

ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

№ 2

2008

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Ионичева Л. В., Микуляк Н. И., Моисеева И. Я., Кустикова И. Н.*
К проблемам антиоксидантной коррекции
цитостатической супрессии гемопоэза..... 3
- Микуляк Н. И., Ионичева Л. В., Микуляк А. И., Антропова А. В.*
Экспериментальная фармакологическая коррекция сосудисто-
тромбоцитарных и коагуляционных реакций при введении нооклерина..... 13
- Мозеров С. А., Мялин А. Н., Чекушкин А. А., Кузнецов И. М.*
Морфофункциональная характеристика щитовидной железы
при термическом ожоге и острой кровопотере 21
- Семенова Е. Ф., Мельников В. Л., Преснякова Е. В., Жукова Н. Г.,
Осадча Г. А., Фадеева Т. М., Вилкова И. А., Морозкина Н. А.,
Митрофанова Н. Н., Правосудова Н. А., Митина Е. Е.*
Микробиологические исследования семян
и плодов некоторых лекарственных культур 26
- Григорьев П. Е., Рагульская М. В., Горго Ю. П., Куцевол И. Б.,
Вайсерман А. М.* Простые и системные реакции организма пожилых
людей на квазипериодические гелиогеофизические события 38

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Буданова В. А., Кулюцин А. В., Лукьянова М. В., Елисеева И. В.*
Оценка клинической эффективности селективных бета-адреноблокаторов
у больных артериальной гипертонией 1–2 степени 45
- Ворошилова И. И.* Ожирение как физиологическая адаптация человека
к старению..... 53
- Мельников В. Л., Каратаев С. Д., Горбунова М. Г.* Применение озонотерапии
в лечении хеликобактерзависимых заболеваний 60
- Миролюбов Б. М.* Все о сосудистой недостаточности..... 68
- Струков В. И., Гербель М. Н., Попков В. Н.*
Краткодозовая продолжительность лечения антибиотиками
проблемных инфекций у детей 79

<i>Струков В. И., Попков В. Н., Радченко Л. Г., Камардина Л. В., Дерябина Г. П.</i> Актуальные проблемы рахита у недоношенных детей и его профилактика.....	84
--	----

ГИГИЕНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Дмитриев А. П., Зубриядова Н. С.</i> Статистическое изучение динамики первичной заболеваемости населения Пензенской области.....	89
<i>Захарова Ю. А.</i> Особенности госпитальной микрофлоры отделения ортопедии и травматологии и отделения гнойной хирургии в условиях многопрофильного стационара	99
<i>Тогунев И. А.</i> О корпоративной культуре в здравоохранении	106
Аннотации	109
Сведения об авторах	114

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.1

Л. В. Ионичева, Н. И. Микуляк, И. Я. Моисеева, И. Н. Кустикова

К ПРОБЛЕМАМ АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ГЕМОПОЭЗА

После химиотерапии обычно серьезно нарушена кроветворная функция костного мозга. Это повышает риск осложнений применения химиопрепаратов. В данной работе изучены миелопротекторные свойства мексидола, нового соединения этилметилгидроксипиридина гемисукцината и нооклерина.

Экономический ущерб, наносимый государству злокачественными новообразованиями, является актуальной социально-гигиенической проблемой современности. С ростом онкологической заболеваемости возрастают социально-экономические потери общества вследствие увеличения расходов на оказание диагностической и лечебной помощи больным [1–5].

В настоящее время злокачественным новообразованиям принадлежит второе место среди заболеваний, приводящих к летальному исходу. В мире от рака ежегодно умирает более 6 млн человек, порядка 10 млн новых случаев этого заболевания регистрируется врачами. Рак является причиной 12 % всех смертей в мире. По данным ВОЗ, в ближайшие 20 лет ситуация ухудшится. Недостаточная избирательность и эффективность существующих методов лечения рака делают крайне актуальной проблему поиска новых, более действенных и высокоспецифичных методов диагностики и терапии злокачественных новообразований [6, 7].

После лучевой и химиотерапии обычно серьезно нарушена кроветворная функция костного мозга. Это повышает риск осложнений применения химиопрепаратов [8]. Причем существенных различий в частоте и степени миелотоксичности стандартных программ полихимиотерапии не отмечается [9].

О месте и роли антиоксидантов у больных с онкологическими заболеваниями сообщено в [10]. У больных с распространенным раком разных локализаций применение антиоксифита (смесь трав) обусловило положительный эффект, заключающийся в нормализации гомеостаза и снижения токсических явлений после химиотерапии. Показано, что антиоксидантные препараты, в том числе и антиоксифит, целесообразно и нужно применять как для профилактики онкологических заболеваний, так и в терапии больных с распространенным злокачественным процессом [10, 11].

В качестве предполагаемых миелопротекторов в условиях циклофосфановой супрессии гемопоэза мы исследовали мексидол, новое соединение этилметилгидроксипиридина гемисукцината и нооклерин. Производное 3-оксипиридина мексидол имеет широкий спектр фармакологического действия

[12], проявляет защитные свойства при различных патологических состояниях [13, 14]. При этом мексидол выгодно отличается прогнозируемостью, стабильностью и возможностью контроля за фармакологическим эффектом [15].

В работе использованы производные 3-оксипиридина – препарат мексидол в виде 5 % официального раствора в ампулах по 2 мл.

Соединение **этилметилгидроксипиридина гемисукцината** – новое производное 3-оксипиридина, близкое по химической структуре к мексидолу. Этилметилгидроксипиридина гемисукцинат синтезирован профессором Л. Д. Смирновым (институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля Российской академии наук).

Целью настоящей серии исследований явилось изучение миелопротекторных свойств препаратов и химических соединений с антиоксидантной активностью в эксперименте на модели циклофосфанового повреждения системы крови у кроликов. Опыты проводились на 40 кроликах породы шиншилла весом 2,00–3,00 кг. Животные содержались в условиях вивария на обычном пищевом и питьевом режиме. Всем кроликам вводили внутривенно циклофосфан в дозе 20 мг/кг пятикратно через день. Курсовая доза составила 100 мг/кг.

Подопытные животные были разделены на четыре группы (серии). Кролики первой контрольной группы получали только циклофосфан. Кроликам второй, третьей и четвертой опытных серий, кроме вливаний химиопрепарата, в течение 30 суток через день внутривенно вводили соответственно мексидол (5 мг/кг), этилметилгидроксипиридина гемисукцинат (5 мг/кг), но-оклерин (120 мг/кг). Для получения данных о реакции кроветворного костного мозга и клеточного состава крови до начала вливаний на восьмые, 15-е, 22-е и 29-е сутки опыта исследовали клеточный состав венозной крови и костномозгового пунктата по унифицированным методикам.

Курс внутривенных вливаний циклофосфана индуцировал весьма существенные нарушения клеточного состава венозной крови и костного мозга.

На восьмые сутки опыта, т.е. в процессе вливаний циклофосфана, в венозной крови наблюдалась нормохромная гипорегенераторная анемия и тромбоцитопения до $160,00 \pm 2,58 \times 10^3$ /мкл, появились признаки омоложения нейтрофильного состава венозной крови (достоверное увеличение индекса ядерного сдвига от $0,13 \pm 0,001$ до $0,36 \pm 0,02$ ($p < 0,001$)). В костном мозге наблюдалось резкое торможение митотической активности и уменьшение общей клеточности пунктата от $15767,50 \pm 389,45$ /мкл до $10000,00 \pm 288,68$ /мкл, прежде всего, за счет сокращения вдвое объемов пролиферативного гранулоцитарного пула (от $2,22 \pm 0,04 \times 10^3$ /мкл до $1,30 \pm 0,02 \times 10^3$ /мкл), пролиферативного эритроцитарного пула (от $2,05 \pm 0,06 \times 10^3$ /мкл до $0,90 \pm 0,03 \times 10^3$ /мкл), оксифильных нормоцитов (от $2,63 \pm 0,13 \times 10^3$ /мкл до $1,61 \pm 0,08 \times 10^3$ /мкл), количества костномозговых лимфоцитов (от $3,75 \pm 0,14 \times 10^3$ /мкл до $1,59 \pm 0,10 \times 10^3$ /мкл) и мегакариоцитов (от $138,59 \pm 8,14$ /мкл до $112,46 \pm 9,96$ /мкл). Более выраженные потери отмечались среди пронормобластов, базофильных и оксифильных нормоцитов, что повлекло за собой увеличение лейкоэритробластического соотношения от $1,64 \pm 0,05/1,00$ до $1,86 \pm 0,04/1,00$ ($p < 0,01$). Циклофосфановая супрессия пролиферативной функции кроветворного костного мозга на данном этапе подтверждалась изменением костномозговых индексов: индекса созревания нейтрофилов от $0,85 \pm 0,02$ до $0,52 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) и индекса со-

зревания эритрокариоцитов от $0,65 \pm 0,01$ до $0,74 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Торможение процессов гемоглобинизации эритрокариоцитов было отмечено на стадии дифференциации оксифильных нормоцитов.

