	Общий ХС, %		%, больных с недостаточным эффектом		%, больных с умеренным эффектом		%, больных с выраженным эффектом	
	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.
"быстрые" n=6	11,5± 1,3	13,8± 2,4	50%	50%	50%	33%	–	17%
"медленные и очень медленные" n=12	17,5± 2,8	20,4± 2,4	17%	-	50%	50%	33%	50%

Таблица 6

Зависимость степени снижения ХС ЛПНП при лечении кардиостатином от фенотипа окислительного метаболизма

Группа больных	ХС ЛПНП, %		%, больных с недостаточным эффектом		%, больных с умеренным эффектом		%, больных с выраженным эффектом	
	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.
"быстрые" N = 6	9,1± 1,0	11,1± 1,51	50%	50%	50%	50%	–	–
"медленные и очень медленные" N = 12	15,2± 0,7**	18,2± 1,2*	–	–	92%	58%	8%	42%

Примечание: * – достоверность различий, $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ по сравнению с "быстрыми" окислителями.

Динамика снижения показателей общего ХС и ХС ЛПНП на фоне лечения кардиостатином в дозе 20 мг/сутки

Показатель	Исходно	После 1 месяца	После 3 месяцев
Общий ХС	6,27±0,2	5,32±0,24 (p<0,001)	5,15±0,24 (p<0,001)
ХС ЛПНП	3,86±0,15	3,37±0,16 Нд	3,27±0,16 Нд

Примечание: p – достоверность различий показателей по сравнению с исходными значениями.

Анализ степени снижения ХС ЛПНП (табл. 6.) подтверждает вышеуказанную тенденцию – снижение ХС ЛПНП в группе "медленных" окислителей достоверно превышает аналогичный показатель в группе с "быстрым" фенотипом окисления.

Корреляционный анализ выявил достоверную связь между T 1/2 теofilлина и степенью снижения ХС ЛПНП в течение 1 и 3 месяцев приема кардиостатина в дозе 20 мг/сутки ($r = 0,578$, $p < 0,05$ и $r = 0,468$, $p < 0,05$ соответственно), а также достоверную связь между степенью снижения общего ХС и ХС ЛПНП через 3 месяца приема кардиостатина в дозе 20 мг/сутки и эффективностью к ААТ ($r = 0,476$, $p < 0,05$ и $r = 0,471$, $p < 0,05$ соответственно).

Следует отметить, что при приеме кардиостатина в дозе 20 мг/сутки в течение 3 месяцев целевые значения общего ХС и ХС ЛПНП достигнуты у 22% и 11% больных соответственно, все они "медленные" окислители. Это свидетельствует о том, что доза кардиостатина 20 мг/сутки недостаточна для коррекции гиперхолестеринемии у больных ИБС (табл. 7).

Следовательно, наличие медленного фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный и умеренный гиполипидемический эффект при лечении препаратами, элиминирующимися из организма путем метаболического окисления. Доказано, что снижение уровня ХС на каждые 10% снижает смертность от ИБС на 15%, а общую смертность на 11% [4], в связи с чем доза кардиостатина должна быть выше 20 мг/сутки у больных с "быстрым" фенотипом окисления.

Таким образом, дополнительное назначение кардиостатина у резистентных к АСК

больных позволяет оптимизировать ААТ. Определение скорости окислительного метаболизма позволяет индивидуализировать фармакологическую коррекцию гиперлипидемий кардиостатином и таким образом увеличить эффективность ААТ у резистентных к препаратам ацетилсалициловой кислоты больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова Г.А. Тромбо АСС – роль и место в профилактике тромботических состояний / Г.А. Барышникова. – М., 2003. – 20 с.
2. Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАОКООН). Пилотное рандомизированное исследование / Г.П. Арутюнов, Т.П. Карцева, Н.Ю. Воеводина и др. // Терапевт. арх. – 2005. - № 9. – С. 53-60.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации разработаны комитетом экспертов ВНОК. – 2004. – С. 3.
4. Карпов Ю.А. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Кардиология. – 2005. - № 8. – С. 4-7.
6. Качмарская Л.М. Особенности фармакокинетики препаратов теofilлина у больных с бронхообструктивным синдромом // Межобл. науч. конф. "Актуальные вопросы научно-практической медицины". – Орел, 1997. – С. 410-412.
7. Люсов В.А. Метод графической регистрации агрегации тромбоцитов и изменение ее при ишемической болезни сердца / В.А. Люсов, Ю.Б. Белоусов // Лаб. дело. – 1971. - № 8. – С. 459-461.
8. Поляков А.Е. Метод исследования агрегационной функции тромбоцитов / А.Е. Поляков, В.А. Черняк // Лаб. дело. – 1988. - № 1. – С. 19-20.

9. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова и др. – М.: Литтерра, 2005. – 971 с.
10. Симон В.А. Цитохром Р450 и взаимодействие лекарственных веществ / В.А. Симон // Рос. журн. гастроэнтер., гепат. и колопроктологии. - 2002. - № 6. - С. 25-30.
11. Холодов Л.Е. Проблемы индивидуальных различий фармакокинетики у людей / Л.Е. Холодов // Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики: Тез. докл. - М., 1982. – С. 11-12.
12. Aspirin Use in Older Patients With Heart Failure and Coronary Artery Disease / F.A. Masoudi, P. Wolfe, E.P. Havranek, S.S. Rathore // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 955-962.
13. Effect of atorvastatin on C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes: a substudy of the MIRACL trial (abstract) / S. Kinlay, N. Rafai, P. Libby et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 322-323.
14. Effect of statin therapy on C reactive protein levels. The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 64-70.
15. Eikelboom J.W. Aspirin Resistance: A New Independent Predictor of Vascular Events? / J.W. Eikelboom // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 966-974.
16. Functional analysis of the phenobarbital-responsive unit in rat CYP2B2 / S. Liu, I. Rivera-Rivera, A.J. Bredemeyer, B. Kemper // Biochem. Pharm. - 2001. – Vol. 2. - P. 48-52.
17. Hankey G.J. Aspirin resistance / G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // BMJ. – 2004. - Vol. 328. – P. 477-479.
18. Long-term effect of pravastatin on plasma concentration of C reactive protein / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 230-235.
19. Mason P.J. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease / P.J. Mason, A.K. Jacobs, J.E. Freedman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 986-993.
20. McKee S.A. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance / S.A. McKee, D.C. Sane, E.N. Deliargyris // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 88. – P. 711-716.
21. Pasceri V. Direct proinflammatory effects of CRP on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson // Circulation. - 2000. – Vol. 102. – P. 2165-2168.
22. Venugopal S.K. Demonstration that CRP decreases eNOS expression in human endothelial cells / S.K. Venugopal, S. Devaraj, J. Juanna // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1439-1441.

УДК 574:612.017.1–056.2[470.323]

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

© Зайцева Л.Ю., Калуцкий П.В.

Кафедра микробиологии Курского государственного медицинского университета

Выявлены некоторые различия показателей неспецифического, а также клеточного и гуморального иммунитета у здоровых детей раннего возраста, проживающих в Курской области, в регионах с нормальными и повышенными значениями геомагнитного поля. Полученные данные свидетельствуют о повышенной активности иммунной системы под воздействием аномального экологического фактора. Установлено, что полученные данные отличались от общепринятых нормативов, что позволяет рекомендовать их в качестве региональных норм и дает возможность более полно оценить состояние иммунной системы детей раннего возраста в нашем регионе.

Ключевые слова: иммунный статус, здоровые дети, региональные нормативы.

TERRITORIAL PECULIARITIES OF IMMUNE STATE IN EARLY AGE CHILDREN LIVING IN KURSK REGION

Zaytseva L. Yu., Kalutsky P. V.

Microbiology Department of the Kursk State Medical University

Some differences of nonspecific immune resistance, cellular and humoral immunity in healthy early age children living in Kursk region in areas with normal and abnormal geomagnetic field were investigated. The activity of immune system was increased under the influence of the abnormal ecologic factor. The results we have received differ from normal ones, and that allows them to be recommended as the regional norms and enables to study the immune system of early age children in our region more thoroughly.

Key words: immune state, healthy children, regional norms.

В настоящее время Курская область представляет собой активно развивающийся промышленно-аграрный комплекс. Этому способствует выгодное географическое положение, наличие железнодорожных и автомобильных магистралей, многоотраслевой хозяйственный комплекс [4].

Среди населённых пунктов Курской области г. Курск занимает особое место, так как здесь сконцентрировано основное количество промышленных предприятий.

Особые природно-экологические условия Железнодорожного района и г. Железнодорожска определяются следующими основными факторами: активным воздействием на окружающую среду Михайловского горно-обогатительного комбината и других промышленных предприятий, выбросами в атмосферу от постоянно растущего количества автотранспорта, наличием аномально высоких значений напряжённости геомагнитного поля (ГМП).

Функционирование человеческого организма в определённой мере обеспечивается

взаимоотношениями с факторами окружающей среды. Особую важность при этом приобретает её влияние на иммунологическую реактивность. Человек постоянно подвергается воздействию таких абиотических факторов, как температура воздуха, барометрическое давление, постоянное магнитное поле Земли [2, 3].

При сопоставлении уровней загрязнения окружающей среды в городах Курске и Железнодорожске оба региона можно отнести к экологически неблагоприятным территориям. Однако в регионе Курской магнитной аномалии (КМА), центром которой является г. Железнодорожск, помимо влияния техногенного загрязнения, живые организмы подвержены воздействию аномального геомагнитного поля, напряжённость которого в 4-5 раз превышает фоновые значения [1].

Целью нашего исследования было проанализировать изменения иммунологических показателей у детей раннего возраста, длительно проживающих в условиях воздействия аномального магнитного поля Земли. Ранний

возраст детей был взят нами как один из критических периодов становления иммунной системы [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 36 здоровых детей в возрасте от 1 до 3 лет, родившихся и постоянно проживающих в условиях повышенной напряжённости магнитного поля (г. Железногорск). Группу контроля составили 30 детей того же возраста, живущих в регионе с фоновыми значениями геомагнитного поля (г. Курск).

В исследование не включались дети с хронической соматической патологией, аллергическими заболеваниями, частыми респираторными инфекциями. Неспецифическая резистентность организма оценивалась по следующим показателям: общее количество лейкоцитов периферической крови, абсолютное и относительное количество лимфоцитов. Фагоцитарный процесс изучали в соответствии с общепринятой методикой [8] с расчетом относительного содержания активных фагоцитов (фагоцитарный показатель) и количества фагоцитированных микроорганизмов в пересчете на 1 фагоцит (фагоцитарное число). Бактерицидная активность нейтрофилов оценивалась в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [7]. Оценка гумораль-

ного иммунитета проводилась на основании определения содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. При исследовании клеточного иммунитета определялось относительное и абсолютное количество CD3, CD4, CD8 лимфоцитов. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена вычислялся иммунорегуляторный индекс. Полученные результаты сравнивались с нормальными значениями перечисленных показателей, предложенными С.А. Кетлинским и Н.М. Калининой в 1998 году, Г.И. Назаренко и А.А. Кишкун в 2000 году [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической (М) и средней ошибки средней (m) с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения поставленной цели мы провели сравнение основных показателей иммунитета у детей раннего возраста, проживающих в Курской области на территориях, различающихся по значениям напряжённости геомагнитного поля.

Сравнительный анализ содержания общего количества у детей в контрольной и исследу-

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей врождённого иммунитета у детей, проживающих в регионе с повышенными значениями напряжённости ГМП

Показатель	Группа контроля (г. Курск)	Исследуемая группа (г. Железногорск)	Стандартные нормативы
	1	2	3
Лейкоциты (10^9 /л)	$4,7 \pm 0,8^{2,3}$	$7,25 \pm 0,3^1$	6,8-10
Лимфоциты относит. (%)	$49,6 \pm 0,3^2$	$60,5 \pm 1,7^1$	38-53
Лимфоциты абсолют. (10^9 /л)	$2,3 \pm 0,1^{2,3}$	$4,3 \pm 0,2^1$	2,9-5,1
Фагоцитарный показатель (%)	$41,1 \pm 1,1^{2,3}$	$54,4 \pm 1,2^{1,3}$	65-95
Фагоцитарное число	$2,6 \pm 0,1^{2,3}$	$3,8 \pm 0,1^{1,3}$	5-10
НСТ-тест спонтанный (%)	$9,2 \pm 0,5^2$	$10,8 \pm 0,2^{1,3}$	<10
НСТ-тест стимулированный (%)	$44,5 \pm 1,3^2$	$53,4 \pm 1,7^1$	40-80

Примечание: цифрами надстрочного индекса обозначены группы, различия по сравнению с которыми достоверны ($p < 0,05$) или их значения отличаются от стандартных нормативов.

дуемой группах выявил достоверные различия между ними по этому показателю (табл. 1). Кроме этого, данные детей группы контроля были ниже нормальных параметров. Оценивая функциональную активность фагоцитирующих клеток, необходимо в первую очередь отметить более низкие значения фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа в группе контроля (дети г. Курска). При этом если показатели, определенные у детей г. Железнодорожска, не выходили за границы общепринятой нормы, то результаты контрольной группы были достоверно ниже нормы. Что же касается активности кислородзависимых бактерицидных систем, то значения как спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста в исследуемой группе превышали значения контрольной. Однако оба показателя группы контроля не выходили за границы нормы, тогда как результаты спонтанного НСТ-теста в исследуемой группе превышали её верхнюю границу.

У детей, проживающих в г. Железнодорожске, можно также отметить повышение как относительного, так и абсолютного числа лимфоцитов по сравнению с контролем. В то же время значения этих показателей в группе контроля, а также абсолютное количество лимфоцитов в исследуемой группе находились в пределах возрастной нормы. Относи-

тельное же содержание лимфоцитов в исследуемой группе ($60,5 \pm 1,7\%$) значительно превышало верхнюю границу общепринятых нормативов (53%).

При сравнении показателей клеточного иммунитета было установлено, что содержание относительного количества лимфоцитов, несущих CD3 рецепторы, у детей в г. Железнодорожске оказалось несколько ниже нормальных значений, в то время как абсолютное их число не выходило за пределы общепринятых нормативов (табл. 2). У детей г. Курска, напротив, абсолютные значения находились на нижней границе нормы и были почти в 2 раза ниже показателей исследуемой группы. Субпопуляция Т-лимфоцитов, несущая CD4 рецепторы, также характеризуется более высокими, по сравнению с контролем, значениями в исследуемой группе. В последней группе как абсолютное, так и относительное количество CD4-лимфоцитов превышало верхнюю границу нормы, тогда как в контроле это было справедливо только для относительного их содержания.

Количество лимфоцитов, несущих CD8 рецепторы, у детей раннего возраста, проживающих в г. Железнодорожске, значительно снижено в сравнении со стандартными нормативами. При оценке аналогичных показателей у детей, проживающих на территории с

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста, проживающих на территории КМА

Показатель	Группа контроля (г. Курск)	Исследуемая группа (г. Железнодорожск)	Стандартные нормативы
	1	2	
CD3 (%)	$59,2 \pm 0,6^3$	$58,6 \pm 1,6^3$	62-69
CD3 ($10^9/\text{л}$)	$1,4 \pm 0,4^{2,3}$	$2,5 \pm 0,1^1$	1,8-3
CD4 (%)	$41,2 \pm 0,6^{2,3}$	$48,5 \pm 1,4^{1,3}$	30-40
CD4 ($10^9/\text{л}$)	$1,0 \pm 0,4^2$	$2,0 \pm 0,1^{1,3}$	1,0-1,8
CD8 (%)	$18,4 \pm 0,6^{2,3}$	$10,3 \pm 0,4^{1,3}$	25-32
CD8 ($10^9/\text{л}$)	$0,4 \pm 0,1^3$	$0,4 \pm 0,01^3$	0,8-1,5
CD4/CD8	$2,3 \pm 0,2^{2,3}$	$4,8 \pm 0,6^{1,3}$	1-1,6
Ig M (г/л)	$1,5 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	0,5-2,2
Ig A (г/л)	$1,3 \pm 0,1^2$	$1,7 \pm 0,1^{1,3}$	0,3-1,3
Ig G (г/л)	$6,2 \pm 0,4^2$	$10,1 \pm 0,4^1$	3,1-15,8

Примечание: цифрами надстрочного индекса обозначены группы, различия по сравнению с которыми достоверны ($p < 0,05$) или их значения отличаются от стандартных нормативов.

нормальными значениями напряжённости ГМП, выявлено лишь незначительное снижение их абсолютного числа. При этом относительное содержание CD8-лимфоцитов выше у детей г. Курска. Соответственно значения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) сильно различаются как в сравниваемых группах, так и по отношению к норме. В группе железнодорожников детей иммунорегуляторный индекс составил $4,8 \pm 0,6$ при норме: $1-1,6$ ($p < 0,05$).

Содержание иммуноглобулинов классов М и G у детей г. Железнодорожники и всех классов антител у обследованных в г. Курске находилось в пределах нормальных значений, в то время как уровень иммуноглобулинов класса А у железнодорожников детей превышал их. Однако выявлены некоторые различия между контрольной и исследуемой группами: концентрация иммуноглобулина G и А у детей в г. Железнодорожники составила $10,1 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,1$ г/л, а у курских детей – $6,2 \pm 0,4$ и $1,3 \pm 0,1$ г/л соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о наличии значительных различий ряда показателей врождённого и адаптивного иммунитета у детей контрольной и исследуемой групп по сравнению с общепринятыми нормами. Так, у здоровых детей, проживающих в г. Курске, выявлены отличия по общему количеству лейкоцитов и лимфоцитов, фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу, относительному и абсолютному содержанию клеток, несущих CD3 и CD8 рецепторы, относительному количеству CD4-лимфоцитов, а также в значении CD4/CD8. У детей г. Железнодорожники 10 показателей из 17 отличались от нормативных. Сюда входили: фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, спонтанный НСТ-тест, относительное содержание лимфоцитов, относительное и абсолютное количество CD4, CD8-лимфоцитов, относительное содержание CD3-лимфоцитов и CD4/CD8. Полученные нами данные не противоречат результатам, выявленным при обследовании взрослых здоровых доноров, длительно проживающих на территории г. Железнодорожники и, следовательно, подвергающихся постоянному воздействию ГМП, повышенной напряжённости [6]. Содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови детей исследуемой группы несколько превышает

нормальные значения и достоверно различается с показателем контрольной группы. Это позволяет говорить о необходимости определения "региональных норм" в отношении иммунологических показателей, поскольку сравнение получаемых при исследовании детей данных иммунограммы с общепринятыми нормативами не позволяет, с нашей точки зрения, объективно судить об иммунном статусе организма. Особенно актуальным данный вопрос является для регионов, на территории которых выражено воздействие особых природных или антропогенных факторов. Определение нормативных показателей в условиях постоянно изменяющейся экологической обстановки и разработка критериев здоровья являются важной и перспективной задачей экологии и экологической иммунологии [9]. Наличие в этом случае региональных норм, полученных на основе обследования состояния иммунитета клинически здоровых детей, постоянно проживающих на данной территории, позволит оценить вклад различных факторов в состояние здоровья ребенка.