На 15-е сутки опыта, т.е. спустя пять дней после окончания полного курса вливаний циклофосфана, со стороны клеточного состава венозной крови отмечалась, во-первых, прогрессия нормохромной гипорегенераторной анемии со снижением количества эритроцитов до $2,80 \pm 0,02 \times 10^6/\text{мкл}$, гемоглобина до $73,32 \pm 1,29\text{г/л}$, ретикулоцитов до $0,11 \pm 0,01 \times 10^5/\text{мкл}$; во-вторых, углубление и утяжеление тромбоцитопении ($60,00 \pm 2,58 \times 10^3/\text{мкл}$); в-третьих, резкое нарастание левого сдвига (до $1,99 \pm 0,15$) без увеличения количества лейкоцитов. В костном мозге продолжалось сокращение численности миелокариоцитов ($p_1 < 0,01$), еще более снизилось абсолютное количество промиелоцитов, миелоцитов, пронормобластов, оксифильных нормоцитов, моноцитов, лимфоцитов и мегакариоцитов.

На 22-е сутки опыта (12 дней после полного курса цитостатика) со стороны клеточного состава венозной крови сохранялась нормохромная гипорегенераторная анемия и тромбоцитопения, впервые была выявлена лейкопения до $3,40 \pm 0,03 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$). Лейкопения развивалась за счет абсолютной нейтропении ($1,20 \pm 0,02 \times 10^3/\text{мкл}$, в два раза ниже первоначального уровня) с резким ядерным сдвигом влево (индекс ядерного сдвига был равен $1,73 \pm 0,11$), абсолютных эозинопении и лимфоцитопении (достоверно меньше исходного значения соответственно в пять и два раза). В костном мозге пролиферативная активность кроветворных форм была минимальной: 1 мкл пунктата содержал не более 3 ± 1 клеток в состоянии митотического деления. Общее количество миелокариоцитов сократилось до $2500,00 \pm 288,68/\text{мкл}$, что в шесть раз меньше по сравнению с первоначальным и в три раза по сравнению с результатом 15-го дня опыта ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$). Выраженный дефицит кроветворных предшественников в костном мозге произошел на данном этапе в результате потери всех разновидностей миелокариоцитов. В наибольшей степени сократилось количество представителей пролиферативного гранулоцитарного пула (до $0,22 \pm 0,01 \times 10^3/\text{мкл}$, в десять раз по отношению к первоначальному) и пролиферативного эритрокариоцитарного пула (до $0,17 \pm 0,11 \times 10^3/\text{мкл}$, в 11 раз по сравнению с исходным значением). Содержание в костном мозге сегментоядерных нейтрофилов, оксифильных нормоцитов, моноцитов и лимфоцитов также понизилось в три-семь раз. Сдвиг лейкоэритробластического соотношения до $2,29 \pm 0,06/1,00$ свидетельствовал о том, что максимальные разрушения произошли в пределах эритрокариоцитарного ряда.

На 29-е сутки эксперимента (через три недели после завершения вливаний циклофосфана) при микроскопии нативных проб пунктата в камерах и иммерсионной микроскопии мазков миелокариоциты обнаружены не были.

На восьмые сутки от начала вливаний цитостатика и антиоксиданта у животных нарушения клеточного состава крови отсутствовали. В костном мозге было отмечено умеренное торможение пролиферативной активности, которое проявлялось уменьшением количества митотически делящихся миелокариоцитов от $109 \pm 20/\text{мкл}$ до $56 \pm 7/\text{мкл}$ ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось достоверное смещение лейкоэритробластического соотношения в пользу кроветворных предшественников лейкоцитов от $1,61 \pm 0,04/1,00$ до $2,23 \pm 0,08/1,00$.

На 15-е сутки эксперимента в венозной крови подопытных животных появились признаки нормохромной, норморегенераторной анемии со снижением количества эритроцитов от $5,30 \pm 0,05 \times 10^6/\text{мкл}$ до $3,66 \pm 0,02 \times 10^6/\text{мкл}$ и гемоглобина от $122,78 \pm 1,03$ г/л до $99,69 \pm 2,22$ г/л ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Также отмечалась тромбоцитопения до $88,89 \pm 10,60 \times 10^3/\text{мкл}$ и регенераторный ядерный сдвиг. Со стороны костномозгового кроветворения наблюдалась достоверная интенсификация митотической активности миелокариоцитов, ослабленная неделей раньше. Теперь количество митозов составляло $83 \pm 0,01$ в 1 мкл пунктата ($p_1 < 0,01$).

На 22-е сутки от начала наблюдения в венозной крови сохранялась нормохромная, норморегенераторная анемия без признаков углубления дефицита эритроцитов и гемоглобина. Степень тяжести тромбоцитопении, замеченной на 15-й день опыта, снизилась в результате увеличения численности тромбоцитов до $137,78 \pm 3,24^3/\text{мкл}$. Поддерживалось омоложение нейтрофильного состава крови с регенераторным ядерным сдвигом. В костном мозге было обнаружено повторное снижение пролиферативной активности с минимальным (в пределах изученного временного промежутка) количеством митозов – $11 \pm 1/\text{мкл}$ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$). Одновременно общая клеточность костного мозга сократилась до $3888,89 \pm 216,98/\text{мкл}$ (первоначально $15740,78 \pm 434,39/\text{мкл}$, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$). Уменьшение общего объема клеточной массы произошло за счет снижения численности в костном мозге всех разновидностей миелокариоцитов, но максимальные потери наблюдались среди сегментоядерных нейтрофилов и нормоцитов оксифильной генерации – соответственно в пять и 8,7 раза ранее полученными данными. Лейкоэритробластический индекс оставался повышенным, равняясь $2,20 \pm 0,08/1,00$ (у интактных животных $1,61 \pm 0,04/1,00$ ($p < 0,001$, $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$)).

На 29-е сутки, в конце наблюдения, в венозной крови еще более снизилась концентрация гемоглобина (до $61,73 \pm 2,82$ г/л) и абсолютного количества ретикулоцитов до $0,11 \pm 0,02 \times 10^5/\text{мкл}$. Таким образом, анемия приобретала гипохромный гипорегенераторный характер. Тромбоцитопения была ликвидирована. Сохранялся регенераторный ядерный сдвиг. В костном мозге по-прежнему отмечалось увеличение лейкоэритробластического соотношения до $2,23 \pm 0,08/1,00$. Других нарушений среди миелокариоцитов не выявлено.

На восьмье сутки от начала вливаний циклофосфана и этилметилгидроксипиридина гемисукцината в венозной крови развивалась анемия нормобластического типа за счет уменьшения количества эритроцитов от $5,31 \pm 0,05 \times 10^6/\text{мкл}$ до $3,85 \pm 0,10 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$) и гемоглобина от $122,53 \pm 0,95$ г/л до $114,66 \pm 1,73$ г/л ($p < 0,001$). Анемия носила нормохромный регенераторный характер ($p > 0,05$). Также имело место омоложение нейтрофильного состава крови с увеличением индекса ядерного сдвига от $0,13 \pm 0,001$ до $0,35 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). В костном мозге наблюдалась супрессия пролиферативных процессов с сокращением количества митозов от $1,08 \pm 0,11 \times 10^3/\text{мкл}$ до $0,03 \pm 0,004 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$) и одновременно достоверное сокращение общей клеточности от $15767,50 \pm 389,59/\text{мкл}$ до $10000,00 \pm 235,70/\text{мкл}$. Уменьшение объема клеточной массы происходило вследствие двукратного снижения абсолютного содержания созревающих нейтрофилов и гемоглобинсодержащих эритрокариоцитов ($p < 0,001$), созре-

вающих и зрелых клеток лимфоидного ряда ($p < 0,001$), костномозговых мегакариоцитов от $138,59 \pm 0,11/\text{мкл}$ до $112,50 \pm 2,95/\text{мкл}$ ($p < 0,01$). Следовательно, наблюдалось торможение процессов конечной дифференцировки в миелоидном и эритрокариоцитарном ряду миелокариоцитов, о чем свидетельствовало снижение костномозговых индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов ($p < 0,001$).

На 15-й день эксперимента сохранялась и усиливалась нормобластическая норморегенераторная анемия, что было связано с прогрессирующим статистически достоверным сокращением уровня эритроцитов и гемоглобина в венозной крови до $3,25 \pm 0,10 \times 10^3/\text{мкл}$ и $60,60 \pm 3,12 \text{ г/л}$, но неснижающимся абсолютным содержанием ретикулоцитов в венозной крови. Анемия приобрела гипохромный характер с уменьшением цветового показателя от $0,89 \pm 0,02$ до $0,56 \pm 0,01$ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Одновременно наблюдалось резкое снижение количества тромбоцитов с развитием глубокой тромбоцитопении до $44,00 \pm 1,63 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Омоложение нейтрофильного состава крови прогрессировало за счет появления на периферии метамиелоцитов до $224 \pm 16/\text{мкл}$, пятикратного увеличения абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). В костном мозге пролиферативная активность оставалась крайне низкой, и в 1 мкл пунктата определялось не более 30 ± 3 митозов. Общая клеточность еще более уменьшилась до $9000,00 \pm 235,70/\text{мкл}$ ($p_1 < 0,001$) за счет продолжавшегося сокращения численности бластных клеток, созревающих нейтрофилов и не содержащих гемоглобин эритрокариоцитов. Сохранялся отмеченный неделей раньше абсолютный дефицит нормоцитов полихроматофильной и оксифильной генераций, клеток мегакариоцитарного ряда, пролимфоцитов и лимфоцитов.

На 22-й день опыта в венозной крови сохранялась и углублялась гипорегенераторная анемия вследствие еще большего снижения содержания эритроцитов ($2,98 \pm 0,09 \times 10^6/\text{мкл}$, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$) и ретикулоцитов (не более $0,06 \pm 0,01 \times 10^5/\text{мкл}$, $p < 0,001$, $p_2 < 0,001$). Концентрация гемоглобина равнялась $85,20 \pm 2,92 \text{ г/л}$. Также имела место тромбоцитопения до $98,00 \pm 4,16 \times 10^3/\text{мкл}$. Впервые появились признаки лейкопении со снижением количества лейкоцитов от $5,69 \pm 0,05 \times 10^3/\text{мкл}$ до $3,60 \pm 0,09 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$) за счет абсолютной сегментоядерной нейтропении (от $1,98 \pm 0,02 \times 10^3/\text{мкл}$ до $0,36 \pm 0,01 \times 10^3/\text{мкл}$, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), эозинопении (не более 72 ± 8 клеток на 1 мкл крови), двукратного достоверного сокращения численности моноцитов до $0,29 \pm 0,02 \times 10^3/\text{мкл}$. Индекс ядерного сдвига повысился до $1,82 \pm 0,06$. В костном мозге наблюдалась интенсификация пролиферативных процессов, количество митозов составило $120 \pm 14/\text{мкл}$, что в четыре раза достоверно больше результата восьмых и 15-х суток. Одновременно произошло выраженное увеличение общего объема клеточной массы костного мозга вследствие накопления практически всех разновидностей миелокариоцитов; их абсолютное содержание по сравнению с данными, полученными неделей раньше, достоверно возросло в три-пять раз. В миелограмме сниженное значение индекса созревания нейтрофилов ($0,54 \pm 0,02$ против исходного $0,85 \pm 0,02$) свидетельствовало о торможении созревания нейтрофильных гранулоцитов на конечных стадиях дифференцировки.

На 29-й день эксперимента, при завершающем исследовании биологического материала, в венозной крови сохранялась нормохромная гипорегенераторная анемия с дефицитом эритроцитов до $2,31 \pm 2,01 \times 10^6/\text{мкл}$, гемоглобина до $66,66 \pm 2,10$ г/л, ретикулоцитов до $0,07 \pm 0,005 \times 10^5/\text{мкл}$. Также сохранялась тромбоцитопения до $100,00 \pm 4,71 \times 10^3/\text{мкл}$. Общее количество лейкоцитов, сниженное на 22-е сутки опыта, нормализовалось за счет возросшего содержания в крови моноцитов и лимфоцитов. При этом численность палочкоядерных нейтрофилов не изменилось по сравнению с данными, полученными неделей раньше, а количество сегментоядерных нейтрофилов еще более уменьшилось, составив $0,30 \pm 0,04 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p_3 < 0,001$). В костном мозге кратковременный подъем митотической активности, отмеченный в конце третьей недели, сменился на глубокую супрессию пролиферативной функции костного мозга, что привело к формированию панмиелопареза кроветворения. В результате общее количество миелокариоцитов резко сократилось, 1 мкл пунктата содержал не более 1000 ± 129 миелокариоцитов. При иммерсионной микроскопии мазков наблюдалась чрезвычайно выраженная малоклеточность, что исключало возможность выведения миелограммы и определения расчетных показателей кроветворения.

На восьмые сутки от начала вливаний циклофосфана и нооклерина возникла нормохромная, норморегенераторная анемия нормобластического типа вследствие снижения количества гемоглобина в крови до $111,11 \pm 1,62$ г/л ($p < 0,001$) и уменьшение количества тромбоцитов от $289,17 \pm 1,86 \times 10^3/\text{мкл}$ до $180,00 \pm 6,99 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$). В костном мозге наблюдалось умеренное повышение митотической активности миелокариоцитов ($p < 0,001$), и одновременно увеличился общий объем клеточной массы от $15764,50 \pm 389,45/\text{мкл}$ до $17000,00 \pm 34,96/\text{мкл}$ ($p < 0,05$). Увеличение клеточности костного мозга происходило за счет накопления, во-первых, недифференцированных бластных клеток; во-вторых, клеток пролиферативного гранулоцитарного пула, прежде всего миелоцитов и метамиелоцитов, количество которых достоверно возросло вдвое против исходного до $1186 \pm 60/\text{мкл}$ и $1207 \pm 70/\text{мкл}$; в-третьих, лимфоидных клеток от $3,75 \pm 0,14 \times 10^3/\text{мкл}$ до $5,96 \pm 0,21 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,001$). Кроме того, в пределах непролиферативного гранулоцитарного пула синхронно увеличивалось количество палочкоядерных нейтрофилов и снижалась численность сегментоядерных нейтрофилов. При этом индекс созревания нейтрофилов повышался от $0,85 \pm 0,02$ до $1,51 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), возможно свидетельствуя об интенсивном расходовании костномозгового гранулоцитарного резерва и(или) торможении процессов окончательной дифференцировки в нейтрофильном ряду клеток. В пределах эритрокариоцитарного ростка объем пролиферативного пула не изменялся, а количество непролиферирующих гемоглобинсодержащих генераций уменьшилось в два раза за счет выраженного сокращения численности оксифильных нормоцитов. Отмеченные особенности повлекли за собой увеличение лейкоэритробластического соотношения от $1,64 \pm 0,05/1,00$ до $3,18 \pm 0,06/1,00$ ($p < 0,001$).