Однако уже на основании приведенных в работе данных можно утверждать, что иммунная система детей, находящихся под воздействием аномально высокого геомагнитного поля, находится в состоянии повышенного напряжения. Поэтому актуальными являются исследования, посвящённые детальному изучению реагирования организма детей на различные факторы в условиях влияния аномально магнитного поля и разработке способов снижения этого воздействия.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Установлено повышение активности отдельных звеньев иммунной системы у здоровых детей раннего возраста, проживающих в регионе с аномальными значениями ГМП, на фоне значительного снижения количества CD8-лимфоцитов по сравнению с общепринятыми нормами и контрольной группой.

2. Выявленные отличия показателей неспецифической резистентности организма, факторов клеточного и гуморального иммунитета у здоровых детей раннего возраста, проживающих на территории Курской области, диктуют необходимость установления региональных норм. Полученные в ходе исследова-

дования результаты можно рекомендовать для использования при расчёте нормативов для детей раннего возраста в регионе.

3. Основной причиной изменений иммунологической реактивности в регионе КМА является неспецифическое стрессовое воздействие аномального абиотического фактора – ГМП повышенной напряжённости.

4. Постоянная напряжённость системы иммунитета, особенно в критические периоды её становления, может приводить к неадекватным реакциям организма при возникновении инфекционного процесса. Дополнительная антигенная стимуляция способна вызвать срыв адаптационных и защитных механизмов и соответственно затяжное и негладкое течение инфекционных заболеваний у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бельский В.В.* Биофизические и медико-биологические аспекты магнитобиологии / В.В. Бельский, М.П. Попов, П.В. Калущкий, В.В. Киселева. – Курск, 1997. – 143 с.
2. *Вельтищев Ю.Е.* Экопатология детского возраста / Ю.Е. Вельтищев // Педиатрия. – 1995. - № 4. – С. 26-33.
4. *Демин В.Ф.* Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии / В.Ф. Демин, С.О. Ключников, Г.Н. Покидкина // Педиатрия. – 1995. - № 3. – С. 98-101.
5. Доклад об использовании природных ресурсов и состоянии окружающей среды Курской области в 2003 году / Главное управление природных ресурсов и охраны окружающей среды Министерства природных ресурсов РФ по Курской области. – Курск, 2004. – 137 с.
6. Иммунология и иммунопатология детского возраста / В.Ф. Стефании, Ю.Е. Вельтищев. - М.: Медицина, 1996. – 384 с.
7. *Назаренко Г.И.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 340 с.
8. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. рек. / Сост. М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. - Казань, 1979. - 14 с.
9. *Теплова С.Н.* Оценка факторов неспецифической защиты организма от инфекции в клинической практике (Метод. рек.) / С.Н. Теплова. - Челябинск, 1978. - 57 с.
10. *Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и др.* Физиология иммунной системы и экология // Иммунология. – 2001. - № 3. – С. 12-16.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКОЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

© *Иванов И.С., Окунев О.А., Яковлева М.В., Нестеренко С.Н.*

Кафедра хирургических болезней № 1
Курского государственного медицинского университета

Около 45% грыж являются рецидивными. Основной проблемой лечения грыж остается выбор типа пластики и синтетического аллотрансплантата.

Нами было пролечено 169 пациентов, 99 оперировано методами аутопластики и 70 с использованием лавсановых эндопротезов "Эслан". У 35 пациентов с аллогерниопластикой "Эсланом" для оптимизации послеоперационного периода исследовались концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в жидкостных паратрансплантатных образованиях, в том числе с целью определения зависимости этих показателей от размера грыжи. Для проведения аспирации было разработано специальное устройство, получен патент.

Предложен дифференцированный подход к ведению пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от размера грыжевого дефекта, основанный на УЗ-мониторинге и иммунологических показателях. Частота рецидивов при аутопластике составила 14,3%, при использовании аллотрансплантата "Эслан" рецидивов не отмечено.

Ключевые слова: аллопластика, рецидивная грыжа, противовоспалительные цитокины, трансплантат, синтетический аллотрансплантат, ультразвуковой мониторинг, иммунологические показатели, активная операция.

THE TREATMENT PLANNING FOR PATIENTS WITH ALLOPLASTY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Ivanov I.S., Okunev O.A., Yakovleva M.V., Nesterenko S.N.

The Department of Surgery № 1 of the Kursk State Medical University

About 45% of the hernias are recurrent. The choice of operation type and synthetic allograft is the main problem of the hernia treatment.

169 patients have been treated (99 patients were operated by the methods of the autoplasmic and 70 – with the usage of the transplant "Aslan"). Concentrations of the pro- and antiinflammatory cytokines in fluid of the paratransplant formations were investigated in 35 patients with alloplasty by "Aslan" not only for optimization of the postoperative period, but also for determination of the cytokines level depending on hernias size. Special instrument has been worked out for active aspiration of the exudates from the wound (the patents have been received).

The differentiated approach has been offered for patients' treatment in postoperative period depending on the hernia size. This approach has been based on ultrasound monitoring and immunological rates. The frequency of the recurrence after autohernioplasty is about 14.3%, with no relapses in case of "Aslan" transplant usage.

Key words: alloplasty, recurrent hernia, antiinflammatory cytokines, transplant, synthetic allograft, ultrasound monitoring, immunological rates, active aspiration.

Проблема послеоперационных вентральных грыж возникла одновременно с рождением хирургии брюшной полости и остаётся нерешённой до сих пор. От 2 до 15% чревосечений заканчивается формированием послеоперационной грыжи [6], поэтому лечение послеоперационных грыж передней брюшной стенки и в настоящее время является актуальным разделом абдоминальной хирургии [3, 4, 5]. Пациенты с большими и гигантскими грыжами, как правило, физически нетру-

доспособны, что приводит их к ранней инвалидизации. Тревожным моментом в лечении послеоперационных вентральных грыж являются частые рецидивы, составляющие 15-44% [5]. Такие неблагоприятные исходы обусловлены неполноценностью местных тканей, используемых для закрытия грыжевых ворот [3, 4, 5]. Проблема современной хирургии рецидивных вентральных грыж заключается в сложности правильного выбора между различными способами пластики

[1, 2]. В результате выбор хирургической методики определяется установками хирургической школы и субъективным мнением хирурга. Это ведёт к неоправданному расширению показаний к одним методикам и сужению показаний к другим. До сих пор, несмотря на существование современных синтетических материалов, не определено место аллопластических методик в лечении рецидивных вентральных грыж, показания к ним разнятся от тотального применения до полного забвения. Также остается много нерешенных вопросов в ведении больных в послеоперационном периоде.

Кафедра хирургических болезней № 1 обладает многолетним опытом лечения послеоперационных вентральных грыж с применением полимерных имплантантов (лавсан, полипропилен). Настоящее сообщение основано на изучении исходов пластики у 169 пациентов, из которых 99 оперировано методами аутопластики и 70 с использованием лавсановых эндопротезов.

Частота различных способов герниопластики в 2000 году выглядела следующим образом: Сапезко - 43%, Кунц - 30,5%, край в край - 10%, аллопластика - 8,5%, Мейо - 8%. А в 2003 году структура этих показателей изменилась: Сапезко - 30%, Кунц - 26,7%, аллопластика - 24%, край в край - 15,6%, Мейо - 4,7%. В 2004 году случаи применения методик аутопластики были отмечены лишь в единичных случаях. Приведенные выше данные показывают, что в последнее время приоритет отдается методикам аллогерниопластики. Все грыжи возникли после следующих оперативных вмешательств: холецистэктомии (43,7%), гинекологические вмешательства (26,3%), аппендэктомии (13%), герниопластики по поводу пупочных грыж (10,2%) и другие вмешательства на передней брюшной стенке (7,8%). Наиболее многочисленной являлась возрастная группа в интервале от 45 до 65 лет. По размерам грыжевого дефекта было отмечено следующее распределение:

малые - 6,3%, средние - 60,7%, большие - 18%, гигантские - 14%. Чаще всего грыжевое выпячивание локализовывалось в окологрыжевой области (73,5%).

Среднее пребывание больных в стационаре при использовании методик аутопластики составило 12,9 + 1,2 суток, а при использовании синтетических имплантантов 16,3 + 0,8 суток. Увеличение количества койко-дней связано с тем, что имплантируется инородное тело, вызывающее ответную реакцию организма, которая проявляется местно формированием сером, а системно подъёмом температуры и лейкоцитозом. Частота рецидивов при использовании методик аутопластики, по нашим данным, составила 14,3%, а при использовании аллотрансплантата "Эслан" рецидивов не отмечено.

С целью оптимизации послеоперационного периода у пациентов с аллогерниопластикой нами были исследованы концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в жидкостных паратрансплантатных образованиях. Была отобрана группа из 35 пациентов с аллогерниопластикой лавсановым эндопротезом. Всем больным проводился активный сонографический мониторинг области послеоперационной раны для обнаружения паратрансплантатных образований - сером. При их обнаружении выполнялось пункционное дренирование под ультразвуковым контролем. У 25 (71,4%) пациентов послеоперационный период осложнился формированием сером.

После установления факта наличия жидкостного образования выполнялась направленная пункция полости экссудации под ультразвуковым контролем для определения вида экссудации, последовательно переходящая в пункционную эхосанаацию. Количество пункционных вмешательств, по нашим данным, зависело от размера грыжевого дефекта. В таблице 1 представлено соотношение: размер грыжевого дефекта - количество пункций.

Таблица 1

Зависимость числа пункций от размера грыжевого дефекта

Размер грыжи		Количество пункций
Малая	< 10 см	0
Средняя	10-20 см	1,1 ± 0,5
Большая	21-25 см	2,3 ± 1,1 (p < 0,01)
Гигантская	25 >	4,6 ± 1,7 (p < 0,01)

Нами установлено, что количество пункционных дренирований прямо пропорционально зависит от размера грыжевого дефекта. Установлены достоверные отличия ($p < 0,01$) в количестве пункций между пациентами со средними грыжами и пациентами с большими и гигантскими грыжами.

Нами было разработано устройство для пункций паратрансплантатных образований под УЗ-контролем. Устройство состоит из металлического кольца (1) со стержнем (2), на котором есть резьба и гайка (3) для фиксации системы рычагов, соединенных между собой подвижно. Устройство фиксируется при помощи металлического кольца на нижней трети одноразового шприца. После фиксации металлического кольца на шприце, к нему крепится система подвижно соединенных рычагов (4, 5, 6). Рычаг (6) снабжён кольцом (7) для фиксации пальца руки. Система рычагов (4, 5, 6) приводит в движение поршень шприца, что обеспечивает забор пункционного материала одной рукой, оставляя вторую для манипуляции УЗ-датчиком. На устройство для пункций паратрансплантатных образований под УЗ-контролем получен патент № 48737. Устройство использовалось для пункций у 12 пациентов с вентральными грыжами.

Полученный в процессе пункционных дренирований материал исследовался на содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО α . Провоспалительные и противовоспалительные цитокины отражают развитие раневого процесса.

Провоспалительные цитокины стимулируют развитие воспалительной реакции, а противовоспалительные блокируют. Поэтому "баланс" между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов определяет развитие раневого процесса. Иммунологические

критерии выбраны нами как наиболее чувствительные и тонкие показатели, характеризующие течение раневого процесса в послеоперационной ране.

Полученный пунктат исследовался стандартным набором цитокинов фирмы "Цитокин" на содержание про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО α . Группа пациентов с малыми грыжами нами не рассматривалась, потому что в ней не проводилось пункционное дренирование, а у пациентов со средними грыжами полученные данные оказались статистически недостоверными из-за малого числа пункций. При исследовании иммунологической картины, продуцируемых цитокинов, нами достоверно было установлено, что увеличение грыжевого дефекта в размерах приводит к более активной продукции ИЛ-8 и ФНО α . Увеличение концентрации ИЛ-8 и ФНО α в два раза у пациентов с большими грыжами отмечалось на $4,8 \pm 1,5$ дня, а в группах пациентов с гигантскими грыжами на $3,5 + 1,3$ дня. Повышение концентрации ИЛ-4 в два раза у группы пациентов с большими грыжами происходило на $5,3 \pm 1,8$ сутки. ИЛ-4 продолжал определяться вплоть до $9,1 \pm 1,2$ суток. У пациентов с гигантскими грыжами увеличение концентрации ИЛ-4 в два раза в исследуемом материале было отмечено на $6,4 \pm 1,9$ сутки. Прекращение продукции ИЛ-4 отмечалось на $12,7 + 1,7$ сутки. Нами была предпринята попытка установить, в какой зависимости с иммунологическими критериями находятся общеклинические показатели (температура тела и выраженность лейкоцитоза). Коэффициент корреляции между провоспалительными цитокинами и общеклиническими данными составил 0,67, а между противовоспалительными и общеклиническими 0,59.

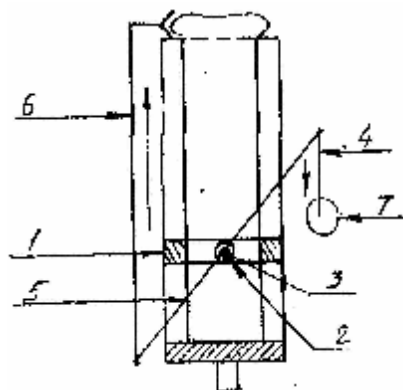


Рис. 1. Устройство для пункций паратрансплантатных образований под УЗ-контролем.

ЛИТЕРАТУРА

На основе полученных данных нами предлагается следующий лечебно-диагностический алгоритм. Определяем размер грыжевого дефекта. Пациентов с малыми и средними грыжами оперируем без постановки дренажей в зону фиксации эндопротеза. У больных с большими и гигантскими грыжами мы рекомендуем ставить дренажи в зону фиксации аллотрансплантата на срок 6 суток и 7,5 суток соответственно. После удаления дренажей область послеоперационной раны подвергалась УЗ-контролю. В случае необходимости проводится пункционное дренирование.

Таким образом, нами предложен дифференцированный подход к ведению пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от размера грыжевого дефекта, основанный на УЗ-мониторинге и иммунологических показателях, отражающих локальные изменения в послеоперационной ране и коррелирующих с общеклиническими данными. Предложенный алгоритм послеоперационного ведения ventральных грыж позволил сократить срок лечения пациентов и снизить количество послеоперационных осложнений.

1. Аллопластика брюшной стенки при грыжах с использованием лавсанового и фторлонового протеза. Методическое письмо МЗ СССР. – М., 1971. – С. 13.
2. *Дерюгина М.С.* Сетка-протез (ЛС-60) из полифильных волокон лавсана для пластики дефектов брюшной стенки. Новые методы диагностики и лечения, разработанные в Томском медицинском институте. – Томск, 1974. – С. 29-31.
3. *Плечев В.В., Корнилаев П.Г., Шавалеев Р.Р.* Хирургическое лечение больных послеоперационными ventральными грыжами. – Уфа, 2000. – 152 с.
4. *Рехачёв В.П.* Послеоперационные ventральные грыжи. Диастазы прямых мышц живота. – Архангельск: Изд. Центр АГМА, 1999. – 197 с.
5. *Тоскин К.Д., Жебровский В.В.* Грыжи брюшной стенки. – М.: Медицина, 1990. – 270 с.
6. *Kurczyk-Ioeris D., Nreutner K.H., Tons C., Schumpelick V.* Incisional hernia. Causes and principles of repair / Zentralbl Chir. – 1990. – 115(18). – P. 1161-1167.

КОМПРЕССИОННЫЙ СТЕНОЗ ЧРЕВНОГО СТВОЛА: ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© Михеев И.Н.

Кафедра общей патологии медицинского института
Орловского государственного университета, Орел

Обследовано 276 больных с компрессионным стенозом чревного ствола (ЧС), из которых 261 был подвергнут хирургической декомпрессии ЧС. Основной причиной компрессии ЧС явилось его сдавление срединной дугообразной связкой, медиальными ножками диафрагмы и нейроганглионарной тканью чревного сплетения. После хирургического вмешательства хорошие ближайшие и отдаленные результаты отмечены у 66,3% больных, значительное улучшение наблюдалось у 19,7%, незначительное улучшение – у 5,4%. На результативность хирургического лечения большое влияние оказывает сопутствующая патология органов верхнего этажа брюшной полости, а также наличие психических нарушений, который отмечались у 63,5% больных с незначительным улучшением или без такового.

Ключевые слова: компрессионный стеноз чревного ствола, результаты хирургического лечения.

COMPRESSIVE STENOSIS OF THE CELIAC TRUNK: CAUSES, CLINICAL PICTURE, SURGICAL TREATMENT RESULTS, PRACTICAL RECOMENDATIONS

Mikheev I.N.

General Pathology Department of the Medical Institute of the Oryol State University, Oryol

276 patients with the compressive stenosis of the celiac trunk (CSCT) were examined, 261 of whom were undergone surgical decompression of CT. The compression of CT proved to result from being compressed by median arcuate ligament, medial diaphragm crura and neuroganglionic tissue of celiac plexus. The positive immediate and follows-up were noticed in 66.3% patients, having been operated on, 19.7% patients had the significant improvement, and 5.4% patients had insignificant improvement. The surgical treatment results were greatly affected by the associated pathology of upper abdomen, as well as psychic disorders, which were noticed in 63.5% of patients with or without insignificant improvement.