На 15-е сутки эксперимента в венозной крови впервые было отмечено достоверное снижение количества эритроцитов от $5,31 \pm 0,05 \times 10^6/\text{мкл}$ до $4,69 \pm 0,05 \times 10^6/\text{мкл}$; уровень гемоглобина в крови резко понизился до

$49,01 \pm 3,58$ г/л ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$); наблюдался дефицит ретикулоцитов. Таким образом, анемия приобретала гипохромный гипорегенераторный характер, степень тяжести увеличивалась. Также имели место выраженная тромбоцитопения с уменьшением количества тромбоцитов до $85,00 \pm 4,01 \times 10^3$ /мкл ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$) и омоложение нейтрофильного состава крови с развитием регенераторного ядерного сдвига. В костном мозге пролиферативная активность миелокариоцитов оставалась несколько повышенной, и количество митозов составило 127 ± 10 /мкл ($110,10$ /мкл у интактных животных, $p < 0,001$, $p_1 > 0,05$). Общий объем клеточной массы костного мозга достоверно не отличался от первоначального, однако миелокариоцитарный состав имел свои особенности. Пролиферативный гранулоцитарный пул был представлен только промиелоцитами, причем их абсолютное количество сократилось в шесть раз от исходного до $0,16 \pm 0,01 \times 10^3$ /мкл ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Содержание в костном мозге зрелых гранулоцитов уменьшилось в 2,5 раза ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). В пробах отсутствовали клетки эозинофильного ряда. В целом количество эритрокариоцитов соответствовало первоначальному, но по-прежнему дефицит оксифильных нормоцитов сочетался с повышенной численностью менее зрелых эритрокариоцитов. Кроме того, в значительной степени возросло содержание в костном мозге клеток моноцитарного ряда (от $0,21 \pm 0,02 \times 10^3$ /мкл до $0,79 \pm 0,06 \times 10^3$ /мкл, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$) и лимфоцитарного ряда (до $7,13 \pm 0,22 \times 10^3$ /мкл, что в два раза достоверно больше исходной величины).

На 22-й день опыта в венозной крови сохранялась нормохромная гипорегенераторная анемия с достоверным дефицитом эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов до $3,52 \pm 0,40 \times 10^6$ /мкл, $80,55 \pm 7,75$ г/л, $0,07 \pm 0,01 \times 10^5$ /мкл. Имела место тяжелая тромбоцитопения до $65,00 \pm 10,02 \times 10^3$ /мкл. Впервые была отмечена лейкопения со снижением количества лейкоцитов до $3,86 \pm 0,86 \times 10^3$ /мкл ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Происхождение лейкопении объяснялось развитием абсолютной эозинопении, абсолютной моно- и лимфоцитопении. В костном мозге резко снизились показатели пролиферативной активности и общей клеточности, а особенности миелокариоцитарного состава не изменились, по сравнению с отмеченными неделями раньше.

На 29-е сутки, т.е. при завершающем исследовании проб крови и костного мозга, в венозной крови по-прежнему сохранялась анемия, имевшая гипохромный и гипорегенераторный характер, тромбоцитопения до $146,00 \pm 19,62 \times 10^3$ /мкл. Наблюдалось омоложение нейтрофильного состава крови с регенераторным ядерным сдвигом, абсолютная эозинопения. В костном мозге наблюдалось резкое торможение пролиферативной активности, которое выражалось в сокращении количества митотически делящихся миелокариоцитов до 35 ± 2 /мкл (первоначально 110 ± 10 /мкл, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$). Одновременно было отмечено существенное уменьшение клеточности до $3500,00 \pm 182,57$ /мкл ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$) за счет снижения содержания в костном мозге всех разновидностей миелокариоцитов.

Сравнительная характеристика эффективности миелопротекции с помощью изучаемых препаратов и соединений представлена в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительная оценка миелопротекторной активности мексидола, этилметилгидроксипиридина гемисукцината и нооклерина при экспериментальном циклофосфановом повреждении системы крови у кроликов

Показатели	Серия			
	Первая контрольная «Циклофосфан без коррекции»	Вторая опытная «Циклофосфан + мексидол»	Третья опытная «Циклофосфан + этилметилгидроксипиридина гемисукцинат»	Четвертая опытная «Циклофосфан + нооклерин»
Кровь				
1. Анемия:	Есть	Есть	Есть	Есть
а) продолжительность;	4 недели	3 недели	4 недели	4 недели
б) глубина:				
– эритроциты, $\times 10^6/\text{мкл}$;	$1,97 \pm 0,03$	$3,66 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,01$	$3,52 \pm 0,40$
– гемоглобин, г/л;	$28,84 \pm 1,29$	$61,73 \pm 0,73$	$60,60 \pm 3,12$	$49,01 \pm 3,58$
в) нормализация в конце опыта.	Нет	Нет	Нет	Нет
2. Тромбоцитопения:	Есть	Есть	Есть	Есть
а) продолжительность;	4 недели	1 неделя	3 недели	3 недели
б) максимальная глубина;	$52,00 \pm 9,84 \times 10^3/\text{мкл}$	$88,89,0 \pm 10,60 \times 10^3/\text{мкл}$	$44,00 \pm 1,63 \times 10^3/\text{мкл}$	$65,00 \pm 10,02 \times 10^3/\text{мкл}$
в) в конце опыта.	$52,00 \pm 9,84 \times 10^3/\text{мкл}$	$215,89 \pm 3,89 \times 10^3/\text{мкл}$	$100,00 \pm 4,71 \times 10^3/\text{мкл}$	$146,00 \pm 19,62 \times 10^3/\text{мкл}$
3. Лейкопения:	Есть	Нет	Есть	Есть
а) продолжительность;	2 недели	–	1 неделя	1 неделя
б) максимальная глубина;	$0,60 \pm 0,03 \times 10^3/\text{мкл}$	–	$3,60 \pm 0,09 \times 10^3/\text{мкл}$	$3,86 \pm 0,86 \times 10^3/\text{мкл}$
в) нормализация в конце опыта	Нет	Есть $7,00 \pm 0,03 \times 10^3/\text{мкл}$	Есть $5,00 \pm 0,09 \times 10^3/\text{мкл}$	Есть $5,31 \pm 0,71 \times 10^3/\text{мкл}$
Костный мозг				
1. Миелокариоцитопения:	Есть	Есть	Есть	Есть
а) продолжительность;	4 недели	1 неделя	3 недели	Последняя неделя
б) максимальная глубина;	Полное опустошение	$3888,89 \pm 216,95/\text{мкл}$	$1000,00 \pm 129,10/\text{мкл}$	$3500,00 \pm 182,57/\text{мкл}$
в) нормализация в конце опыта.	Нет – полное опустошение	Есть	Нет	Нет
2. Мегакариоцитопения:	Есть	Есть	Есть	Есть
а) продолжительность;	3 недели	1 неделя	Последняя неделя	2 недели
б) максимальная глубина;	Полное опустошение	$50,00 \pm 1,80/\text{мкл}$	$62,50 \pm 1,61/\text{мкл}$	$81,25 \pm 2,28/\text{мкл}$
в) в конце опыта.	Полное опустошение	Норма	$62,50 \pm 1,61/\text{мкл}$	$125,00 \pm 2,9/\text{мкл}$
3. Циклофосфановый блок митозов:	Есть	Есть	Есть	Есть
а) продолжительность;	4 недели	1 неделя	4 недели	2 недели
б) в конце опыта	Супрессия сохраняется	Супрессия отсутствует	Супрессия сохраняется	Супрессия сохраняется

Выводы

1. Курс вливаний циклофосфана в разовой дозе 20 мг/кг пятикратно через день при внутривенном способе введения вызывает панмиелопарез кроветворения и опустошение костного мозга в результате супрессии функций пролиферации и дифференцировки кроветворного костного мозга без признаков восстановления через три недели после окончания курса вливаний.

2. В условиях экспериментального циклофосфанового повреждения гемопоэза и клеточного состава венозной крови мексидол действительно проявляет миелопротекторную активность, защищая все ростки кроветворения и стимулируя процессы пролиферации и дифференцировки в костном мозге.

3. Применение этилметилгидроксипиридина гемисукцината в изученном режиме введения уменьшает последствия токсического влияния циклофосфана на кроветворение и клеточный состав венозной крови. Однако следует отметить, что миелопротекторная активность этилметилгидроксипиридина гемисукцината заметно слабее, по сравнению с таковой у мексидола. Кроме того, поддержание клеточного состава крови на удовлетворительном уровне на фоне курса вливаний циклофосфана связано с чрезмерным напряжением кроветворения. Использование в качестве миелопротектора этилметилгидроксипиридина гемисукцината может привести к истощению и срыву компенсаторно-приспособительных реакций в костном мозге.

4. Нооклерин в указанном режиме введения обладает миелопротекторной активностью, прежде всего, по отношению к системе лейкоцитов и в меньшей степени для эритронов. Однако миелопротекторная активность нооклерина связана с перенапряжением пролиферативных и дифференцировочных процессов в костном мозге, что, в свою очередь, может привести к срыву адаптации и развитию гипопластических состояний системы крови.

Список литературы

1. **Нидюлин, В. А.** Оптимизация онкологической помощи в Калмыкии / В. А. Нидюлин // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 53–54.
2. **Поддубная И. В., Аксель Е. М., Иванов П. М.** [и др.] // Современная онкология. – 2003. – Т. 5. – № 4. – С. 170.
3. **Чиссов, В. И.** Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М., 2002.
4. **Чиссов, В. И.** Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М., 2003.
5. **Чиссов, В. И.** Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М., 2004.
6. **Посыпанова, Г. А.** Синтез новых полифторсодержащих 1, 3, 5-оксадиазинов и исследование их цитотоксической активности *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека / Г. А. Посыпанова, Л. Ю. Крюкова, С. Е. Северин [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 1. – С. 40–44.
7. **Седых, С. А.** Перспективы применения компьютерной томографии в ранней диагностике центрального рака легкого / С. А. Седых, Е. И. Кашутина, Н. А. Рубцова // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 4–9.

8. **Крылов, В. В.** Паллиативная терапия ^{153}Sm -оксабиформом у больных раком легкого с метастазами в костях / В. В. Крылов, Б. Я. Дроздовский, В. Н. Медведев [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 31–35.
9. **Филатова, Л. В.** Клиническое течение и эффективность комбинированной химиотерапии при поражении легких и плевры у больных лимфомой Ходжкина / Л. В. Филатова // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 1. – С. 87–95.
10. **Немцова, Е. Р.** Антиоксиданты – место и роль в онкологии / Е. Р. Немцова, Т. В. Сергеева, О. А. Безбородова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 48–53.
11. **Вершинина, С. Ф.** Проблемы современной противоопухолевой и комплементарной терапии злокачественных опухолей печени / С. Ф. Вершинина, А. Н. Стуков // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 1. – С. 106–113.
12. **Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Горяйнова И. И.** // Материалы IX Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2002.
13. **Власов, А. П.** Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола / А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. А. Березин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 1. – С. 40–45.
14. **Волчегорский, И. А.** Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина // Клиническая медицина. – 2004. – № 11. – С. 31–35.
15. **Дюмаев, К. М.** Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов. – М., 1996. – С. 52.

УДК 616.153.915:612(085)

Н. И. Микуляк, Л. В. Ионичева, А. И. Микуляк, А. В. Антропова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ И КОАГУЛЯЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ НООКЛЕРИНА

Изучено влияние нооклерина (деанола ацеглумата) – ноотропного препарата, по химической структуре близкого к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Показано влияние препарата на сосудисто-тромбоцитарные и коагуляционные реакции крови. Изменение гемостаза объясняется гепатозащитными и антиоксидантными свойствами препарата, что создает резервы функциональной активности системы свертывания.

Современный этап развития химиотерапевтического метода лечения злокачественных новообразований заключается не только в создании новых, более эффективных противоопухолевых средств, совершенствовании схем и режимов их применения, но и в разработке фармакотерапевтических методов, позволяющих снизить повреждающее действие противоопухолевых препаратов на эпителиальные и мезенхимальные ткани и органы, повышая тем самым эффективность проводимого лечения [1, 2].

Для снижения токсического действия препаратов на организм в целом возможны следующие пути: исключение пороговых доз цитостатиков; комбинации противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия; создание систем направленного транспорта; проведение детоксикационной терапии; применение гепатопротекторов.

Согласно рекомендациям ВОЗ по оценке токсичности противоопухолевой терапии, разработана следующая корректировка доз цитостатиков в зависимости от функции печени:

1. Уменьшение дозы антрациклинов на 50 %, прочих цитостатиков – на 25 % при повышении уровня общего билирубина в 1,26–2,5 раза, трансаминаз – в 2,5 раза.
2. Уменьшение дозы антрациклинов на 75 %, прочих цитостатиков – на 50 % при повышении уровня общего билирубина в 2,6–5 раз, трансаминаз – в 5,1–10 раз.

При дальнейшем отклонении лабораторных показателей от нормального уровня рекомендуется активное симптоматическое лечение и прекращение противоопухолевой терапии.

Разработка оптимальных схем комбинации противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия в настоящее время достаточно интенсивно развивается и внедряется в онкологическую практику. Что касается создания систем направленного транспорта противоопухолевых препаратов, то это является предметом исследований широкого круга ученых, работающих в различных областях онкологии.

Основное место в комплексной терапии заболеваний печени токсической этиологии, в том числе индуцированных противоопухолевой терапией, занимают гепатопротекторы – препараты, нормализующие строение, метаболизм и функцию печени [3, 4]. Универсальным механизмом действия гепатопротекторов является ингибирование ПОЛ – ведущего патологического про-

цесса при поражении печени токсической и инфекционной этиологии [5]. Гепатозащитные средства (легалон, силибор, катерген и др.), содержащие полифенолы, обладают прямым антиоксидантным эффектом в результате способности отдавать ионы H^+ для восстановления токсических гидроперекисей полиеновых жирных кислот в безопасные оксикислоты [6]. Поскольку первичным результатом активации свободнорадикального окисления при поражении печени является деградация фосфолипидов мембранных структур гепатоцитов, использование самих субстратов окисления, вводимых извне в качестве средств заместительной терапии, способствует коррекции липидной матрицы мембран. Нормальная организация мембран, воссоздаваемая фосфолипидными препаратами (эссенциале, фосфолив, полиен, липостабил, липин, мега-липин, эссель-форте, фосфолип), ограничивает доступ свободных радикалов вглубь мембран к полиеновым жирным кислотам [7]. Липотропные средства – незаменимые факторы питания, относящиеся к витаминам и витаминоподобным веществам: холин, метионин, липоевая кислота, пангамат кальция, цианокобаламин, фолиевая кислота, экстракты и гидролизаты печени и др. – также влияют на состояние мембранных фосфолипидов. Биологическая функция их состоит в обеспечении формирования части фосфоглицеролов, несущих остатки этаноламина, холина, серина, инозита и др. Так, липотропная активность холина объясняется тем, что он входит в состав молекулы лецитина и является одной из основных транспортных форм жиров, т.е. нормализует обмен жиров, способствует восстановлению функции печени [8]. Аналогичен механизм действия метионина. Липоевая кислота регулирует обмен глутатиона – одного из компонентов естественной антиокислительной системы организма. Серосодержащие препараты (цистамина гидрохлорид и унитиол) способствуют стабилизации фонда восстановленного глутатиона. Глутатионовая система защиты клетки от свободнорадикального окисления обеспечивается специальными ферментами: глутатионпероксидазой, глутатионредуктазой и глутатион-S-трансферазой.

Препараты, оказывающие положительное влияние на гепатоциты при патологии печени, подразделяются на следующие группы [5]: 1) антиоксиданты (растительные полифенолы, витамины, тиолы и др.); 2) ингибиторы микросомальных ферментов печени, уменьшающие образование повреждающих метаболитов гепатотоксичных ксенобиотиков (дитиокарб, метирапока тартрат и др.); 3) препараты, восстанавливающие целостность мембран гепатоцитов (фосфолипидные препараты); 4) стимуляторы регенерации паренхимы печени (витамины, аминокислоты, индукторы метаболизма ксенобиотиков) [5].