Key words: compressive stenosis of the celiac trunk, surgical treatment results.

Компрессионный стеноз чревного ствола (КСЧС), вызванный сдавлением последнего средней дугообразной связкой диафрагмы, её внутренними ножками и нейрофиброзной тканью чревного сплетения, является давно известным анатомо-рентгенологическим феноменом [1, 3]. Эта патология относится к одному из вариантов ишемической болезни органов пищеварения (ИБОП).

Недостаточное число клинических наблюдений, в течении длительных сроков после операции, не позволяет сделать достоверные выводы об эффективности хирургической декомпрессии чревного ствола. Требуют дальнейшего анализа методы лечения больных КСЧС, сочетающимся с другими заболеваниями, в том числе заболеваниями, возникшими после операции декомпрессии, что

затрудняет разработку научно обоснованной тактики ведения больных КСЧС [2, 5-7].

КСЧС связывают с особенностями строения и развития аортального отверстия диафрагмы, при этом наиболее вероятной причиной КСЧС может быть сдавление чревного ствола и верхней брыжеечной артерии срединной дугообразной связкой, а также медиальными ножками диафрагмы. Иногда в сдавлении сосудов могут принимать участие нейрофиброзные и ганглионарные ткани чревного сплетения.

Основным признаком КСЧС является боль в животе у 100% больных, ощущаемая в надчревной, околопупочной областях, под мечевидным отростком или нескольких областях одновременно. Наиболее часто возникновение или усиление боли связано с приемом пищи спустя 15-20 мин, которая

обычно стихает спустя 1-2 часа. Эквивалентом болевых ощущений считаются чувство тяжести и распирания в надчревной области у 96% больных, а также отрыжка, изжога, тошнота, рвота, дисфункция кишечника. Важным объективным симптомом ИБОП, обусловленной КСЧС, является болезненность при пальпации живота и систолический шум в эпигастральной области.

Именно систолический шум в эпигастральной области с перечисленной выше симптоматикой служит окончательным показателем к инструментальному исследованию, при этом единственным достоверным способом диагностики ИБОП, обусловленной КСЧС, является ангиографическое исследование.

Цель исследования заключалась в оценке отдаленных результатов хирургического лечения КСЧС и выработке практических рекомендаций по наиболее эффективному ведению таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С этой целью были обследованы 276 больных КСЧС, из которых 261 был оперирован. Отдаленные результаты хирургического лечения были прослежены у 243 (93,1%) в сроки от 1 до 21 года; у 15 больных КСЧС, отказавшихся от операции, прослежен анамнез.

Оценка результатов хирургической декомпрессии чревного ствола проводилась по совокупности данных клинического, лабораторного, рентгенологического, эхографического, эндоскопического, ангиографического исследований и последующей трудовой реабилитации. Данные такой оценки сопоставлялись с результатами дооперационного изучения больных, и на основании этого делался вывод об эффективности хирургического лечения.

Изучение отдаленных результатов производилось по специально разработанной для этой цели программе. При этом учитывались пол, возраст, объем оперативного вмешательства и срок, прошедший после него, данные индивидуального анамнеза, особенности клинической картины до операции, проходимость чревного ствола, нервно-психический статус, характер сопутствующих заболева-

ний, данные гистологического исследования биоптатов нейроганглиарной ткани чревного сплетения.

По данным пред- и интраоперационного обследования у 116 больных ($47,7 \pm 3,2\%$) из 243 были обнаружены различные заболевания органов верхнего этажа брюшной полости: язвенные и рубцовые поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у 65 больных ($26,7 \pm 3,7\%$), хронический панкреатит у 15 ($6,1 \pm 1,5\%$), недостаточность нижнего пищеводного сфинктера у 39 больных ($16,0 \pm 2,3\%$) и хронический калькулезный холецистит у 34 больных ($13,9 \pm 2,2\%$).

У 47 больных ($63,5 \pm 4,9\%$) из 74 обследованных были найдены те или иные отклонения со стороны психики (астено-депрессивный, астенический, ипохондрический, тревожно-депрессивный синдромы, эпилепсия), а у 60 из 92 больных ($65,2 \pm 4,9\%$), которым было проведено рентгенологическое исследование позвоночника, обнаружен остеохондроз на различных уровнях с явлениями радикулита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 234 больных из 243 (96,3%) диагноз КСЧС был установлен на основании ангиографической картины; у 8 ($3,3 \pm 1,1\%$) диагноз был установлен по клиническим данным и подтвержден во время операции, у 1 больного диагноз был поставлен только по результатам ультразвукового сканирования.

У всех 243 больных была выполнена операция декомпрессии чревного ствола из среднего лапаротомного доступа. Она заключалась в полном освобождении этого сосуда, а иногда и его ветвей от сдавления путем рассечения, а в ряде случаев иссечения сдавливающих её тканей: срединной дугообразной связки диафрагмы, внутренних её ножек и нейрофиброзной ткани чревного сплетения. По данным интраоперационной ревизии было установлено, что срединная дугообразная связка диафрагмы в сочетании с нейрофиброзной тканью чревного сплетения являлась основной причиной компрессионного стеноза чревного ствола.

В зависимости от эффектов проведенного оперативного вмешательства обследованные

больные были распределены на 4 группы: 1 группа - больные с выздоровлением (полное исчезновение всех симптомов заболевания восстановление массы тела и трудоспособности); 2 группа - больные со значительным улучшением (исчезли боли в животе, периодически отмечаются диспептические расстройства, восстановилась трудоспособность, больные считали себя здоровыми); 3 группа - больные с незначительным улучшением (уменьшение выраженности клинических симптомов, умеренные боли в животе, отсутствие положительной динамики массы тела); 4 группа - больные без перемен (состояние после операции без существенных изменений или наступил рецидив абдоминальных симптомов).

У 44 больных (18,1%) были выполнены 48 симультантных операций на чревном стволе и органах брюшной полости по соответствующим показаниям: резекция желудка - 6, холецистэктомия - 13, аппендэктомия - 8, резекция хвоста поджелудочной железы - 1 и другие.

К концу первого года после операции у 191 больного констатировано выздоровление, у 29 - значительное улучшение, у 12 - незначительное улучшение и у 11 состояние осталось без изменений. Через 3 года после операции у 175 больных из 243 констатировано выздоровление, у 32 значительное улучшение и у 19 состояние осталось без изменений. Через 15-21 год из 66 обследованных больных выявлено выздоровление у 45, 8 чувствовали значительное улучшение и столько же ощущали незначительное улучшение, состояние без изменений оставалось у 5 больных. Судьба 4 больных из 243 оказалась неизвестной, 1 человек умер от причин, не связанных с операцией.

По данным опроса 233 больных из 243 (95,9%) об их личном мнении о результатах оперативного лечения было установлено, что 168 больных (72,1 ± 2,9%) считают себя полностью излеченными, 37 (8,2 ± 2,4%) ощущают значительное улучшение, 19 (8,2 ± 1,8%) - некоторое улучшение. Не отметили никакого улучшения всего 9 (3,8 ± 1,4%) больных.

Состояние чревного ствола в различные сроки наблюдения от 3 месяцев до 21 года было изучено у 169 больных (70,0%), при этом по данным контрольных ангиографий у

87 (35,8%) и ультразвукового сканирования у 82 (34,2%). Полное восстановление проходимости чревного ствола было констатировано у 164 (97,0 ± 1,3%) больных из 169. У одного больного (0,6 ± 0,6%) через 2 года после операции обнаружено сужение устья чревного ствола атеросклеротической природы.

В целом на момент контрольного обследования из 243 оперированных и прослеженных больных выздоровление было констатировано у 161 (66,3 ± 3,0%), значительное улучшение состояния у 48 (19,7 ± 2,6%), незначительное улучшение у 13 (5,4 ± 1,4%) и состояние оставалось без существенных изменений с дооперационным у 21 больного (8,6 ± 1,8%).

Заслуживают особого рассмотрения 34 больных (14%) из 243, у которых наблюдалось незначительное улучшение или отсутствовал эффект операции. Только у 3 из 34 больных стеноз устья чревного ствола и его гипоплазия могли быть причиной неудовлетворительного результата. У остальных больных неудовлетворительный результат был связан с сопутствующими или присоединившимися заболеваниями. По-видимому, показания к операции декомпрессии чревного ствола у ряда больных были недостаточно обоснованы, так как ведущими у них оказались другие патологические процессы.

Нами прослежена судьба 15 неоперированных больных, в среднем возрасте 49,8 года. У 11 из них сохранились выраженные клинические симптомы КСЧС в течении 6-20 лет после его распознавания. У четырех больных наблюдались некоторые улучшения состояния, что было связано с постоянным проведением консервативной терапии (соблюдением диеты и трудового режима).

При сравнении больных с КСЧС без психических нарушений и в сочетании с таковыми было установлено, что отдаленные результаты значительно лучше у больных первой подгруппы (81,5% хороших отдаленных результатов против 36,2% соответственно). Это указывает на то, что при подходе к лечению КСЧС и прогнозе его развития необходимо учитывать нервно-психические особенности больного, а также заболевания органов верхнего отдела брюшной полости, которые могут быть причиной болевого абдоминального синдрома. Это диктует необходимость

привлечения к диагностическому процессу при КСЧС невропатолога и психиатра с целью определения наиболее эффективной терапевтической тактики.

Таким образом, прямыми показаниями к оперативному лечению больных помимо клинических симптомов являются отчетливая ангиографическая и/или ультразвуковая картина КСЧС. В случае обнаружения КСЧС в сочетании с нервно-психическими отклонениями или заболеваниями органов верхнего отдела брюшной полости, когда причинно-следственные связи установить затруднительно, требуется проведение консервативного лечения сопутствующих заболеваний. При неэффективности консервативной терапии показано оперативное лечение с симультанным вмешательством на чревном стволе и пораженных внутренних органах.

По данным ретроспективного изучения, отличные результаты оперативного лечения КСЧС наблюдаются у 2/3 больных, хорошие (значительное улучшение) еще у 1/5. Результат операции был неудовлетворительным приблизительно у каждого седьмого больного. Эти результаты оставались стабильными в течение длительного периода наблюдения.

Причинами неудовлетворительных результатов являются: недостаточно обоснованные показания к операции, нервно-психические нарушения различного генеза, воспалительно-склеротические изменения нейро-ганглионарной ткани чревного сплетения, рестеноз или остаточный стеноз чревного ствола, сопутствующие или присоединившиеся впоследствии заболевания органов пищеварения. Своевременная диагностика и

раннее лечение КСЧС способствует значительному улучшению отдаленных результатов.

Больные, перенесшие операцию, подлежат диспансерному наблюдению. В случае неудовлетворительного результата или ухудшения состояния требуется всестороннее обследование больного с целью определения дальнейшей тактики.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Князев М.Д., Кроторский Г.С. Хирургическое лечение хронической ишемии органов пищеварения. В кн.: Материалы объезд. науч. сессии, посвящ. 100 летию со дня рожд. П.А. Герцена. - М., 1971. - С. 94-98.
2. Князев М.Д., Игнашов А.М. Диагностика и лечение "брюшной ангины" // Хирургия. - 1979. - № 5. - С. 14-19.
3. Поташов Л.В., Князев Н.Д., Игнашов А.Н. Ишемическая болезнь органов пищеварения. - Л.: Медицина, 1985. - 216 с., ил.
4. Поташов Л.В., Игнашов А.М., Морозов В.П., Цюра В.И. Экстравазальный стеноз чревной артерии и язвенная болезнь // Вестн. хир. - 1978. - № 8. - С. 145.
5. Поташов Л.В., Седов В.М., Луцицкий А.М. и др. Состояние висцерального кровоснабжения при экспериментальном стенозе чревного ствола // Вестн. хир. - 1981. - № 11. - С. 21-24.
6. Plate G., Erklof B., Vany S. The celiac compression syndrome or reality? // Acta Chir Scand. - 1991. - V. 147, № 3. - P. 201-205.
7. Wiedemann H., Beger H.C., Buchert F.S. Oberbauchorgannekrosen bei, coeliaca kompression // Akt Chir. - 1980. - Bd. 15, № 1. - S. 27-34.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

© *Познякова А.В., *Швец Д.А., *Вишневецкий В.И., **Барсуков В.С.

*Кафедра внутренних болезней, **кафедра общей патологии медицинского института Орловского государственного университета, Орел

При первичной артериальной гипотензии (ПАГ) выявлена своеобразная систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) в виде удлинения времени механической систолы (МС), обуславливающая снижение мощности его сокращений. Поскольку при этом величины ударного объема (УО) ЛЖ и минутного объема кровотока (МОК) существенно не изменены, это позволяет образно охарактеризовать систолу с такими параметрами, как "вялая систола". При этом ЛЖ выталкивает в аорту обычный объем крови, однако во времени этот процесс растянут в большей степени, чем в норме. Вследствие этого систолическая волна, распространяющаяся по аорте и магистральным артериям, будет иметь невысокую амплитуду, что при тонометрии обусловит более позднее появление первого пульсового тона и будет отмечено как сниженное систолическое артериальное давление (САД). Поскольку в большинстве случаев ПАГ при ЭКГ-исследовании имеется удлинение интервала QT, то есть электрической систолы (ЭС) желудочков, то на этом основании можно связывать удлинение МС левого желудочка с замедлением встречной диффузии ионов калия и натрия через мембрану кардиомиоцитов. Это позволяет рассматривать ПАГ как результат первичной патологии клеточных мембран.

Ключевые слова: первичная артериальная гипотензия, особенности центральной гемодинамики, сократительная активность левого желудочка.

SOME FEATURES OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS AND CONTRACTILE ACTIVITY OF THE LEFT VENTRICLE IN PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSION

Poznyakova A.V., Shvetz D.A., Vishnevsky V.I., Barsukov V.S.

Department of Internal Diseases, Department of General Pathology of the Medical Institute of the Oryol State University, Oryol

In primary arterial hypotension (PAH) the original systolic dysfunction of the left ventricle (LV) has been found, which manifested itself by the increase in its mechanical systole period and the decrease in the contraction power ("flabby systole"). Such a form of systolic dysfunction seems to play an important role in the decrease in arterial blood pressure in PAH. The cause of "flabby systole" is discussed in the article.

Key words: primary arterial hypotension, features of central hemodynamics, contractive activity of the left ventricle.

В нашей предыдущей публикации [9] было показано, что у здоровых нормотоников гемодинамические и антропометрические параметры интегрированы посредством корреляционных связей в единую систему. В силу этого у здоровых нормотоников в возрасте 18-25 лет с увеличением роста и массы тела происходит адекватное повышение ударного объема сердца (УО) и минутного объема кровотока (МОК), что в конечном итоге приводит к формированию гиперкинетического типа гемодинамики с более высоким уровнем артериального давления (АД). У больных

первичной артериальной гипотензией (ПАГ) такая взаимосвязь гемодинамических и антропометрических параметров нарушается, в результате чего увеличение УО и МОК при эукинетическом и гиперкинетическом типах гемодинамики не сопровождается соответствующим повышением роста-весовых показателей, а уровень АД остается низким.

Настоящее исследование посвящено дальнейшему изучению особенностей центральной гемодинамики и сократительной активности левого желудочка (ЛЖ) сердца при ПАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 105 больных ПАГ и 52 здоровых нормотоника. Клиническая характеристика обследованных лиц, основные методы исследования гемодинамики и изучаемые антропометрические параметры были приведены ранее [9]. Дополнительно методом эхокардиографии определяли толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки в диастоле, а также конечный диастолический размер ЛЖ, на основании которых по формуле R.V. Devereux [3, 8, 10, 11] рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Функциональную нагрузку на единицу массы миокарда ЛЖ оценивали по отношению УО/ММЛЖ и МОК/ММЛЖ (в мл/гр).

Для характеристики сократительной мощности ЛЖ вычисляли объёмную скорость выброса крови (ОСВК) и удельное время механической систолы (УВМС). ОСВК вычисляется делением УО (в мл) на длительность механической систолы (время периода изгнания, МС) ЛЖ (в мсек), данный параметр показывает, какой объём крови выталкивается в систолу ЛЖ за 1 мсек [5]. УВМС является обратной величиной ОСВК и показывает, за какое время (в мсек) ЛЖ выталкивает 1 мл крови.

На электрокардиограммах, зарегистрированных во втором стандартном отведении, измеряли продолжительность комплекса QRS (преимущественно деполяризация кардиомиоцитов желудочков) и длительность интервала ST (преимущественно их реполяризация). Длительность электрической систолы (ЭС) желудочков определяли по длине интервала Q-T. Должную продолжительность ЭС, с которой сравнивали истинную продолжительность ЭС, рассчитывали по формуле Базетта [6].

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивали по вариабельности интервала R-R, при этом о преобладании тонуса парасимпатического отдела свидетельствует высокая его вариабельность, а о преобладании симпатического отдела – низкая вариабельность [1].

Цифровые данные обрабатывали статистически с вычислением средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней

(m). Применяли также корреляционно-регрессионный анализ с нахождением математических моделей. Все математические расчеты проведены на ПЭВМ IBM-286 с использованием статистической программы "Statgrafics - 3v".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У нормотоников наиболее часто встречался эукинетический тип гемодинамики (21 человек; 40%), гипокинетический тип имелся у 18 человек, гиперкинетический ФТГ у 13 человек. В группе ПАГ преобладал гипокинетический тип гемодинамики (54 больных; 51%), эукинетический выявлен у 34 больных, гиперкинетический тип у 17 больных. Средняя длительность ПАГ у больных с гипокинетическим типом гемодинамики составила $4,9 \pm 0,8$ года, в подгруппе с эукинетическим типом - $7,1 \pm 1,1$ года, у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики - $11,3 \pm 2,9$ года.

Таким образом, для дебюта ПАГ более характерен гипокинетический тип гемодинамики, при увеличении длительности болезни происходит перестройка кровообращения в сторону эукинетического и гиперкинетического типов гемодинамики, что, очевидно, отражает компенсаторные сдвиги в сердечно-сосудистой системе, направленные на нормализацию артериального давления.