Большое значение при лечении заболеваний печени придается использованию антиоксидантов и антирадикальных препаратов (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин, глутатион, аминокислоты, токоферолы, фенозаны, ионол, селен, тиолы – унитиол, метионин и др.) [9–15].

Широко используются препараты фенольной природы в связи со способностью ингибировать ПОЛ: кверцетин, рутин, силимарин, катерген, легалон, силибор и др. [16, 17].

Наибольшее распространение получили средства, влияющие на процессы тканевого обмена: витамины А, С, Е, В₂, В₆, В₁₂, фолиевая и липоевая кислоты, АТФ, кокарбоксилаза, гормональные препараты. И хотя фармакотерапевтическая эффективность витаминных препаратов бесспорна, эти средства малоэффективны в острый период патологии [18] у детей с хроническим гепатитом В.

Весьма эффективным оказалось включение этих соединений в виде препарата «АК» в схему лечения больных злокачественными заболеваниями при проведении химиотерапии. «АК» комплекс, разработанный и предложенный белорусскими учеными Т. С. Морозкиной и В. Н. Суколинским, включает в себя витамин С (2,0 г, принимаемый в один–два приема), витамин Е (300–600 мг однократно), витамин А (100000 МЕ однократно в сутки). Комплекс употребляется в течение семи суток. При использовании препарата по приводимой схеме удается в 18 раз снизить токсичность химиотерапии [19].

Обобщая представленный материал, можно констатировать, что, несмотря на наличие большого числа гепатопротекторов и существующих методов фармакологической коррекции токсических повреждений печени при цитостатической терапии злокачественных опухолей, в онкологической практике не всегда удается добиться желаемого максимального терапевтического эффекта. Все это свидетельствует о нерешенности обсуждаемой проблемы и целесообразности ее дальнейшего развития, поскольку из числа препаратов с гепатозащитными свойствами, разрешенных к медицинскому применению, можно выделить сравнительно небольшую группу гепатопротекторов, оказывающих избирательное терапевтическое действие, причем ассортимент гепатопротекторов, используемых в настоящее время в России, представлен в основном препаратами импортного производства, а их активность не всегда оказывается достаточной [5, 20].

Свободнорадикальная концепция канцерогенеза обосновывает потребность в препаратах, способных нормализовать активность антиоксидантной защиты и тем самым повышать резистентность неповрежденных тканей к токсическому воздействию химиопрепаратов [21, 22]. Поэтому в нашем эксперименте были выбраны препараты, обладающие как антиоксидантными свойствами, так и гепатопротекторными. Нами изучалось влияние нооклерина на систему гемостаза. Нооклерин был использован как органопротектор.

Нооклерин (деанола ацеглумат) – ноотропный препарат, по химической структуре близкий к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Стимулирует процессы тканевого обмена, увеличивает амплитуду транскаллозального потенциала, улучшает организацию основного ритма ЭЭГ и сглаживает межполушарную асимметрию. Нооклерин обладает гепатозащитными свойствами. Показана эффективность препарата при нарушении оперативной деятельности. Улучшает адаптацию при преодолении больших расстояний, в условиях жары, холода, повышает работоспособность. Предполагают наличие антиоксидантных свойств препарата.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были проведены на кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг. В опытах использовали животных, не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все животные содержались в одинаковых условиях, на обычном пищевом режиме. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из десяти животных в каждой. Все исследования проводили в одно и то же время суток, с 8 до 12 часов, с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, Франция, 1986).

Выполнены серии опытов, в которых изучалась реакция системы крови на фоне фармакологической коррекции нооклерином. В первой контрольной серии использовали здоровых животных. Нооклерин вводили по 120 мг/кг в/в через день в течение 29 суток.

Во всех сериях венозную кровь забирали до введения нооклерина на восьмые, 15-е, 22-е и 29-е сутки опыта из краевой вены уха кроликов. Исследовали абсолютное число тромбоцитов в 1 мкл крови по унифицированной методике в камере Горяева, абсолютное количество мегакариоцитов в 1 мкл пунктата костного мозга в камере Фукс-Розенталя. Величины перечисленных показателей и систему гемостаза определяли унифицированными методами [23–26].

Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента с применением поправки Бонферрони на персональном компьютере IBM PC/Pentium с использованием программы Microsoft Excel. Проверка нормальности распределения ввиду относительно малого количества данных производилась визуально по графикам на вероятностной бумаге, и наблюдавшаяся близость экспериментальных точек к прямой линии позволила не отвергать гипотезу о нормальности распределения. Вычисляли среднюю арифметическую выборочную (*M*), ошибку средней арифметической (*m*) и коэффициент достоверности (*t*). Степень достоверности различий показателей определяли в каждой серии по отношению к исходному результату, к показателю через восемь суток воздействия нооклерином, через 15 суток, через 22 суток и 29 суток. Явление считали достоверным при *p* менее 0,05 (0,01; 0,001).

Результаты и обсуждение

Изучение гемостаза при введении нооклерина показало, что время свертывания цельной крови после проведенного курса препарата соответствовало значениям контроля (табл. 1).

Таблица 1

Изучение влияния нооклерина на гемостаз крови кроликов в динамике

Коагулограмма	Контроль	8-е сутки	15-е сутки	22-е сутки	29-е сутки
1	2	3	4	5	6
Время свертывания, мин	4,92 ± 0,07	4,92 ± 0,09	4,88 ± 0,07	5,0 ± 0,24	4,9 ± 0,19
Каолин-кефалиновое время, с	29,65 ± 0,43	30 ± 0,7	31,56 ± 0,54	21,9 ± 0,11 <i>p</i> < 0,001	27,6 ± 0,81 <i>p</i> < 0,05
Аутокоагулограмма, с	12,2 ± 0,26	17,5 ± 0,62 <i>p</i> < 0,001	13,7 ± 0,43	15,3 ± 0,57	15,4 ± 0,92
Протромбиновое время, %	100,2 ± 2,17	104,7 ± 0,82	109,25 ± 2,6 <i>p</i> < 0,05	113,93 ± 2,76 <i>p</i> < 0,001	112 ± 3,65 <i>p</i> < 0,05
Фибриноген, г/л	3,67 ± 0,13	4,76 ± 0,31 <i>p</i> < 0,05	5,05 ± 0,37 <i>p</i> < 0,001	4,8 ± 0,24 <i>p</i> < 0,05	6,2 ± 0,66 <i>p</i> < 0,001
Тромбиновое время, с	12,58 ± 0,17	15,3 ± 0,53 <i>p</i> < 0,001	15,7 ± 0,28 <i>p</i> < 0,001	14 ± 0,61 <i>p</i> < 0,05	14,36 ± 0,3 <i>p</i> < 0,001
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	206 ± 4,9	204,63 ± 8,98	215,97 ± 5,83	242,2 ± 12,78 <i>p</i> < 0,05	217,3 ± 5,95

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	10,78 ± 0,74	8,04 ± 1,15	7,63 ± 0,48 $p < 0,05$	7,0 ± 1,62 $p < 0,05$	2,16 ± 0,04 $p < 0,001$
О-фенантролиновый тест, ×10 ⁻² /л	5,8 ± 0,3	7,16 ± 0,12 $p < 0,05$	7,1 ± 0,48 $p < 0,05$	7,02 ± 0,12 $p < 0,05$	6,26 ± 0,07
Антитромбин III, %	102,7 ± 3,19	110 ± 3,1	119,3 ± 5,29 $p < 0,05$	120,4 ± 1,51 $p < 0,001$	124,9 ± 4,67 $p < 0,001$
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек	12 ± 0,3	15 ± 0,43 $p < 0,001$	18,0 ± 0,4 $p < 0,001$	17,6 ± 0,15 $p < 0,001$	21,3 ± 0,5 $p < 0,001$
Агрегация тромбоцитов с УИА, %	106 ± 1,42	87,59 ± 1,46 $p < 0,001$	93 ± 2,5 $p < 0,001$	85,87 ± 0,75 $p < 0,001$	63,99 ± 2,84 $p < 0,001$
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, с	11 ± 0,07	11,0 ± 0,01	11,0 ± 0,03	11,7 ± 0,02	12,7 ± 0,1 $p < 0,05$
Тромбоциты/л	280 ± 4,71	210 ± 7,15 $p < 0,001$	200 ± 4,71 $p < 0,001$	200 ± 3,15 $p < 0,001$	200 ± 5,16 $p < 0,001$
Мегакариоциты/л	134,78 ± 5,88	84,58 ± 1,05 $p < 0,001$	99,31 ± 1,63 $p < 0,001$	4748,89 ± 1419,8 $p < 0,01$	319,44 ± 24,86 $p < 0,01$

Примечание: p – относительно контроля.