Нами установлено, что в развитии ПАГ важное патогенетическое значение имеет своеобразная систолическая дисфункция ЛЖ со снижением мощности его сокращений. Об этом свидетельствует уменьшение ОСВК с увеличением УВМС, что особенно выражено у больных с гипокинетическим типом гемодинамики, то есть в дебюте заболевания (табл. 1). Поскольку величины УО и МОК сохраняются на уровнях, близких к нормальным (табл. 2), систолу ЛЖ с такими параметрами можно образно охарактеризовать как "вялая систола". При такой систоле ЛЖ выталкивает в аорту обычный объём крови, однако во времени этот процесс растянут в большей степени, чем у нормотоников. Ввиду этого систолическая волна, распространяющаяся по аорте и магистральным артериям,

Объемная скорость выброса крови (ОСВК, мл/мсек) и удельное время механической систолы (УВМС, мсек/мл) ЛЖ у нормотоников и больных ПАГ с разными типами гемодинамики

Типы гемодинамики	Показатели	Нормотоники	Больные ПАГ	P
Гипокинетический	ОСВК	0,24±0,01	0,20±0,01	<0,05
	УВМС	4,28±0,23	5,24±0,19	<0,01
Эукинетический	ОСВК	0,28±0,02	0,25±0,01	>0,05
	УВМС	3,75±0,24	4,10±0,14	>0,05
Гиперкинетический	ОСВК	0,40±0,05	0,34±0,02	>0,05
	УВМС	2,63±0,30	3,03±0,20	>0,05

Таблица 2

Некоторые гемодинамические параметры и среднее динамическое давление (в мм рт.ст.) у нормотоников и больных ПАГ

Типы гемодинамики	Нормотоники			Больные ПАГ		
	УО (мл)	МОК (л)	САД	УО (мл)	МОК (л)	САД
Гипокинетический	62,0±4,4	4,5±0,3	115±4	55,3±2,1	3,9±0,1	101±2*
Эукинетический	70,9±4,4	5,6±0,3	121±3	63,8±2,0	4,8±0,1	102±3*
Гиперкинетический	110,4±13,1	8,4±0,3	129±2	93,4±2,9	7,3±0,4*	100±4*

Примечание: достоверность различий (* - $p < 0,05$) указана в сравнении с соответствующими показателями у нормотоников.

будет иметь невысокую амплитуду, что при тонометрии обусловит более позднее появление первого пульсового тона и будет отмечено как сниженное САД. Эти рассуждения подкрепляются наличием между величиной ОСВК и уровнем САД положительной корреляционной связи умеренной тесноты: у нормотоников $r = 0,42$ ($p < 0,05$), у больных ПАГ $r = 0,30$ ($p < 0,05$).

Следовательно, ОСВК безусловно влияет на величину САД, и поскольку ОСВК при ПАГ уменьшена, "вялая систола" ЛЖ может являться одним из важных механизмов снижения САД при данном заболевании. Как уже говорилось, этот патогенетический механизм реализуется прежде всего у больных с гипокинетическим типом гемодинамики, то есть преимущественно в начальные стадии ПАГ.

Для изучения причины снижения мощности сокращений ЛЖ при ПАГ были проанализированы результаты ЭКГ-исследований. Оказалось, что у нормотоников при переходе от подгруппы с гипокинетическим типом гемодинамики к подгруппе с гиперкинетиче-

ским типом продолжительность всех основных периодов ЭКГ уменьшается, что свидетельствует о постепенном укорочении ЭС предсердий (зубец P) и желудочков (интервал QT), а также укорочении всего электрофизиологического цикла (интервал PT) (табл. 3). При ПАГ такого уменьшения продолжительности периодов ЭКГ не наблюдается, более того, у больных с эу- и гиперкинетическим типами гемодинамики большинство периодов ЭКГ удлинено по сравнению с таковыми в группе нормотоников (табл. 4). Вычисление должной длительности интервала Q-T по формуле Базетта показало, что удлинение ЭС (в среднем на 7,5% от должной) имеется также и у 32 больных (60%) с гипокинетическим типом гемодинамики. Ввиду этого следует считать, что удлиненная ЭС имеется у большинства больных ПАГ и встречается при всех типах гемодинамики.

Необходимо подчеркнуть, что удлинение ЭС желудочков обусловлено удлинением как интервала QRS, так и интервала ST, что свидетельствует соответственно о замедлении

Таблица 3

Ширина зубца Р и длительность некоторых отрезков и интервалов ЭКГ (в сек) у нормотоников с разными типами гемодинамики

Типы гемодинамики	P	PQ	QRS	ST	QT	PT
Гипокинетический	0,08± 0,004	0,06± 0,005	0,07± 0,003	0,28± 0,008	0,35± 0,007	0,49± 0,01
Эукинетический	0,07± 0,004	0,05± 0,005	0,07± 0,01	0,25± 0,016	0,31± 0,009	0,44± 0,004
Гиперкинетический	0,07± 0,002*	0,05± 0,003	0,05± 0,003*	0,23± 0,004*	0,29± 0,004*	0,41± 0,004*

Примечание: достоверность различий (* - $p < 0,05$) указана в сравнении с подгруппой гипокинетического типа гемодинамики.

Таблица 4

Ширина зубца Р и длительность некоторых отрезков и интервалов ЭКГ (в сек) у больных ПАГ с разными типами гемодинамики

Типы гемодинамики	P	PQ	QRS	ST	QT	PT
Гипокинетический	0,09± 0,002*	0,06± 0,004	0,07± 0,002	0,28± 0,008	0,36± 0,01	0,51± 0,01
Эукинетический	0,09± 0,004*	0,05± 0,007	0,08± 0,004	0,27± 0,008	0,36± 0,01*	0,49± 0,01*
Гиперкинетический	0,08± 0,001*	0,07± 0,01	0,07± 0,001*	0,31± 0,01*	0,39± 0,01*	0,54± 0,03*

Примечание: достоверность различий (* - $p < 0,05$) указана в сравнении с аналогичными подгруппами у нормотоников.

процессов деполяризации и реполяризации мембран кардиомиоцитов.

Приведенные данные позволяют заключить, что при ПАГ удлинение МС левого желудочка со снижением мощности его сокращений имеет в своей основе удлинение ЭС, что, в свою очередь, может являться следствием замедления встречной диффузии ионов калия и натрия через наружную мембрану кардиомиоцитов.

Одной из причин замедления трансмембранных ионных потоков может быть повышенная активность парасимпатического отдела ВНС в дебюте заболевания, признаком чего является увеличение вариационного размаха ЭКГ-интервала R-R у лиц с длительностью ПАГ до 5 лет: $0,32 \pm 0,013$ сек, против $0,21 \pm 0,017$ сек у нормотоников ($p < 0,001$). Однако поскольку признаки сниженной мощности сокращений ЛЖ имеются также у больных с эукинетическим и гиперкинетическим типами гемодинамики (табл. 1), у кото-

рых влияние парасимпатического отдела ВНС уменьшается, то возможно, что причиной пониженной мощности сокращений ЛЖ при ПАГ является первичная патология мембран кардиомиоцитов (генетически наследуемая), выражающаяся в замедленной трансмембранной диффузии ионов натрия и калия.

Такой взгляд на природу ПАГ сближает ее с патогенезом артериальной гипертензии, в основе которого, согласно концепции Ю.В. Постнова [7], также лежит наследственная мембранная патология клеток. Однако поскольку при артериальной гипертензии ионная проницаемость клеточных мембран повышена, ПАГ располагается на противоположном от артериальной гипертензии полюсе.

По мере удлинения сроков заболевания, то есть с переходом от подгруппы больных с гипокинетическим типом гемодинамики к подгруппам с эукинетическим и гиперкине-

Некоторые показатели функциональной активности ЛЖ у здоровых нормотоников и больных ПАГ при разных типах гемодинамики

Типы гемодинамики	Нормотоники					Больные ПАГ				
	УО (мл)	ЧСС	МОК (л)	УО/ММЛЖ	МОК/ММЛЖ	УО (мл)	ЧСС	МОК (л)	УО/ММЛЖ	МОК/ММЛЖ
Гипокинетич.	62,0±4,4	72,5±4,3	4,5±0,3	0,47±0,04	32,8±3,5	55,3±2,1	69,2±2,0	3,9±0,1	0,50±0,02	35,8±2,0
Эукинетич.	70,9±4,4	78,5±2,5	5,6±0,3	0,49±0,03	40,7±2,6	63,8±2,0	78,4±2,3	4,8±0,1	0,76±0,12*	49,7±3,2*
Гиперкинет.	110,4±13,1	79,2±8,1	8,4±0,3	0,63±0,06	52,0±6,8	93,4±2,9	79,0±5,0	7,3±0,4*	0,89±0,08*	70,5±4,9*

Примечание: достоверность различий (* - $p < 0,05$) указана в сравнении с аналогичными показателями в группе нормотоников.

Таблица 6

Абсолютная масса миокарда ЛЖ (гр) и относительная его масса (индекс ММЛЖ/ППТ, г/м²) в норме и при ПАГ

Типы гемодинамики	Нормотоники	Больные ПАГ	P
Гипокинетический	139,3±16,0	105,5±4,0	<0,05
	85,0±8,5	64,3±2,4	<0,05
Эукинетический	135,3±17,9	106,7±5,1	>0,05
	77,0±3,2	66,1±3,2	<0,05
Гиперкинетический	176,0±20,6	104,3±7,3	<0,01
	91,1±8,9	61,7±3,8	<0,01

Примечание: в верхнем ряду значений абсолютная масса миокарда, в нижнем – относительная.

тическими типами, происходит увеличение УО, ЧСС и МОК. По всей видимости, это отражает развитие компенсаторно-приспособительных процессов при ПАГ, имеющих целью нормализовать уровень АД, и связано с постепенным усилением активности симпатического отдела ВНС. Параллельно этому прогрессивно нарастает функциональная нагрузка на 1 г массы миокарда ЛЖ (табл. 5). У нормотоников формирование эукинетического и гиперкинетического типов гемодинамики сопровождается аналогичными сдвигами в функциональной активности сердца, однако функциональная нагрузка на 1 г массы миокарда у больных ПАГ является более высокой, поскольку рабочей гипертрофии миокарда ЛЖ в виде увеличения его абсолютной

и относительной массы в должной степени не происходит (табл. 6).

Интенсивная нагрузка на миокард может быть основной причиной диастолической дисфункции ЛЖ, которая в предыдущем исследовании [9] была выявлена нами у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики.

Невыраженность гипертрофических изменений миокарда при ПАГ является, очевидно, результатом общей слабости анаболических ассимиляторных процессов в организме больных, поскольку они имеют также существенный дефицит массы тела (МТ) со снижением ряда других антропометрических показателей (табл. 7).

Вычисление показателей периферического сосудистого сопротивления (ПСС) показало, что у больных ПАГ при переходе от подгруппы с гипокинетическим типом гемодинамики к подгруппам с эу- и гиперкинетическими типами общее (ОПСС) и удельное (УПСС) снижаются, оставаясь, однако, практически таким же, как и у здоровых нормотоников с аналогичными типами гемодинамики (табл. 8). Эти результаты как будто бы противоречат данным о сниженном у больных ПАГ периферическом сосудистом сопротивлении [2]. Однако, как известно, при определении величины ОПСС по формуле Пуазейля ($ОПСС = 79,9 \times СДД/МОК$) антропометрические показатели непосредственно не учитываются. Между тем они безусловно влияют на ОПСС, так как при увеличении размеров и массы тела растут общий объем сосудистого

русла и его суммарное поперечное сечение, что должно приводить к снижению ОПСС, и, напротив, если размеры тела малы, то ОПСС будет высоким.

С учетом этого нами был проведен корреляционно-регрессионный анализ гемодинамических и антропометрических параметров в норме и при ПАГ. Оказалось, что у здоровых нормотоников МОК и ОПСС могут быть достаточно точно вычислены с помощью следующих уравнений регрессии:

$$МОК(л) = - 18,244 + 4,556 \times ППТ + 0,118 \times СДД + 0,062 \times ЧСС;$$

$$ОПСС (дин \times сек \times см^{-5}) = 3344,02 - 1076,28 \times ППТ,$$

где ППТ – площадь поверхности тела (в м²), СДД – среднее динамическое давление (в мм рт.ст.), ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 7

Антропометрические показатели у здоровых нормотоников и больных ПАГ при разных типах гемодинамики

Типы гемодинамики	Нормотоники				Больные ПАГ			
	МТ (кг)	Рост (см)	ППТ (кв.м)	ИК	МТ (кг)	Рост (см)	ППТ (кв.м)	ИК
Гипокинет.	68±4	169±3	1,71±0,05	23,0±1,2	58±2*	165±2	1,65±0,03	21,9±0,5
Эукинетич.	72±6	170±4	1,85±0,10	23,9±1,3	58±2*	164±1	1,58±0,02*	20,9±0,4*
Гиперкинет.	80±7	177±6	1,96±0,09	24,7±2,3	58±4*	163±2*	1,60±0,06*	21,3±1,3

Примечание: ИК – индекс Кетле; достоверность различий (*p < 0,05) указана в сравнении с соответствующими показателями в группе нормотоников.

Таблица 8

Показатели периферического сосудистого сопротивления у здоровых нормотоников и больных ПАГ (дин×сек×см-5)

Типы гемодинамики	Нормотоники		Больные ПАГ	
	ОПСС	УПСС	ОПСС	УПСС
Гипокинетич.	1817±155	1070±181	1788±127	1116±108
Эукинетич.	1421±88	813±68	1327±39	837±30
Гиперкинетич.	920±66	486±49	931±35	588±32

Примечание: ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление.

Истинные и должные величины ОПСС (дин×сек×см-5) и МОК (л) у больных ПАГ с разными типами гемодинамики

Параметры		Типы гемодинамики		
		Гипокинетический	Эукинетический	Гиперкинетический
ОПСС	Истинное	1754±117	1336±50	881±28
	должное % отклон.	1580±32 +11 %	1627±18* -18%	1621±68* -47%
МОК	истинный	3,9±0,1	4,8±0,1	7,3±0,4
	должный % отклон.	2,7±0,2* +44%	3,7±0,3* +30%	3,4±0,7* +115%

Примечание: достоверность различий (* $p < 0,05$) дана в сравнении с аналогичными подгруппами у нормотоников; % отклон. - процент отклонений средних арифметических истинных значений параметров от средних арифметических их должных значений.

Применение данных уравнений в группе больных ПАГ показало наличие существенного дисбаланса МОК и ОПСС, наиболее выраженного при эукинетическом и особенно гиперкинетическом типах гемодинамики: истинные значения ОПСС оказались значительно ниже, а истинные величины МОК существенно выше должных (табл. 9).

Столь значительные отклонения истинных значений МОК и ОПСС от должных обусловлены у больных ПАГ их невысокими ростом-весовыми показателями со сниженной ППТ, что приводит к повышению должных величин ОПСС и снижению должных величин МОК.

В связи с этим возникает вопрос о причинах столь низкого истинного ОПСС на фоне чрезмерно высокого МОК при ПАГ с эукинетическим и, особенно, гиперкинетическим типом гемодинамики. В качестве ответа на него могут быть следующие рассуждения. Сочетание высокого МОК с низким ОПСС можно было бы объяснить компенсирующим реципрокным снижением последнего с целью предотвращения чрезмерного повышения АД. Однако, поскольку снижение ОПСС обычно является результатом расширения резистивных сосудов (артериол), то на фоне увеличенного МОК это должно приводить к усилению капиллярной перфузии тканей с их гиперемией. Между тем у большинства больных цвет кожных покровов бледный, и это не дает основания принять данное предположение. К тому же повышенный приток крови в капиллярную сеть стимулировал бы усиление асимилаторных процессов с постепенным нарастанием МТ, однако последняя у больных существенно снижена (см. табл. 2).

Непротиворечивым, на наш взгляд, объяснением, может быть предположение о том, что падение ОПСС вызвано расширением не артериол, а артериовенозных анастомозов с шунтированием кровотока в обход капиллярного русла. Хотя мы не изучали в таком аспекте состояние периферического кровообращения при ПАГ, все же данное предположение находит себе подтверждение в результатах исследования В.И. Маколкина и Л.А. Стрижакова [4], которые при биомикроскопии глаза у больных с нейроциркуляторной дистонией по гипотоническому типу обнаруживали в конъюнктиве появление артериовенозных анастомозов с одновременным снижением количества функционирующих капилляров.

Таким образом, патогенетические механизмы ПАГ в разные ее периоды неодинаковы. В дебюте заболевания, когда у большинства больных имеется гипокинетический тип гемодинамики, большое значение имеет своеобразная систолическая дисфункция ЛЖ в виде его "вялой систолы". При длительном течении ПАГ, когда в компенсаторно-приспособительных целях формируются эукинетический и гиперкинетический типы гемодинамики, патогенетическую роль, помимо "вялой систолы" ЛЖ, а также развивающейся его диастолической дисфункции, начинает

играть чрезмерное снижение периферического сосудистого сопротивления, которое не соответствует низкой массе тела больных. Знание этих патогенетических особенностей ПАГ поможет выработке более оптимальных способов ее лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бондаренко Л.П.* Состояние вегетативной регуляции у больных гипертонической болезнью (по данным вариационной пульсометрии) // *Врачебное дело.* - 1979. - № 10. - С. 60-62.
2. *Голиков Б.М.* Центральная гемодинамика у больных первичной артериальной гипотензией // *Кардиология.* - 1986. - № 2. - С. 59-62.
3. *Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У.* Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // *Кардиология.* - 2000. - № 3. - С. 31-38.
4. *Маколкин В.И., Стрижаков Л.А.* Особенности периферической гемодинамики при нейроциркуляторной дистонии // *Кардиология.* - 2004. - № 7. - С. 67-70.
5. *Мелентьев А.С.* Неинвазивный комплексный метод исследования сократительной функции сердца // *Кардиология.* - 1981. - № 3. - С. 87-92.
6. *Незлин В.Е., Карнай С.Е.* Анализ и клиническая оценка электрокардиограммы. - М.: Медгиз, 1959.
7. *Постнов Ю.В., Орлов С.И.* Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. - М.: Медицина, 1987. - 188 с.
8. *Фейгенбаум Х.* ЭХО-кардиография (5 изд.). - М.: Видар, 1999. - 511 с.
9. *Швец Д.А., Познякова А.В., Вишнеvский В.И., Барсуков В.С.* Системный анализ гемодинамических и антропометрических параметров у больных при первичной артериальной гипотензии // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".* - 2005. - № 4. - С. 73-79.
10. *Devereux R.B.* Endocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // *Circulation.* - 1987. - Vol. 55. - P. 613-618.
11. *Feigenbaum H.* Echocardiography. - Philadelphia: Lea & Febier, 1986. - 662 p.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ АЛГОРИТМА САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ КАРТ КОХОНЕНА ДЛЯ ПОИСКА СКРЫТЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ В МАССИВАХ ДАННЫХ

© *Иванов А.В.*

**Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
Курского государственного медицинского университета**

Результаты морфометрии и рентгенометрии проксимального метаэпифиза бедренной кости были проанализированы с использованием алгоритма самоорганизующихся карт Кохонена. В соответствии с результатами кластеризации рекомендованы правила для определения значений угла ротации шейки бедра.

Ключевые слова: медико-биологические исследования, анализ данных, самоорганизующиеся карты Кохонена.

USING THE SELF-ORGANIZING KOHONEN'S MAPS ALGORITHM FOR DATA DETERMINING IN MEDICAL RESEARCH

Ivanov A. V.

Histology, Cytology and Embryology Department of the Kursk State Medical University

The results of the proximal femoral metaepiphysis morphometry and roentgenometry were analyzed by using the self-organizing Kohonen's maps algorithm. According to the clustering the rules for determining the femoral neck rotation angle are recommended.

Key words: medical research, data analysis, self-organizing Kohonen's maps.

Все аналитические задачи, стоящие перед исследователем, можно условно разделить на две группы: первую составят задачи, алгоритм решения которых известен, равно как известен перечень необходимых и достаточных для решения условий. Ко второй группе относятся задачи с открытым списком необходимых условий, или же перечень условий которых настолько велик, что представляется возможным лишь выделить приблизительный набор наиболее важных из них. Так как часть условий при этом не известна, или же не учитывается, алгоритм решения не может быть четко сформулирован, а ответ носит неточный характер, с большей или меньшей степенью приближения.

Следует отметить, что большинство медико-биологических исследований относятся ко второй группе. Прежде всего, это касается проблем дифференциальной диагностики, прогнозирования исходов заболевания, разработки методов лечения с разветвленным алгоритмом в случае сопутствующей патологии или возникающих по ходу лечебного процесса осложнений.

Большая часть трудностей, связанных с анализом и интерпретацией полученных данных, может быть устранена посредством тщательного планирования исследования, рандомизации контрольной группы и группы сравнения по максимально возможному числу признаков, определения типа распределения полученных данных и подбора адекватного пакета методов описательной и вариационной статистики и т.п. При явной достаточности указанных процедур для решения поставленных в исследовании задач часто "за кадром" остаются неочевидные закономерности и факты, описание которых не входит в цели и задачи исследования или же их обнаружение невозможно из за недостаточной "разрешающей" способности использованных методик.

Известно, что кластерный анализ предназначен для разбиения множества объектов на некое (заданное исследователем или же неизвестное заранее) число классов на основании некоторого математического критерия качества классификации. Указанный критерий качества кластеризации должен отражать следующие неформальные требования: внутри кластера наблюдения (объекты) должны

быть тесно связаны между собой; наблюдения из разных кластеров должны быть далеки друг от друга; при прочих равных условиях распределения объектов по группам должны быть равномерными. Главным моментом в кластерном анализе считают выбор метрики (или меры близости объектов), от чего, собственно, и зависит вариант разбиения объектов на группы при заданном алгоритме кластеризации. При выборе метрики необходимо учитывать цель исследования, природу исследуемых признаков и особенности конфигурации облака наблюдений в n -мерном пространстве и многое другое. Также важной величиной является расстояние между кластерами, поскольку от него зависит геометрия выделяемых группировок объектов в пространстве признаков.

Известны три основных типа алгоритмов кластеризации: первый из них основан на измерении расстояния до "ближайшего соседа", почему и получил такое название – "метод ближайших соседей". Он наиболее применим, если наблюдения сгруппированы в цепочечную структуру. В свою очередь, метод "дальних соседей" применяется, когда искомые группировки образуют в пространстве признаков шаровидные облака. Промежуточное место занимают алгоритмы, использующие расстояния центров тяжести и средней связи, которые лучше всего работают в случае группировок эллипсоидной формы [3]. Такая "специализация" алгоритмов кластерного анализа на определенную пространственную конфигурацию объектов в пространстве признаков может приводить к неправильной трактовке результатов, тем более если предположение исследователя о типе конфигурации ошибочно. Поэтому в условиях неопределенности рекомендуется применение нескольких алгоритмов кластерного анализа с

последующим предпочтением какого-либо одного на основании комплексной оценки совокупности результатов работы этих алгоритмов.

Самоорганизующиеся карты Кохонена: эта система анализа сводится к тому, что информация группируется по степени схожести между объектами. Результирующие сведения выдаются исследователю в виде карт, на которых объекты расположены таким образом, что расстояние между ними соответствует степени близости характеристик этих объектов в реальном мире. Этот алгоритм успешно применяется при анализе и выявлении зон риска, поиске объектов на основе нечетких критериев, диагностике [1, 2].

Целью настоящей работы является демонстрация возможностей алгоритма кластеризации по методу самоорганизующихся карт (СОК) Кохонена.

Были проанализированы первичные данные, полученные И.Н. Яшиной и А.А. Самой в ходе исследования системной организации строения бедренной кости человека в норме и при коксартрозе [5]. Следует отметить, что одной из задач этого исследования была разработка метода вычисления углов антеверзии и ротации (рис. 1 А, Б) шейки бедренной кости человека по совокупности линейных и угловых параметров, измеряемых на рентгеновском снимке в прямой проекции. Знание величин этих углов необходимо хирургам-ортопедам при подготовке больного к оперативным вмешательствам на тазобедренном суставе в случае его травматического повреждения, дисплазии и т.п. Проблема заключается в трудностях технического характера при съемке проксимального эпифиза бедренной кости в аксиальной плоскости и невозможности определения угла ротации шейки даже на компьютерных томограммах.



А



Б

Рис. 1. Схема измерения угла антеверзии шейки бедренной кости (А) и угла ротации шейки бедренной кости (Б) на мацерированных бедренных костях человека.

На первом этапе исследования [4] производилось морфометрическое исследование 15 линейных и угловых параметров проксимального эпифиза мацерированных бедренных костей из коллекции кафедры анатомии КГМУ при помощи специально сконструированного устройства [6] и штангенциркуля. Затем были изготовлены рентгенограммы исследуемых костных препаратов в прямой проекции, на которых также были измерены линейные и угловые параметры. После расчета коэффициентов корреляции между значениями линейных и угловых параметров, измеренных на мацерированных костях и на рентгеновских снимках, обнаружено, что из всех исследованных параметров, определяемых на рентгеновских снимках с реальными показателями углов антеверзии и ротации шейки бедра, определяемых на мацерирован-

ных костях, коррелируют величины углов I и II (рис. 2, табл. 1).

Тем не менее значения коэффициента корреляции Пирсона свидетельствуют о наличии слабых и разнонаправленных связей между изучаемыми признаками. То есть обнаруженные нами на этом этапе анализа закономерности, никак не могут быть использованы в практическом здравоохранении в качестве теоретической основы для определения истинных величин углов антеверзии и ротации шейки бедра.

Полученный в результате исследования массив данных в виде электронной таблицы был нами проанализирован в аналитической программе Deductor Studio, входящей в аналитическую платформу Deductor Lite, разработанной в фирме BaseGroup Labs (www.basegroup.ru) и распространяемой бесплатно.

Таблица 1

Показатели коэффициента корреляции Пирсона между линейными и угловыми параметрами бедренных костей человека, определяемых на мацерированных костях, и величинами углов между костными трабекулами проксимального метаэпифиза бедренной кости, определяемых на рентгеновских снимках

	Угол I	Угол II	Угол III
длина бедренной кости до головки	-0,4202	-0,2273	0,228416
диаметр головки прямой	-0,25964	-0,0692	0,25922
диаметр головки вертикальный	-0,24625	-0,05362	0,201801
диаметр шейки прямой	0,000306	-0,05623	0,18079
диаметр шейки вертикальный	-0,3282	0,046329	0,065123
длина шейки передняя	-0,16034	0,058389	-0,05906
длина шейки верхняя	-0,17632	-0,08153	0,022356
длина шейки нижняя	-0,2661	0,004004	0,068866
длина шейки задняя	-0,20237	-0,08974	0,131441
радиус кривизны бедра	-0,12127	-0,43961	0,30739
межвертельный размер	-0,1253	0,053103	0,080568
длина латерального мыщелка	-0,22236	-0,06242	0,210025
длина медиального мыщелка	-0,16867	-0,07132	0,210198
наружный межмышцелковый размер	-0,20877	-0,0998	0,183366
внутренний межмышцелковый размер	-0,12454	-0,17919	0,284795
ширина поверхности надколенника	-0,00147	0,105064	-0,18797
поперечный размер проксимального эпифиза	-0,25234	-0,05115	0,208261
диаметр диафиза кости прямой	-0,13687	0,138147	0,100772
угол антеверзии	-0,14835	-0,33617	0,322956
угол ротации головки	-0,0814	-0,31329	0,363102
угол наклона бедра	-0,05736	-0,07773	0,109146
диафизарно-шеечный угол	-0,07901	0,063531	-0,22464

Примечание: обсуждаемые в тексте величины коэффициента корреляции в таблице выделены.



Рис. 2. Схема измерения значений межтрабекулярных углов проксимального метаэпифиза бедренной кости.

Для поиска скрытых закономерностей был использован алгоритм построения самоорганизующихся карт Кохонена. Исходное множество данных (значения исследуемых признаков по каждому наблюдению) было распределено на два подмножества для последующего построения самоорганизующихся карт Кохонена, основанных на алгоритме кластеризации по методу ближайших соседей. При этом 95% исходного массива записей случайным образом было отобрано для обучающей выборки, а 5% - для тестовой. Условием остановки процесса обучения самоорганизующейся карты являлось выполнение условия – в тестовом и обучающем множествах ошибка принимала значения меньше 0,05. Начальная инициализация карты Кохонена производилась из обучающего множества. Количество кластеров определялось автоматически при 1% уровне значимости. При очевидной равномерности плотности попадания наблюдений в кластеры, на матрице расстояний между ближайшими соседями определяются "облака" сгущений и разрежений (рис. 3 Ж). Это явилось основанием для автоматического разбиения всей выборки на 23 кластера (рис. 3 Е). Относительно большое количество кластеров характеризует неоднородность исследуемой выборки. Это подтверждается конфигурацией отображения облака исследуемых наблюдений в многомерном пространстве на плоскость – проекция Саммона (рис. 3 З). "Выпадающие" наблюдения занимают позиции на периферии пред-

ставленного на иллюстрации облака наблюдений.

Тем не менее анализ полученных карт Кохонена позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Если значение угла антеверзии близко к минимальному уровню в выборке (рис. 3 А), то значение угла ротации шейки также минимально или близко к минимальному (рис. 3 Б).
2. При средних или близких к средним значениях угла антеверзии в выборке (рис. 3 А) следует ожидать средние или близкие к средним значения угла ротации (рис. 3 Б).
3. При максимальных значениях угла антеверзии в выборке (рис. 3 А) следует ожидать близкие к максимальным, но не максимальные значения угла ротации (рис. 3 Б).
4. Минимальные значения угла ротации в выборке (рис. 3 Б) соответствуют максимальным значениям угла I (рис. 3 В).
5. Максимальные значения угла ротации в выборке (рис. 3 Б) соответствуют средним значениям угла I (рис. 3 В) и существенно ниже средних значениям угла II (рис. 3 Г) и угла III (рис. 3 Д).

Таким образом, применение алгоритма построения самоорганизующихся карт Кохонена позволило обнаружить в массиве данных скрытые закономерности и на их основе сформулировать правила, позволяющие с определенной степенью приближения определять угол ротации шейки бедра по рентгеновским снимкам в прямой проекции.

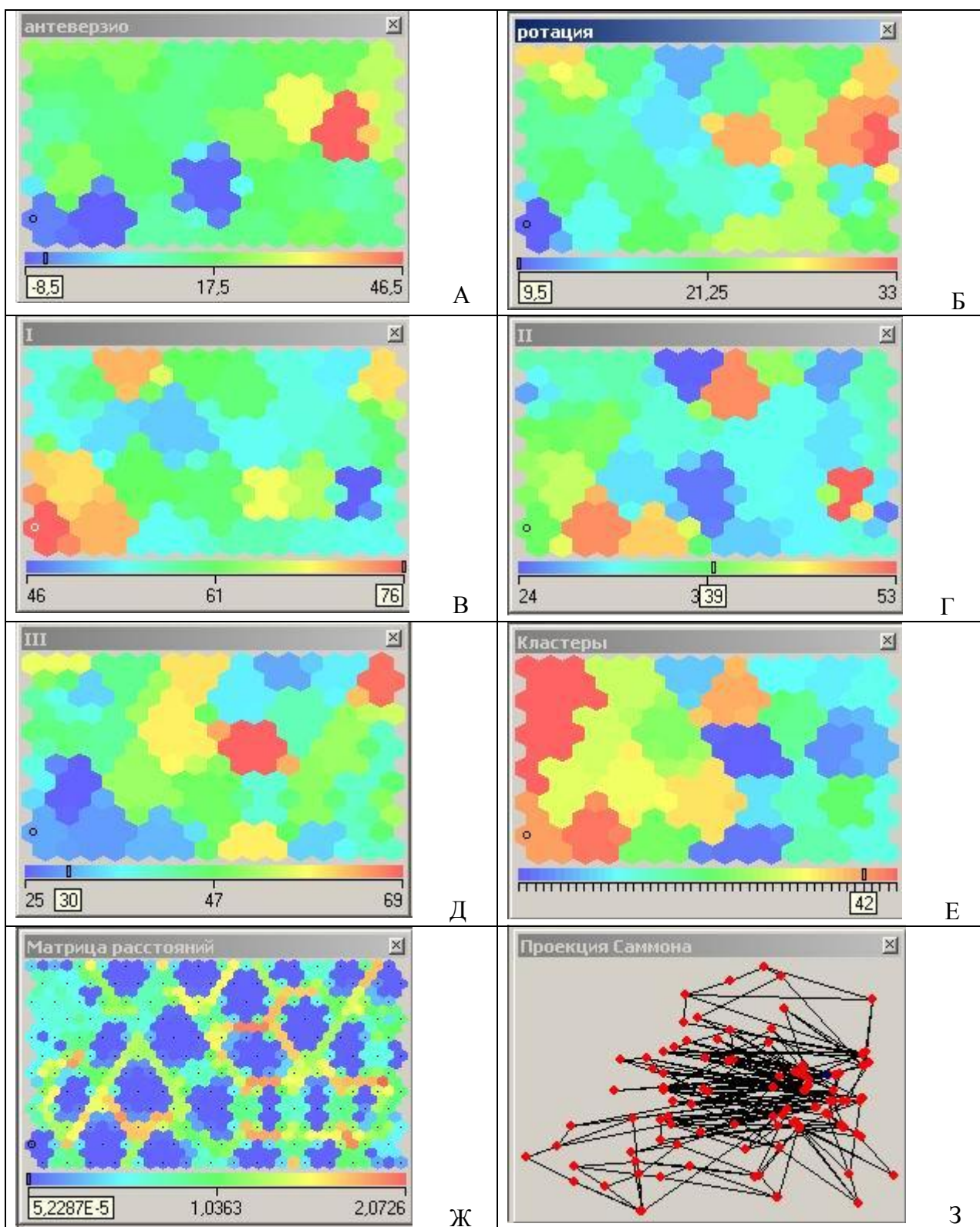


Рис. 3. Карты Кохонена, полученные при анализе массива данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анил К. Джейн, Жианчанг Мао, Момуддин К.М. Введение в искусственные нейронные сети // Открытые системы. - 1997. - № 4. - С. 16-24.
2. Щетинин В.Г., Комаров В.Т. Дифференциальная диагностика при помощи искусственных нейронных сетей // Клиническая лабораторная диагностика. - М., 1998. - № 11. - С. 34-37.
3. Щетинин В.Г. и др. Применение методов самоорганизации прогнозирующих моделей

- биотехнических систем. - Пенза: ПГУ, 1999. - 60 с.
4. Яшина И.Н., Самаха А., Колесник А.И., Иванов А.В., Иванов Д.А. Анализ системной организации бедренной кости человека // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2003. - № 2. - С. 92-100.
 5. Яшина И.Н., Иванов А.В., Колесник А.И., Иванов Д.А., Самаха А. Системная асимметрия строения проксимального метаэпифиза бедренной кости человека // Журнал теоретической и практической медицины. - 2005. - Т. 3, № 1. - С. 130-133.
 6. Яшина И.Н., Иванов Д.А., Иванов А.В., Колесник А.И., Самаха А.А. Устройство для антропометрических измерений длинных трубчатых костей // Патент на изобретение № 2245101, зарегистрирован 27 января 2005 г. опубл. 27.01.05 бюлл. № 3.

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ЧЕРЕЗ КРИТЕРИАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННУЮ ОЦЕНКУ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ

© Попов В.Е.

Кафедра кожных и венерических болезней
Курского государственного медицинского университета

Были проанализированы результаты различного вида тестирования студентов на 3 кафедрах и многолетние результаты контроля знаний на кафедре дерматовенерологии, что позволило вычислить средние показатели результативности по пятибалльной шкале. При этом установлен низкий уровень успешности при использовании нормативно-ориентированной системы оценивания результатов контроля качества подготовки врачей. Обсуждены перспективы перехода на критериально-ориентированную систему с целью эффективного управления качеством подготовки специалиста.