О первой фазе гемостаза – протромбинообразовании – судили по определению каолин-кефалинового времени и аутокоагуляционному тесту. Определение активированного парциального (частичного) тромбопластинного времени показало укорочение АЧТВ к третьей неделе исследования на 26,2 % ($p < 0,001$) и на 7 % ($p < 0,05$) на 29-е сутки. Для оценки максимальной тромбопластин-тромбиновой активности крови был использован аутокоагуляционный тест с определением времени достижения максимальной свертывающей активности. Время достижения максимальной активности свертывания удлинялось на 43,4 % ($p < 0,001$) через неделю после введения нооклерина. На 15-е сутки наблюдалось восстановление аутокоагулограммы до уровня контроля с постепенным удлинением к 22-м и 29-м суткам исследования на 25,4 % ($p > 0,05$) и 26,2 % ($p > 0,05$). О второй фазе – тромбинообразовании – судили по протромбиновому времени (%). Протромбиновый индекс через две недели удлинялся на 9,7 % ($p < 0,05$) и до конца эксперимента сохранялся на уровне выше контрольного значения. О третьей фазе – фибринообразовании – судили по количеству фибриногена и определению тромбинового времени. Количество фибриногена при введении нооклерина стабильно повышалось в течение исследуемого периода: на 29,7 % ($p < 0,05$) при первом определении, на 37,6 % ($p < 0,001$) при втором, на 30,8 % ($p < 0,05$) при третьем и на 68,9 % ($p < 0,001$) в конце эксперимента. Имело тенденцию к удлинению тромбиновое время на 21,6 % ($p < 0,001$), 24,8 % ($p < 0,001$), 11,3 % ($p < 0,05$) и 14,1 % ($p < 0,001$) на восьмые, 15-е, 22-е и на 29-е сутки. О посткоагуляционном гемостазе судили по определению эуглобулинового и Хагеман-зависимого фибринолиза. Время лизиса достоверно не отличалось при определении эуглобулиновым методом и имело тенденцию к укорочению при определении Хагеман-

зависимого фибринолиза относительно контроля. Следует заметить, что у 1/4 животных на 28-е и 29-е сутки наблюдалось резкое угнетение фибринолиза, что проявлялось в удлинении времени Хагеман-зависимого фибринолиза свыше 20 и 40 мин. При введении нооклерина наблюдалось повышение уровня РФМК в течение всего периода исследования ($p < 0,05$). Антикоагуляционную активность плазмы исследовали по определению гепаринкофакторной активности антитромбина III. При введении нооклерина активность АТ III увеличивалась на 16,1 % ($p < 0,05$) на 15-е сутки, на 16,8 % ($p < 0,001$) на 22-е сутки и 21,6 % ($p < 0,001$) на 29-е сутки относительно уровня контроля. Для исследования нарушений тромбоцитарного гемостаза изучали агрегационную активность тромбоцитов с АДФ и проводили экспресс-оценку с универсальным индуктором агрегации (УИА). В течение всего экспериментального периода отмечалось более медленное образование агрегатов с УИА, что предполагает низкую активность тромбоцитов. Время агрегационной активности тромбоцитов с АДФ было выше нормы в течение всего периода наблюдения. Агрегация тромбоцитов с ристомичином не претерпевала изменений в течение длительного периода исследования, только на 29-е сутки наблюдалось удлинение на 15,5 % ($p < 0,05$). При введении нооклерина имело место снижение количества тромбоцитов в периферической крови и мегакариоцитов в костном мозге. На восьмые сутки после введения нооклерина количество тромбоцитов снизилось в 1,3 раза, в конце опыта составило $200,00 \pm 5,16 \times 10^3/\text{мкл}$ (против первоначальных $280,00 \pm 4,71 \times 10^3/\text{мкл}$), но количество кровяных пластинок не превышало физиологическую норму.

В том же порядке изменялось абсолютное количество костномозговых мегакариоцитов. В первые 14 суток инъекции нооклерина вызвали достоверное сокращение численности мегакариоцитов пунктата от $134,78 \pm 5,88/\text{мкл}$ до $84,58 \pm 1,05/\text{мкл}$ ($p < 0,001$), что ниже контроля на 37,25 %, затем наблюдался выраженный прирост до $4748,89 \pm 1419,88/\text{мкл}$ ($p < 0,001$) и в дальнейшем тенденция к нормализации. На 29-е сутки опыта показатель снизился до $319,44 \pm 24,86/\text{мкл}$ ($p < 0,01$) мегакариоцитов, что достоверно превышало втрое первоначальный уровень.

Выводы

Таким образом, нооклерин стабилизирует процесс гемокоагуляции как по внешнему, так и по внутреннему механизму образования протромбиназы, повышает уровень фибриногена, замедляет все фазы свертывания крови, **активирует Хагеман-зависимый фибринолиз**, повышает антикоагуляционную активность плазмы. Нооклерин не оказывает влияния на количество тромбоцитов в периферической крови, но снижает их агрегационную активность. Препарат после проведенного курса повышает количество мегакариоцитов в костном мозге в 2,4 раза. Препарат можно рекомендовать при патологических процессах, сопровождающихся повышенной активностью гемокоагуляционного потенциала, фибринолиза и при снижении функциональной активности печени. Можно предположить, что нооклерин является ингибитором перекисного окисления липидов, стабилизирует биологические мембраны, нормализует реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, что приводит к улучшению кровообращения.

Список литературы

1. **Богущ, Т. А.** Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента – в клинику / Т. А. Богущ, Е. А. Богущ, Л. А. Дурнов // Вестник РАМН. – 2002. – № 1. – С. 37–41.
2. **Переводчикова, Н. И.** Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики / Н. И. Переводчикова // Современная онкология. – 2001. – Т. 3. – № 2.
3. **Полунина, Т. Е.** Острые лекарственные гепатиты / Т. Е. Полунина // Клиническая медицина. – 1989. – Т. 60. – № 2. – С. 119–121.
4. **Румянцев, Ж. П.** Экспериментальные поиски гепатопротекторов среди препаратов растительного происхождения / Ж. П. Румянцева // Фармацевтический журнал. – 1992. – № 3. – С. 43–49.
5. **Саратиков, А. С.** Новые гепатопротекторы природного происхождения / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – № 1. – С. 8–11.
6. **Бунятян, Н. Д.** Природные антиоксиданты как гепатопротекторы / Н. Д. Бунятян, О. А. Герасимова, Т. С. Сахарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – № 2. – С. 64–67.
7. **Кунц, Э.** «Эссенциальные» фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) / Э. Кунц, К. Й. Гундерманн, Э. Шнайдер // Терапевт. архив. – 1994. – № 2. – С. 66–72.
8. **Машковский, М. Д.** Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Харьков : Торсинг, 1998. – Т. 1–2. – 592 с.
9. **Алимбаев, Е. А.** Эффективность использования пищевого продукта экосорб в качестве энтеросорбента при острых экзогенных отравлениях / Е. А. Алимбаев, Т. З. Сейсембеков, Е. А. Кулакова [и др.] // V Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» : тез. докл. – М., 1998. – С. 429–430.
10. **Dhaunsi, G. S.** Dismutase in rat liver peroxisomes. Biochemical and immunohistochemical evidence. / G. S. Dhaunsi, S. Gulati, A. K. Singh // J. Biol. Chem. – 1992. – V. 267. – P. 6870–6873.
11. **Kawamoto, S.** Inhibition of ischemia and reflow induced liver injury by an SOD derivative that circulates bound to albumin / S. Kawamoto, M. Inoue, S. Tashiro [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 1990. – Vol. 277. – P. 160–165.
12. **Liou, W.** Distribution of Cu Zn superoxide dismutase in rat liver / W. Liou, L.Y. Chang, H. J. Geuze // Free Rad. Biol. Med. – 1993. – V. 14. – P. 201–207.
13. **Lee, Y. M.** Effect of alpha-tocopherol on hepatic mixed function oxidase in hepatic ischemia-reperfusion / Y. M. Lee, M. G. Clemens // Hepatology. – 1992. – V. 15. – P. 276–281.
14. **Mao, G. D.** Superoxide-Dismutase (SOD) – catalase conjugates – role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity / G. D. Mao, P. D. Thomas, G. D. Lo-paschuk [et al.] // J. Biol. Chem. – 1993. – V. 268. – P. 416–420.
15. **Ryuji, H.** The role of alpha-tocopherol and allopurinol in lipid peroxidation and mitochondrial respiration in the ischemic rat liver / H. Ryuji // Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi. – 1990. – V. 91. – P. 95–100.
16. **Богородицкая, Л. А.** Эссенциальные фосфолипиды и производные силимарина в лечении хронических гепатитов / Л. А. Богородицкая, А. Я. Крюкова // V Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» : тез. докл. – М., 1998. – С. 27–28.
17. **Венгеровский, А. И.** Влияние гепатопротекторов, содержащих полифенолы, на течение экспериментального хронического гепатита / А. И. Венгеровский, Н. О. Батурина, В. С. Чучалин [и др.] // Химико-фарм. журнал. – 1996. – № 2. – С. 3–4.