Ключевые слова: медицинское образование, дерматовенерология, контроль качества, компьютерное тестирование.

THE CRITERIAL SCALING OF THE STUDENTS' KNOWLEDGE INCREASES THE LEVEL OF THE DOCTORS' QUALIFICATION

Popov V.E.

Dermatovenerology Department of the Kursk State Medical University

There were analyzed the results of different types of testing the students at 3 departments as well as the results of the knowledge-control at the dermatovenerology course. The values were scaled in the 5-points scale. The low level of the computer testing results has been determined. The perspectives of the criterial scaling of the students' knowledge for the management of the medical education have been discussed.

Key words: medical education, dermatovenerology, quality control, computer testing.

До настоящего времени в высшей школе при проведении тестового контроля знаний используется нормативно-ориентированное оценивание результатов. Стандарты качества подготовки специалистов не разработаны, что послужило поводом для исследования уровня профессиональной успешности студентов медицинского вуза. Для анализа были использованы результаты мультимедийного экзаменационного тестового контроля кафедр дерматовенерологии, анатомии человека и гистологии, на которых для организации тестового контроля в качестве программного продукта используется программа Exam Tool, позволяющая применять наряду с текстовыми и тесты графического типа.

Как видно из диаграммы (рис. 1), средний балл при оценивании как по количеству правильных ответов на задания в целом (жесткому рейтингу), так и по правильным ответам на отдельные варианты ответов в задании (мягкому рейтингу) во всех группах тестируемых был примерно на одинаковом уровне.

В дальнейшем нами проведен анализ результатов экзаменационного тестирования 2002-2005 гг. на кафедре дерматовенерологии (рис. 2). Колебания средних результатов профессиональной успешности по годам зависели от мотивации результативности прохождения экзаменационного тестирования. Так, рост результатов в 2003 г. и резкое падение в 2004 г. обусловлено, на наш взгляд, следующим. В 2003 году предэкзаменационное тестирование было объявлено допускным к экзамену. Однако в последний момент такое решение было отменено, а результаты тестирования не влияли на допуск к экзамену, равно как и на экзаменационную оценку. Это привело к формированию отрицательной мотивации и снижению оценочной шкалы на экзамене в 2004 году. В дальнейшем попытка повысить мотивацию серьезного отношения к процедуре тестирования увенчалась успехом. Усиление роли тестового контроля в формировании общей экзаменационной оценки повысило результативность мультимедийного тестирования в 2005 году в 1,42 раза.

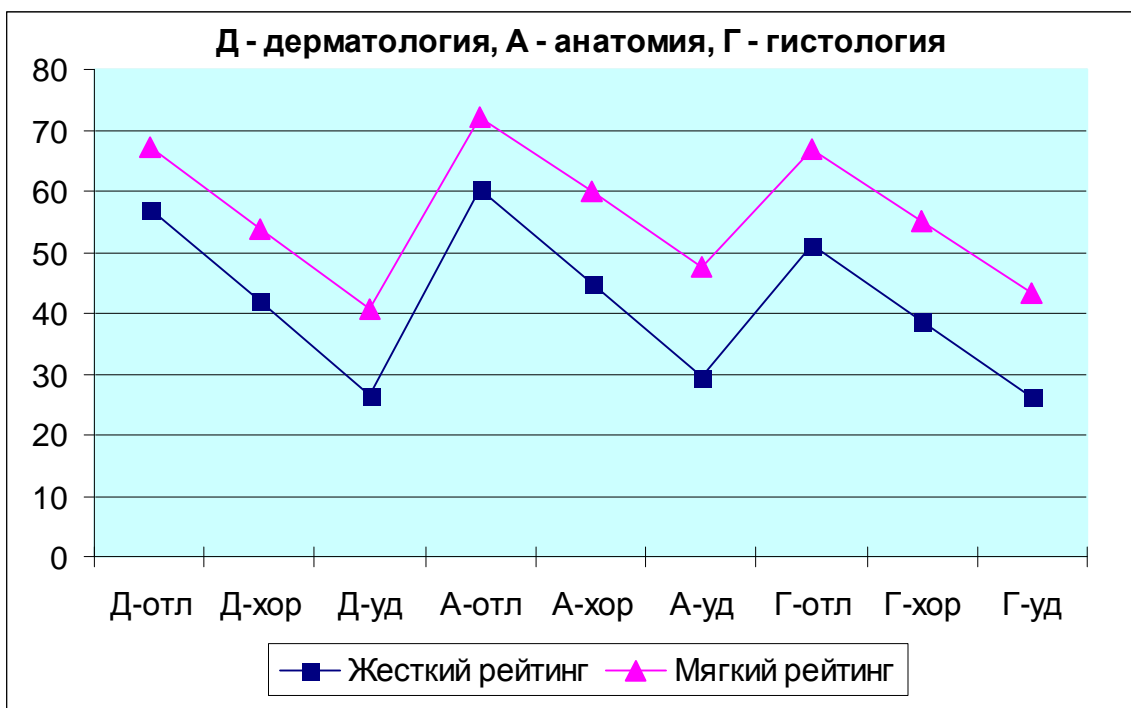


Рис. 1. Сравнение средних результатов тестирования по трем учебным дисциплинам с выделением 5-балльной шкалы.

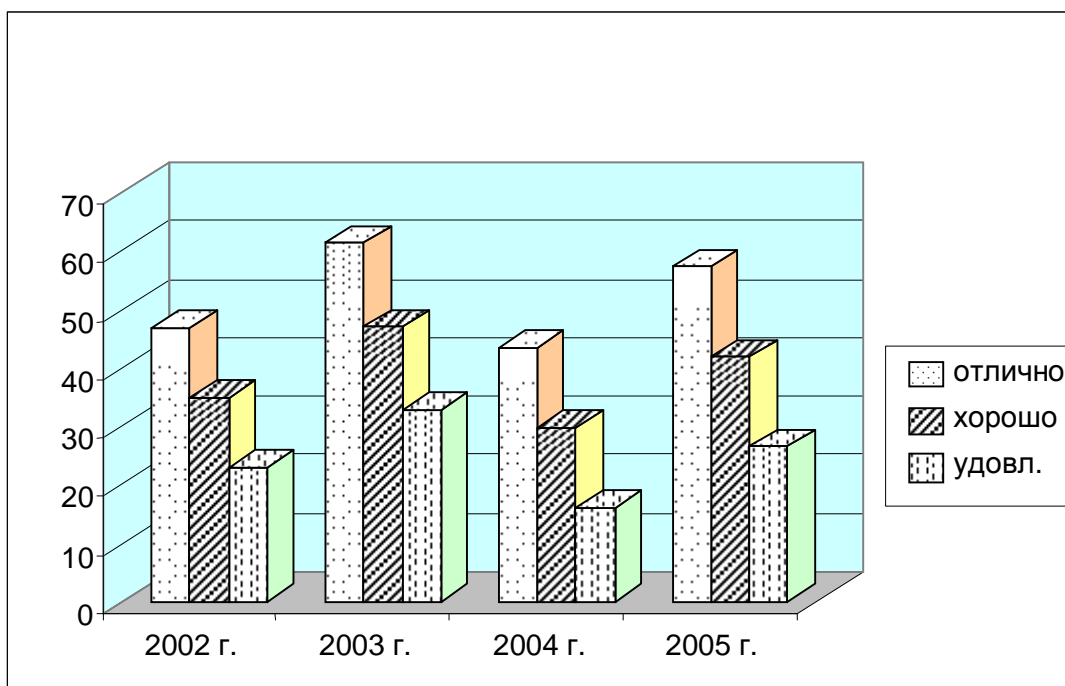


Рис. 2. Результаты предэкзаменационного тестирования 2002-2005 гг.

Как видно из диаграммы (рис. 3), оценочная шкала с учетом отлично, хорошо и удовлетворительно успевающих студентов была примерно на одном уровне, что позволило вывести средние показатели оценивания результатов тестирования с установлением следующих параметров: оценке "отлично" соответствует 54% и более правильных ответов,

оценке "хорошо" – от 38% до 54%, оценке "удовлетворительно" – от 23% до 38%, оценке "неудовлетворительно" – ниже 23%. Эти параметры средних величин свидетельствуют об очень низком уровне профессиональной подготовки, что побуждает искать новые способы повышения качества подготовки врача. Реальные шаги в переходе на критериально-

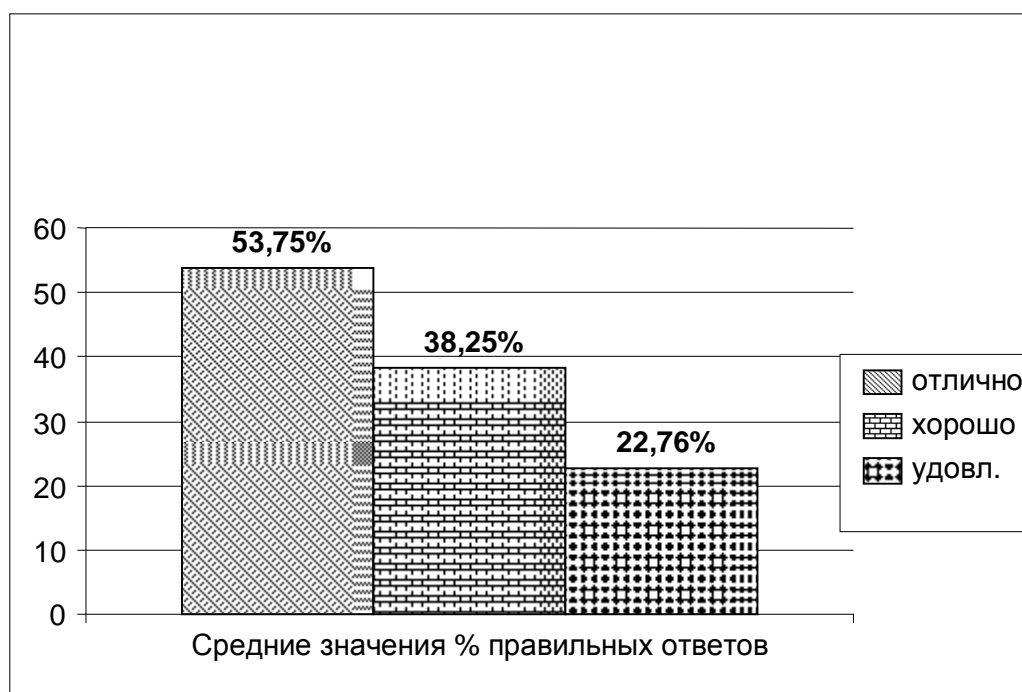


Рис. 3. Усредненные оценочные критерии по дерматовенерологии, полученные в результате 4-летнего предэкзаменационного тестирования.

ориентированное оценивание результатов тестового контроля знаний сделаны администрацией Курского государственного медицинского университета. С 2006 года экзаменационному тестированию вновь придан статус первой степени экзамена, когда по результатам тестирования принимается решение о допуске к следующим этапам: проверке практических навыков и собеседованию по теоретическим вопросам. Критерий допуска увеличен с 20% правильных ответов до 40%. На наш взгляд, даже такой низкий допускной уровень, как 40%, является пусть робкой, но очень важной попыткой реформирования системы оценивания качества профессиональной подготовки врача. Постепенно этот уровень должен повышаться, чтобы сформировать у будущих врачей стойкое чувство ответственности в освоении профессии. В конечном итоге система оценивания качества

профессиональной подготовки врача неизбежно, естественным путем, плавно преобразуется из нормативно-ориентированной в критериально-ориентированную и станет мощным инструментом управления качеством подготовки специалиста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов В.Е. Влияние метода интерпретации результатов контроля знаний на качество подготовки специалиста // Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию факультета последипломного образования КГМУ 24 марта 2006 года / Под ред. профессора А.И. Лазарева. – Курск, 2006. – С. 97-98.
2. Гронлунд Н. Тесты достижений в конструировании / Н. Гронлунд. – Лондон: Прентис-Холл, 1982. – 56 с.

УДК 61:37-057.875

ПОЗИТИВНЫЕ АСПЕКТЫ БЛОЧНОЙ СИСТЕМЫ В ДОДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

© Попов В.Е.

Кафедра кожных и венерических болезней
Курского государственного медицинского университета

С целью анализа успешности подготовки врачей по дерматовенерологии на додипломном этапе обучения проведены разные виды компьютерного тестирования. Общий низкий уровень профессиональной компетентности и различные результаты контроля знаний при рубежном и предэкзаменационном тестировании свидетельствуют о необходимости реформирования процесса подготовки врачей. Приводится алгоритм блочной системы подготовки врача по дерматовенерологии на додипломном этапе обучения, обсуждаются его позитивные аспекты.

Ключевые слова: дерматовенерология, медицинское образование, компьютерное тестирование.

THE POSITIVE ASPECTS OF THE BLOCK-SYSTEM FOR UNDERGRADUATE EDUCATION OF DERMATOVENEROLOGISTS

Popov V.E.

Dermatovenerology Department of the Kursk State Medical University

The different types of the computer test-control were performed for the analysis of the undergraduate education of dermatovenerologists. The low level of the professional competency and various results of the computer tests have evidenced that the medical education needs to be reformed. The algorithm of the block-system and its positive aspects in undergraduate education of dermatovenerologists are discussed.

Key words: dermatovenerology, medical education, computer testing.

Подготовка специалистов в высшем медицинском учебном заведении на клинических кафедрах традиционно проводится по цикловому методу, однако по многим специальностям учебную программу делят на 2 цикла практических занятий (по одному в семестр, например на кафедре кожных и венерических болезней). У большинства учебных групп лекционный курс заканчивается значительно позже завершения практических занятий. Такая последовательность изучения клинической дисциплины ведет ко многим дидактическим перекосам. Практические занятия порой превращаются в микролекции, т.к. студенты к ним готовятся лишь по учебникам. Мотивация же посещения лекций резко падает, их роль (после освоения теоретического материала на практическом занятии) полностью утрачивается. Кроме этого, студенческие группы оказываются в неравных условиях по времени удаленности практических занятий от экзамена, что сказывается на показателях успеваемости. С целью подтверждения этого положения нами проведено сравнение результативности тестового кон-

троля на рубежных итоговых занятиях и предэкзаменационного тестирования.

Тестирование проводилось в программном комплексе Exam Tool, где в тестах были представлены 5 типов заданий: задания на множественный выбор, на соответствие, графические задания на выбор, графические задания открытого типа и графические задания типа "видеоряд" [2]. Задания по типам в тесте распределялись равнопропорционально для создания комфортных условий тестируемым с учетом индивидуальных предпочтений способа восприятия информации [1]. Тесты во время рубежного и предэкзаменационного тестирования включали тестовые задания, представленные в мультимедийных учебных пособиях, которыми студенты обеспечивались для проведения самостоятельной работы. Результаты рубежного и предэкзаменационного тестирования представлены на рис. 1.

Распределение выборки на группы по успеваемости проводилось следующим образом. По окончании тестирования рассчитывался средний процент правильных ответов (\bar{A}) и его стандартное отклонение ($\bar{\sigma}$).

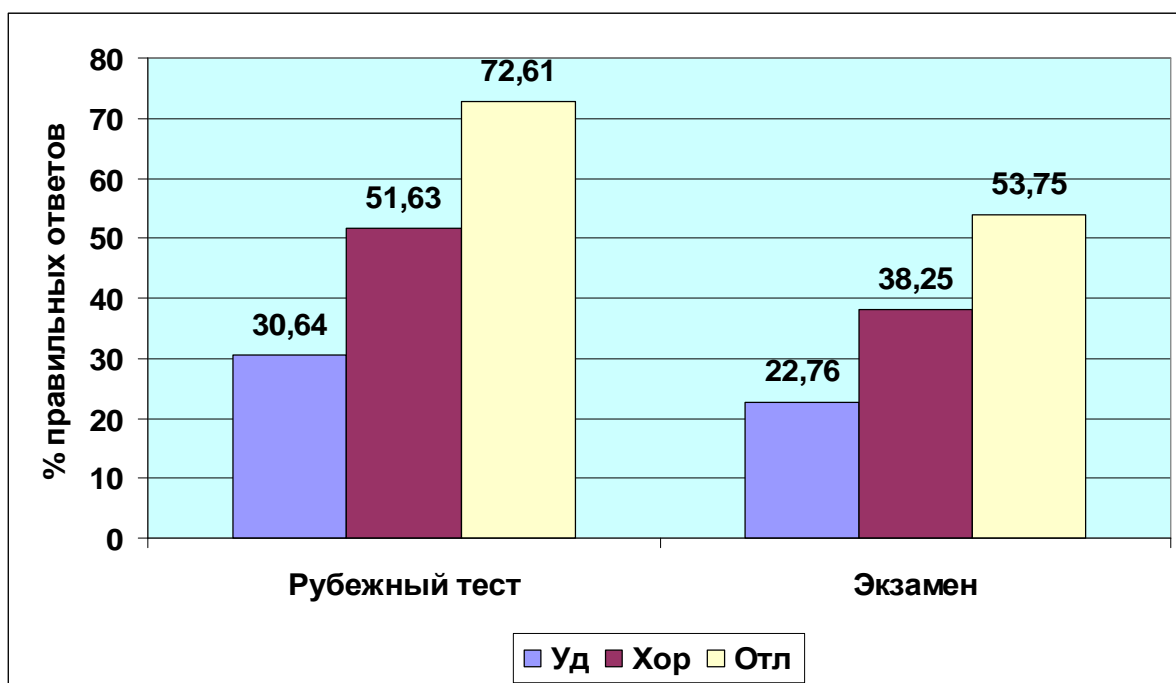


Рис. 1. Результаты рубежного и предэкзаменационного тестирований.

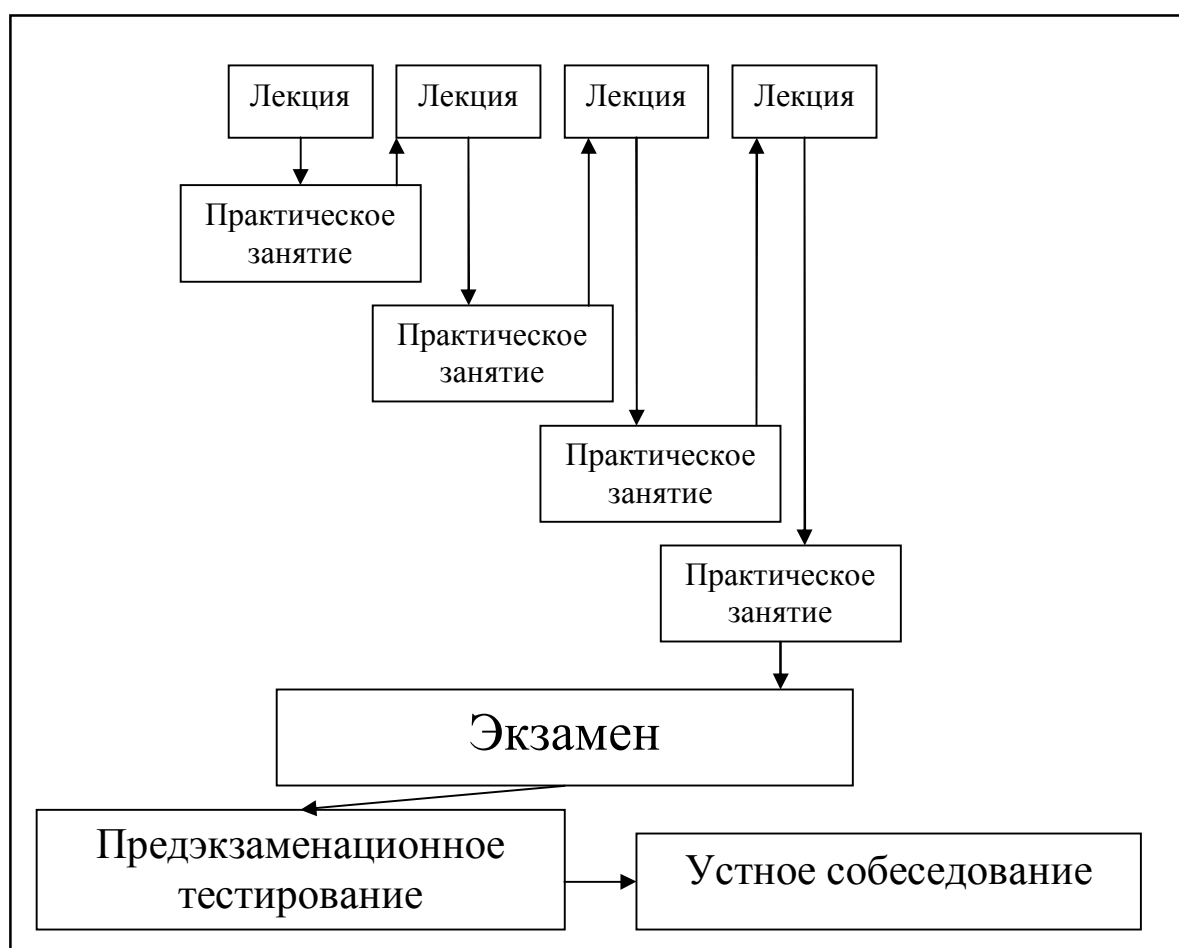


Рис. 2. Алгоритм блочной системы подготовки врача по дерматовенерологии.

Оценка "отлично" выставлялась в том случае, если процент правильных ответов учащегося (A_i) был больше или равен сумме

среднего процента выборки и стандартного отклонения ($A_i \geq \bar{A} + \bar{\sigma}$). Оценка "хорошо" выставлялась студентам, набравшим процент

правильных ответов больше среднего ($\bar{A} + \bar{a} > A_i \geq \bar{A}$).

Если процент правильных ответов студента был больше или равен разности среднего процента и стандартного отклонения, то ему выставлялась оценка "удовлетворительно" ($\bar{A} > A_i \geq \bar{A} - \bar{a}$). Студентам, набравшим процент правильных ответов менее разницы среднего по выборке и стандартного отклонения ($A_i < \bar{A} - \bar{a}$), выставлялась оценка "неудовлетворительно".

Как следует из рисунка 1, лучшие результаты достигались студентами во время рубежного тестирования: процент правильных ответов при рубежном тестировании превышал таковой предэкзаменационного тестирования в 1,35 раза.

Общий низкий уровень профессиональной компетентности и различные результаты контроля знаний при рубежном и предэкзаменационном тестировании свидетельствуют о необходимости реформирования процесса подготовки врачей. Лекции должны предшествовать практическим занятиям, которые надо проводить непрерывным циклом, по завершении которого студенты сдают экзамен (рис. 2). Такой подход позволит сконцентрировать внимание студента на одном предмете и создаст возможность оптимальной организации учебного процесса. За счет слияния двух циклов в один увеличится время, за ко-

торое студенты смогут наблюдать динамику заболевания в процессе лечения больного, что будет также способствовать приобретению клинического опыта. При этом несколько возрастет нагрузка на лекторов, т.к. придется читать лекции для ограниченного числа студентов, находящихся на цикле обучения данной специальности, возникнет необходимость пересмотра расписания практических занятий, поиска лекционных аудиторий и т.п., однако эти организационные мероприятия вполне реализуемы без каких-либо дополнительных материальных затрат.

Таким образом, переход на блочную систему обучения на клинических кафедрах создаст условия для более успешного овладения профессией врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мультимедийная тестовая технология в управлении учебным процессом в медицинском вузе / Под ред. А.И. Лазарева. - Курск: Изд-во КГМУ, 2005. - 115 с.
2. Новый тип мультимедийного тестового задания как инструмент для анализа и развития клинического мышления врача / Ю.К. Скрипкин, В.Е. Попов, М.Р. Сапин и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - М., 2003. - № 1. - С. 20-21.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

© Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета

В обзоре представлены литературные данные по методологии проведения фармакоэкономического анализа. Изложены принципы оптимизации лечения больных с артериальной гипертонией, основанные на оценке экономической рентабельности фармакотерапии. На конкретных примерах продемонстрировано применение методов фармакоэкономического анализа для решения задач рационального использования гипотензивных средств.

Ключевые слова: фармакоэкономика, артериальная гипертония.

PHARMACOECONOMIC PRINCIPLES OF OPTIMIZING THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Philippenko N.G., Povetkin S.V.

The Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy
of the Kursk State Medical University

The literary data on the methodology of realizing pharmacoeconomic analysis are reviewed in the article. We set up the principles of optimizing the treatment of patients with arterial hypertension which is based on the assessment of economical profitability of pharmacotherapy. The concrete examples demonstrate the application of methods of pharmacoeconomic analysis for solving the problems of antihypertensives rational usage.

Key words: pharmacoeconomics, arterial hypertension.

В настоящее время в медицине в целом, и клинической фармакологии в частности, широко используется понятие "рациональное использование лекарств", которое включает в себя три тесно связанных аспекта: клиническую эффективность, безопасность и экономическую эффективность лечения. Разработкой последнего аспекта занимается фармакоэкономика – наука, целью которой является экономическая оценка эффективности использования ресурсов здравоохранения, направленных на фармакотерапию, другие медицинские и фармацевтические услуги

В последние годы появились альтернативные методы фармакотерапии, большое количество новых лекарственных препаратов, существенно отличающихся друг от друга по стоимости, повысились затраты на медицинские услуги, однако количество денежных средств, выделяемых на здравоохранение, по-прежнему ограничено. Этот факт является основой развития методов комплексного клинико-экономического анализа.

При проведении фармакоэкономических исследований могут использоваться различ-

ные варианты анализов, которые различаются между собой по ряду параметров: цель и задачи применения метода, условия проводимого исследования, оцениваемые результаты, единицы измерения показателей и др. [1, 3]. Дифференцированный выбор различных методов анализа представлен в таблице 1.

Методология выполнения фармакоэкономического анализа в целом заключается в определении соотношения финансовых затрат к полученным результатам [1, 3]. Более детально методика расчетов показателей наиболее часто используемых типов клинико-экономического анализа представлена в таблице 2.

Из перечисленных выше методов фармакоэкономического анализа более подробно следует остановиться на характеристике анализа прироста эффективности затрат, который является вариацией метода "затраты-эффективность" и в ряде случаев помогает более объективно оценить сравниваемые лечебные технологии.

Анализ прироста эффективности затрат под экономической эффективностью понима-

Таблица 1

Характеристика различных вариантов клинико-экономического анализа

Вариант анализа	Цель и условия анализа
<p style="text-align: center;">Анализ "затраты-эффективность" (cost-effectiveness)</p>	<p>Используется для оценки альтернативных технологий, при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. Данный метод позволяет одновременно учесть и сопоставить как расходы, так и эффективность вмешательства, при этом одномоментно оценивает только один показатель эффективности. Затраты и эффективность оцениваются в различных единицах измерения. Затраты имеют денежное выражение, эффект - неценовой показатель (выраженный, например, в единицах снижения артериального давления, снижения смертности, увеличения количества вылеченных больных или т.п.)</p>
<p style="text-align: center;">Анализ прироста эффективности затрат</p>	<p>Метод аналогичен анализу "затраты-эффективность", но в отличие от последнего позволяет оценивать оправданность использования какого-либо из альтернативных методов лечения, существенно различающихся друг от друга по экономическим затратам и по полученным эффектам</p>
<p style="text-align: center;">Анализ "минимизации затрат" (cost-minimization analysis)</p>	<p>Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства (является вариантом анализа "затраты-эффективность")</p>
<p style="text-align: center;">Анализ "затраты-полезность (утилитарность)" (cost-utility)</p>	<p>Метод служит для определения эффективности медицинской помощи (является вариантом анализа "затраты-эффективность"). Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают различный клинический эффект. При данном анализе результаты вмешательства оцениваются в единицах "полезности" с точки зрения потребителя медицинской помощи (больного), при этом наиболее часто используется интегральный показатель "сохраненные годы качественной жизни" (QALY)</p>
<p style="text-align: center;">Анализ "затраты-выгода (польза)" (cost-benefit)</p>	<p>Метод служит для определения эффективности медицинской помощи. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. Имеется возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах. При данном анализе и затраты и результаты вмешательства (все имеющиеся выгоды, весь экономический эффект) оцениваются в денежном выражении</p>
<p style="text-align: center;">Анализ "стоимости болезни"</p>	<p>Используется для расчета затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами (эффективностью) вмешательства. Наиболее оправдан в рамках отдельных ЛПУ для определения тарифов на медицинскую помощь (оценивает затраты, понесенные ЛПУ при проведении диагностики и лечения определенного заболевания). Является вспомогательным методом анализа</p>

Методика оценки основных параметров различных вариантов фармакоэкономического исследования

Вариант анализа	Методика расчета показателя
Анализ "затраты-эффективность"	$CEA = DC + IC / Ef$
Анализ прироста эффективности затрат (показатель приращения эффективности затрат)	$CEA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/(Ef1 - Ef2)$
Анализ "минимизации затрат"	$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$
Анализ "затраты-полезность (утилитарность)"	$CUA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/Ut1 - Ut2$
Анализ "стоимости болезни"	$COI = DC + IC$

Примечание: CEA – соотношение "затраты-эффективность" (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности) или показатель приращения эффективности затрат; CMA – показатель разницы затрат; CUA – соотношение "затраты-полезность" (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни); COI – показатель "стоимости болезни"; DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; DC1 и IC1 – соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода лечения; DC2 и IC2 – соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода лечения; Ef – эффективность лечения (в выбранных единицах); Ef1 и Ef2 – соответственно эффекты лечения при использовании 1-го и 2-го метода терапии; Ut1 и Ut2 – утилитарность (например, QALY – сохраненные годы качественной жизни), полученная при 1-м и 2-м методах лечения.

ет получение дополнительных преимуществ за счет вложения дополнительных средств [4]. При этом экономически более эффективным считается то вмешательство, которое:

– требует меньше денежных средств, но при этом, по меньшей мере, является таким же эффективным;

– является более эффективным, но более дорогим и его дополнительные преимущества оправдывают дополнительные затраты;

– является менее эффективным, но менее дорогим, при этом дополнительные преимущества конкурирующего вмешательства не оправдывают дополнительных затрат.

Наиболее адекватными критериями для оценки рациональности дополнительных затрат считают: стоимость одной спасенной жизни в год и стоимость одного года продленной качественной жизни.

Принято выделять несколько категории дополнительных затрат [11, 12]:

- экономически эффективное (рентабельное) лечение – стоимость одного года сохраненной жизни менее 20 тыс. \$ US;

- приемлемое лечение – стоимость одного года сохраненной жизни 20-40 тыс. \$ US;

- пограничное лечение – стоимость одного года сохраненной жизни 40-60 тыс. \$ US;

- дорогое лечение – стоимость одного года сохраненной жизни 60-100 тыс. \$ US;

- неприемлемое лечение - стоимость одного года сохраненной жизни более 100 тыс. \$ US.

Оценка эффективности изучаемого метода терапии, как правило, проводится в сопоставлении с альтернативным вмешательством, которое представляет собой один из следующих вариантов [6]:

– "типичная практика" – вмешательство, чаще всего используемое по аналогичным показаниям;

– оптимальный метод – вмешательство, являющееся наиболее эффективным на современном уровне развития медицины среди используемых по аналогичным показаниям (при этом для определения оптимальных, наиболее эффективных вмешательств применяются результаты научных исследований, выполненных в соответствии с современными принципами клинической эпидемиологии; вмешательства, рекомендуемые стандартом, иным нормативным документом);

– наиболее дешевое вмешательство среди используемых по аналогичным показаниям;

– отсутствие вмешательства (лечения) в тех случаях, когда оно может иметь место в клинической практике.

При проведении расчетов параметров любого варианта фармакоэкономического анализа определяют величину экономических потерь, которая складывается из следующих составляющих [6].

1. Прямые медицинские затраты (включают в свой состав все издержки, понесенные системой здравоохранения):

– затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников);

– затраты на лекарственные препараты (для оценки структуры затрат на лекарства и услуги используются ABC анализ (группа А - 80% затрат; группа В - 15%; группа С - 5%), VEN анализ (V – важные, E – необходимые, N – второстепенные для изучаемой патологии), анализ частоты применения медицинских вмешательств);

– затраты на содержание пациента в лечебном учреждении;

– затраты на транспортировку больного санитарным транспортом;

– плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета), и др.

2. Прямые немедицинские затраты:

– наличные ("карманные") расходы пациентов (например – оплата сервисных услуг в медицинском учреждении);

– затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);

– затраты на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным - не санитарным) и т.п.

3. Косвенные (альтернативные) затраты (издержки упущенных возможностей):

– затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством;

– "стоимость" времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанные с его болезнью;

– экономические потери от снижения производительности на месте работы;

– экономические потери от преждевременного наступления смерти.

4. Нематериальные (неосязаемые) затраты:

– затраты, связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает пациент вследствие проходимого им курса лечения. Для оценки нематериальных издержек, как правило, используют анализ качества жизни.

Второй частью формул, необходимой для расчета исследуемых фармакоэкономических показателей, являются результаты вмешательства (полученная польза), которые могут оценивать по различным критериям [6].

1. Окончательные, "жесткие" критерии:

а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY).

2. Промежуточные, "суррогатные" критерии:

а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения - снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);

б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).

Предпочтительным является оценка с использованием критериев первой группы (окончательные, "жесткие" критерии), однако при отсутствии подобных данных допускается использование критериев второй группы (промежуточные, "суррогатные" критерии).

Одной из актуальных проблем современной медицины является оценка экономической эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено тем, что расходы на лечение указанной пато-

логии занимают важное место в структуре затрат на здравоохранение: в некоторых странах они составляют 12-13% всех затрат на здравоохранение [10]. Так, в США, одной из наиболее экономически состоятельной стране мира, из 1 триллиона долларов, расходованных на медицинскую помощь, 178 млрд. \$ (16,8% от всех расходов) приходится на лечение всех сердечно-сосудистых заболеваний и 102 млрд. \$ (9,6% от всех расходов) на лечение только заболеваний сердца [9].

Одной из ведущих проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертонии (АГ) – одного из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что популяционная частота АГ среди взрослого населения в различных странах составляет до 40%, при этом АГ является основным фактором риска развития ряда серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и др., лечение которых требует значительных денежных затрат.

Ряд клинико-экономических исследований, проведенных среди больных с АГ, позволил выявить факторы, определяющие экономическую эффективность лечения АГ [4, 5]. Среди них:

- выбор конкретного антигипертензивного препарата (по данным ряда исследований, наилучшее соотношение затраты/эффективность отмечено у диуретиков и бета-адреноблокаторов. Однако рентабельность лечения АГ определяется в конечном итоге не классом используемых гипотензивных средств, а конкретным препаратом);

- исходный уровень диастолического артериального давления (АД). Более высокий уровень диастолического АД повышает рентабельность лечения;

- возраст больных (чем старше пациенты, тем выше рентабельность лечения АГ);

- использование амбулаторного суточного мониторирования артериального давления (с целью оптимального подбора гипотензивной терапии, а также для снижения денежных затрат на лечение гипертонии "белого халата");

- приверженность к лечению, т.е. степень, с которой реальный режим приема препарата соответствует предписанному (в ряде

исследований показано, что низкая приверженность к гипотензивной терапии приводит к увеличению частоты госпитализаций, их длительности и, следовательно, увеличению расходов);

- влияние пола больных на экономическую эффективность лечения АГ противоречивы (по данным ряда исследователей, независимо от исходного уровня диастолического АД, в возрасте до 70 лет стоимость одного года спасенной жизни у мужчин в 2–3 раза ниже, чем у женщин).

При прочих равных условиях определяющее влияние на экономическую эффективность терапии АГ оказывает выбор конкретного гипотензивного препарата. Последние различаются между собой как по стоимости, так и по фармакодинамическим эффектам. Учитывая важность экономического аспекта фармакотерапии, практически всегда решается вопрос о выборе той или иной группы антигипертензивных средств, определение конкретного препарата из выбранной группы, а также выбор между оригинальным препаратом и генериком или определение оптимального препарата среди генериков.

Одной из приоритетных групп гипотензивных средств являются бета-адреноблокаторы. Большинство применяемых у больных с артериальной гипертонией бета-адреноблокаторов являются генериками. При этом важным является соответствие последнего по своим фармакологическим характеристикам оригиналу. В качестве примера можно привести работу [8], в которой представлены сведения о биоэквивалентности препаратов метопролола – беталока (Astra, Швеция) и эгилока (Egis, Венгрия). Как следует из таблицы 3, препараты являются биоэквивалентными. При сопоставимом качестве генерических лекарственных средств, предпочтение следует отдавать экономически наиболее рентабельному препарату. Выполнение вышеуказанного условия дает право предположить равноценность терапевтического эффекта сравниваемых препаратов. Учитывая данный факт, можно оценить рентабельность планируемого антигипертензивного лечения путем сравнения стоимости суточных доз эгилока и других генериков метопролола. Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют об экономической целесо-

Сравнение биоэквивалентности препаратов метопролола – эгилока и беталока

Показатель	Эгилок	Беталок
AUC, нг·ч/мл	834±812	803±805
C _{max} , нг/мл	116,1±62,9	104,5±53,1
T _{max} , ч	1,50±0,49	1,67±0,59
T _{1/2} , ч	4,0±1,7	4,13±2,2

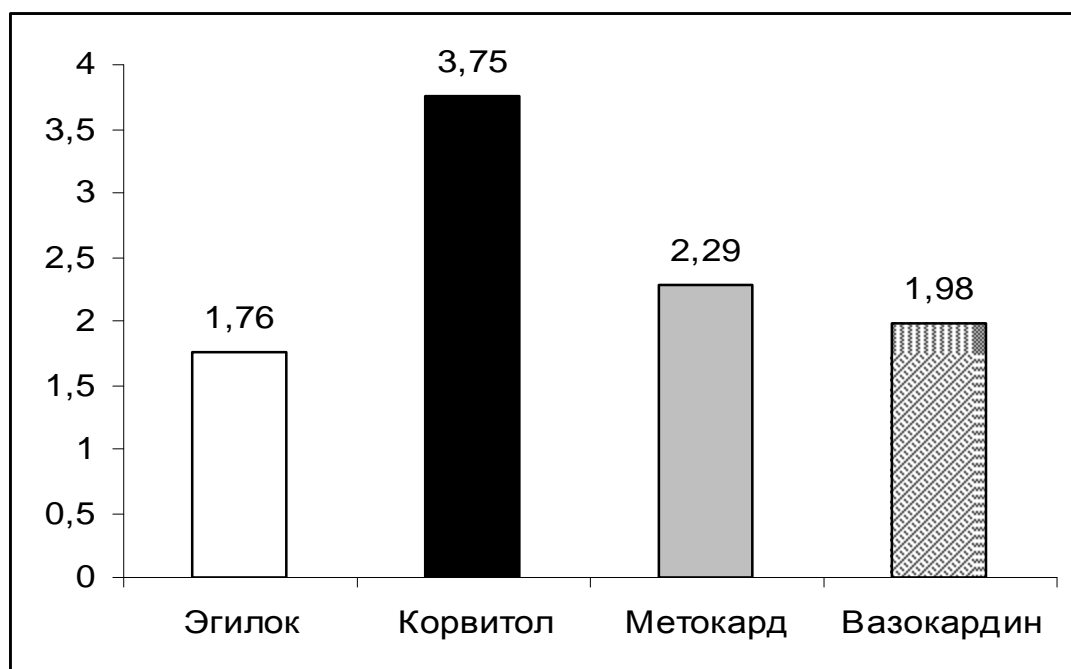


Рис. 1. Стоимость (руб.) средней суточной дозы (100мг) различных генериков метопролола.

образности применения эгилока, что обусловлено более низкой стоимостью препарата. Минимизация затрат на одного больного при назначении 100 мг/сут эгилока вместо корвитола, метокарда или вазокардина составляет от 0,22 до 1,99 руб/сутки.

Не менее значимой, по сравнению с бета-адреноблокаторами, группой гипотензивных средств являются блокаторы кальциевых каналов. Последние существенно различаются по своим фармакологическим и стоимостным характеристикам. В качестве примера, демонстрирующего сравнительную оценку эффективности блокаторов кальциевых каналов, может служить исследование [2], в котором изучалась клиническая эквивалентность препаратов амлодипина у больных с артериаль-

ной гипертензией. В работе использовали кардилопин (Egis, Венгрия) и норваск (Pfizer, США). Кардилопин проявил полную биоэквивалентность с оригинальным амлодипином. Для подтверждения наличия клинической эквивалентности в течение 6 месяцев две группы больных получали указанные препараты в дозах, обеспечивающих достижение целевого уровня артериального давления. В результате были получены сопоставимые фармакодинамические эффекты кардилопина и норваска. Используя метод "затраты-эффективность", можно рассчитать, какой из двух препаратов является экономически рентабельным. Для этого следует определить критерии оценки эффективности терапии, необходимые для фармакоэкономического анализа: степень

снижения систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД соответственно), частота достижения целевого АД (табл. 4).

В таблице 5 представлены результаты анализа "затраты-эффективность" антигипертензивной активности кардилопина и норваска с использованием вышеуказанных критериев.

Кардилопин по всем трем характеристикам являлся экономически рентабельным в сравнении с норваском.

Сопоставление стоимости суточной дозы (10 мг) кардилопина с аналогичным параметром других генериков амлодипина также свидетельствует об экономической оптимальности кардилопина (рис. 2).

Таблица 4

Сравнительная антигипертензивная активность кардилопина и норваска

Препарат	Степень снижения САД (мм рт.ст.)	Степень снижения ДАД (мм рт.ст.)	Частота (%) достижения целевого АД
Кардилопин	24	12	74
Норваск	27	15	94

Таблица 5

Показатели "затраты-эффективность" терапии кардилопином и норваском больных артериальной гипертензией

Препарат	Стоимость (руб) снижения САД на 1 мм рт.ст. у одного больного	Стоимость (руб) снижения ДАД на 1 мм рт.ст. у одного больного	Стоимость (руб) достижения целевого уровня АД у одного больного
Кардилопин	117,8	235,7	3838
Норваск	193,7	348,6	5927

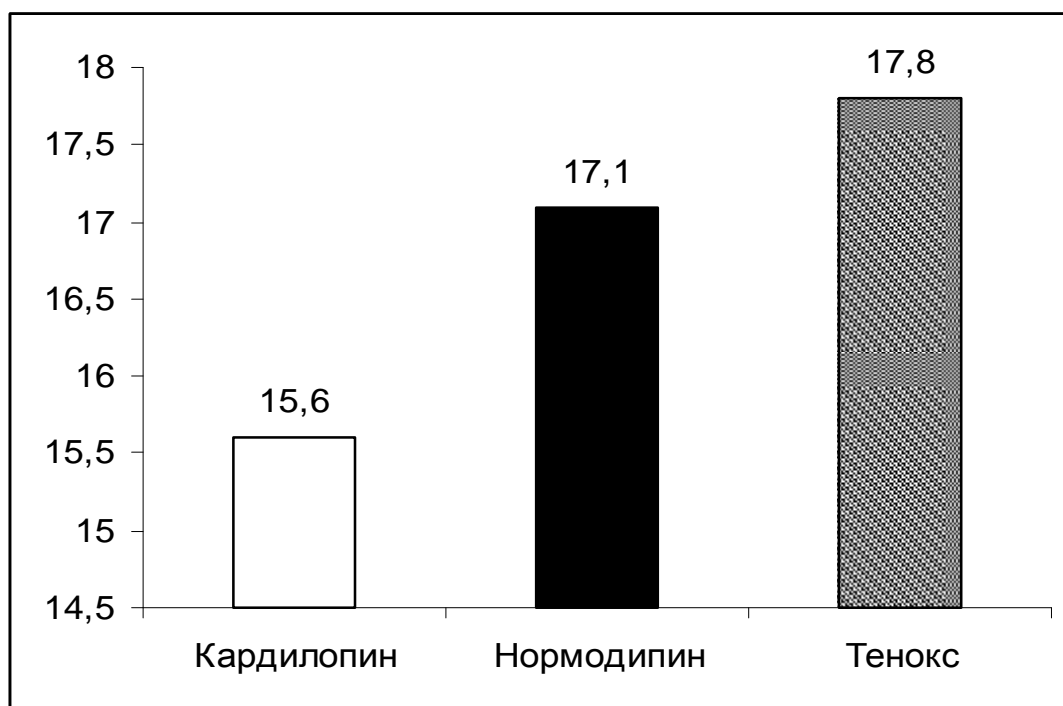


Рис. 2. Стоимость (руб.) средней суточной дозы (10мг) различных генериков амлодипина.

Фармакоэкономический анализ может проводиться не только при проспективных, но и ретроспективных исследованиях. Примером может служить работа [7], в которой оценивали экономические характеристики различных блокаторов кальциевых каналов. Эффективность применения препаратов указанной группы, по данным исследования В.И. Петрова и соавт., у больных с артериальной гипертонией представлена в табл. 6. Проведенный авторами анализ "затраты-эффективность" с учетом степени снижения АД в качестве оценочного критерия, позволил выделить экономически оптимальные

препараты – фенигидин и кордафлекс, имеющие минимальные значения стоимостно-эффективного показателя (табл. 7, 8).

В перечне основных требований, предъявляемых к современным антигипертензивным средствам, на первое место можно поставить длительность гипотензивного действия. Это требует более широкого использования в клинической практике ретардных форм гипотензивных средств, и в частности блокаторов кальциевых каналов. Среди последней группы приоритетными являются производные дигидропиридина. При использовании ретардных генериков нифедипина проведен

Таблица 6

Средние дозы и степень снижения артериального давления при использовании различных блокаторов кальциевых каналов (данные фармакоэпидемиологического исследования)

Торговое название	Средняя доза, мг	% снижения давления	
		САД	ДАД
Верапамил	92,86	16,43	12,52
Изоптин	90	13,82	10
Кордафен	23,33	12,77	19,36
Кордафлекс	15	10,71	20
Коринфар	35	3,57	12,5
Нифедипин	20	4,17	6,67
Фенигидин	27,5	17,91	20,25
Дилтиазем	140	6,45	16,28

Таблица 7

Коэффициент "затраты-эффективность" по систолическому артериальному давлению для блокаторов кальциевых каналов

Торговое название	Коэффициент "затраты-эффективность" для САД
Фенигидин	0,59
Кордафлекс	1,89
Верапамил	2,08
Кордафен	3,12
Изоптин	5,05
Нифедипин	6,04
Коринфар	12,1
Дилтиазем	22,81

Коэффициент "затраты-эффективность" по диастолическому артериальному давлению для блокаторов кальциевых каналов

Торговое название	Коэффициент "затраты-эффективность" для ДАД
Фенигидин	0,52
Кордафлекс	1,01
Кордафен	2,06
Верапамил	2,74
Коринфар	3,46
Нифедипин	3,78
Изоптин	6,98
Дилтиазем	9,04

расчет стоимости 1 мг лекарственного вещества (рис. 3), который показал, что наименее затратным является применение кордафлекса-ретард (Egis, Венгрия).

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что

определение экономической эффективности гипотензивной терапии является одной из важных задач современной кардиологии, позволяющей рационально использовать имеющиеся финансовые ресурсы здравоохранения.

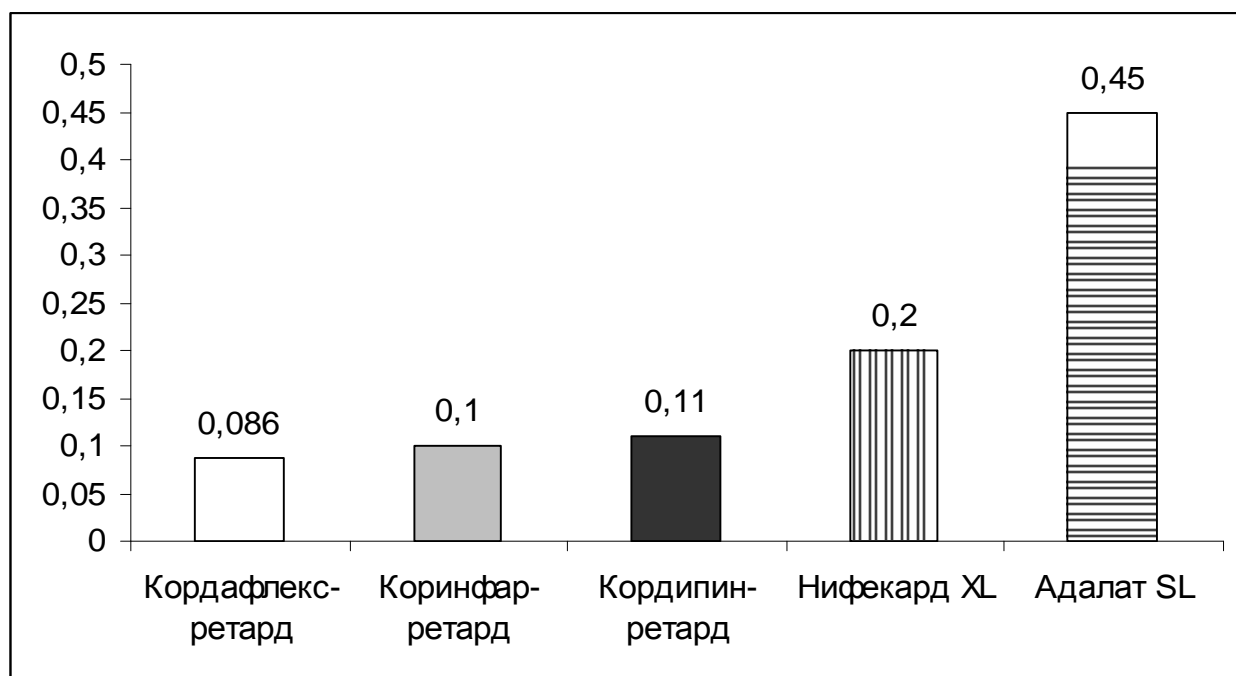


Рис. 3. Стоимость (руб.) 1 мг нифедипина в различных ретардных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. История клинико-экономических исследований: материалы web-сайта межрегион. обще-

ствен. организации "Общество фармакоэкономических исследований":

www.rspor.ru/farm.php

2. Маркова Л.И. Клиническая эквивалентность препаратов амлодипина у больных артери-

- альной гипертонией / Л.И. Маркова, А.Э. Радзевич, Г.Д. Моргун // Рос. кардиол. журн. - 2005. - № 5. - С. 63-67.
3. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М., 2002. – 357 с.
 4. *Остроумова О.Д.* Фармакоэкономические аспекты лечения эссенциальной артериальной гипертонии / О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев // Рос. мед. журн. - 2002. - № 19. - С. 866-870.
 5. *Остроумова О.Д.* Что определяет эффективность лечения артериальной гипертонии? / О.Д. Остроумова, С.Р. Гиляревский, В.И. Мамаев // Кардиология. – 2003. - № 12. – С. 86-90.
 6. Отраслевой стандарт ГОСТ 91500.14.0001-2002 "Клинико-экономические исследования. Общие положения". Приказ МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 / Под общ. ред. А.И. Вялкова, А.В. Катлинского.
 7. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика антигипертензивных препаратов. Антигонисты кальция. / В.И. Петров, С.В. Недогода, Ю.М. Лопитин и др. // Экономический вестник фармации. - 2003. - № 6. - С. 49-56.
 8. *Якусевич В.В.* Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности / В.В. Якусевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2005. - № 1. - С. 13-18.
 9. American Heart Association. Heart and stroke: statistical update. – Dallas, 1999.
 10. *Jonsson B.* Swedish viewpoint / В. Jonsson // Cardiology. – 1994. - № 85. – P. 90-95.
 11. *Mark D.B.* Economics of treating heart failure / D.B. Mark // Am. J. Cardiol. – 1997. - № 80. – P. 33-38.
 12. *Massie B.M.* Analyses of cost-effectiveness in the management of essential hypertension: what they can and what they do not teach us / B.M. Massie // Clin. Cardiol. – 1996. - № 19. – P. 810-816.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. В журнале "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке. Не принимаются к печати статьи, выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования.

2. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу руководителя на первом экземпляре. К статье прилагаются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность.

3. Статья представляется в формате Microsoft Word с использованием шрифта Times News Roman. Размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см. Разбивка на страницы, использование пронумерованных списков и альбомного расположения страниц не допускается. Использование макросов, стилей и надписей в колонтитулах страницы не допускается. Работы, выполненные с нарушением указанных требований, редакцией не рассматриваются.

4. В начале статьи указывается УДК. Заглавие должно точно отражать содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указывается полное название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные

результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы. На отдельных страницах представляются рефераты на русском и английском языках (до 1000 знаков), таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В реферате указываются название статьи, авторы, основные методы и результаты исследования, ключевые слова (до 7).

5. Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц, обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц, кратких сообщений – до 5 страниц, отчетов и рецензий – до 4 страниц. Рукописи большего размера, предоставленные без согласования с редакцией, возвращаются авторам.

6. Число рисунков к статьям не должно превышать 5, к кратким сообщениям – 2. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения. Микрофотографии предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. В них должны быть сделаны общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Использование автофигур для формирования элементов изображения запрещено.

7. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем,

принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита). Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100, для кратких сообщений – 10. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. Не допускаются ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

10. В редакцию направляются 2 распечатанных экземпляра рукописи и электронный вариант (на дискетах 3,5", CD-R, CD-RW). Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Рефераты на русском и английском языках, рисунки и подписи к рисункам должны быть расположены в отдельных файлах.

11. В первом экземпляре статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи указывается полностью фамилия, имя, отчество, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail автора, осуществляющего

связь с редакцией. Ставя подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и переводы своей статьи редакции, гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

12. Статьи, не соответствующие указанным правилам, редакцией не рассматриваются. Если в статье в процессе подготовки к печати обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Адрес редакции: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (0712)56-73-99. Факс (07122)2-12-26.
E-mail: bobig@mail.ru

Для сотрудников КГМУ: кафедра патофизиологии, к. 336, профессору И.И. Бобынцеву. Тел. 56-54-58.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 20Г.