18. **Губский, Ю. А.** Коррекция химического поражения печени / Ю. А. Губский. – Киев : Здоров'я, 1989. – 168 с.
19. **Камышников, В. С.** Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х т. / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Минск : Беларусь, 2002. – Т. 2. – 463 с.
20. **Келейникова, Т. Т.** Изучение гепатопротекторной активности мексидола при острых и хронических повреждениях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Т. Келейникова. – Саранск, 1998. – 22 с.
21. **Донскова, Ю. С.** Состояние антиоксидантной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной радиотерапией / Ю. С. Донскова, Н. А. Осипова, Р. И. Якубовская [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С. 67–70.
22. **Киреев, Г. В.** Зависимость перекисного окисления липидов при раке желудка от размеров опухоли / Г. В. Киреев, О. Ю. Баленков, Ф. К. Шарипов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 20–34.
23. **Балуда, В. П.** Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда [и др.]. – Томск, 1980.
24. **Лычев, В. Г.** Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В. Г. Лычев. – Н. Новгород, 1998.
25. Справочник по клинико-лабораторной диагностике / под ред. В. С. Камышникова. – Минск, 2002.
26. **Петрищев, Н. Н.** Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Н. Н. Петрищев, Л. Б. Папаян. – Санкт-Петербург, 1999.

С. А. Мозеров, А. Н. Мялин, А. А. Чекушкин, И. М. Кузнецов

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ И ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Изучены морфофункциональные особенности щитовидной железы при шоке. Установлено, что при ожоговом шоке и острой кровопотере морфологические признаки через 24 ч после травмы характеризуют гипofункцию щитовидной железы.

В настоящее время природные и техногенные катастрофы, современные военные конфликты сопровождаются травмами, осложненными острой кровопотерей, ожогом и возникающим при этом шоком различной степени тяжести. Возникающие при данных травмах глубокие сдвиги как в функции, так и в морфологии практически всех основных органов и систем, прогрессируя, становятся опасными для жизни на протяжении ближайших часов.

Щитовидная железа играет важную роль в формирующемся функциональном ответе, возникающем при состоянии напряжения, оказывая влияния на различные органы и системы, обуславливая характер и адекватность защитно-компенсаторных процессов [1].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение морфофункциональных изменений, возникающих в щитовидной железе при шоке, вызванном термическим ожогом и острой кровопотерей.

Исследование проведено на беспородных собаках массой от 10 до 23 кг под внутриплевральным тиопентал-натриевым (0,04 г/кг) наркозом в соответствии с Правилами гуманного обращения с лабораторными животными и методическими указаниями МЗ РФ «Деонтология медико-биологического эксперимента» (1987). Экспериментально животным на боковые поверхности грудной клетки наносили глубокий (III–IV степени) термический ожог 10 % поверхности тела в течение 50–55 сек до прогрева подкожно-жировой клетчатки в пределах 58–60 °С, учитывая площадь поверхности тела. При моделировании острой кровопотери осуществляли свободное кровопускание из бедренной артерии в объеме $22,83 \pm 0,24$ мл/кг продолжительностью $3,87 \pm 0,20$ мин.

Исходя из цели исследования, экспериментальных животных разделили на три серии. В первой (контрольной) серии травма не наносилась. Во второй серии изучалась динамика морфологических изменений при острой кровопотере, при этом проводилось исследование уровня гормонов щитовидной железы. В третьей серии выявляли морфофункциональные изменения при глубоком термическом ожоге 10 % поверхности тела.

Морфологическими показателями, определяющими функциональную активность щитовидной железы, являлись диаметр фолликулов, высота тиреоцитов, состояние коллоида, состояние парафолликулярного эпителия, а также процентное соотношение тканевых компонентов органа [2, 3].

При экспериментальном термическом ожоге изменения в структуре щитовидной железы в течение 24 ч носили фазный характер. Кратковременный период гиперфункции (6–8 ч после нанесения травмы) сменялся истощением щитовидной железы. При световой микроскопии щитовидная железа через 6–8 ч послеожогового периода выглядела напряженной, в органе происходи-

ли интенсивные процессы резорбции коллоида и уменьшение размеров фолликулов. Фолликулярные эндокриноциты при этом увеличивались в размерах, принимали кубическую, а местами призматическую форму (рис. 1).

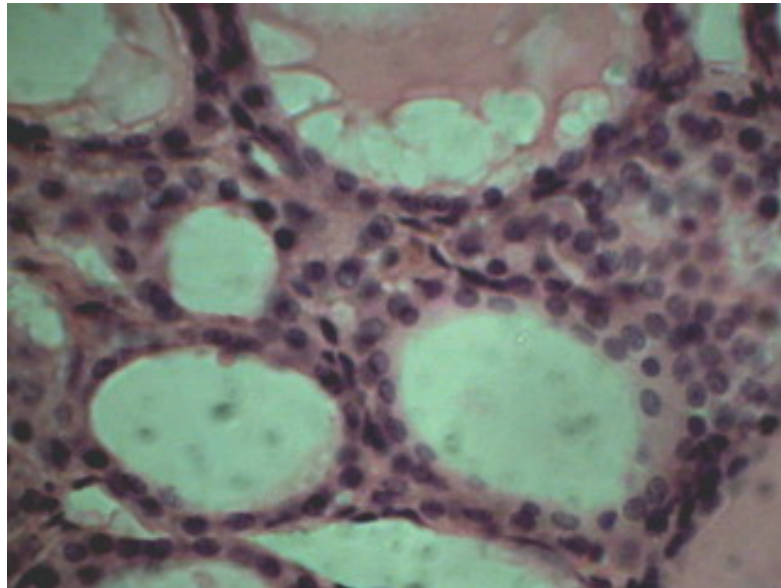


Рис. 1 Щитовидная железа через 6 ч после ожога (×400)

Происходило перераспределение в структуре тканевых компонентов щитовидной железы. Заметно уменьшалось количество коллоида на фоне увеличения объемной доли стромально-сосудистого компонента. Данные морфометрии подтверждали эти сведения. При этом уровень гормонов прогрессивно снижался.

К исходу первых суток в структуре щитовидной железы преобладали опустевшие фолликулы, состоящие из уплощенного фолликулярного эпителия, что говорило об истощении железы и ее гипофункции (фаза декомпенсации) (рис. 2).

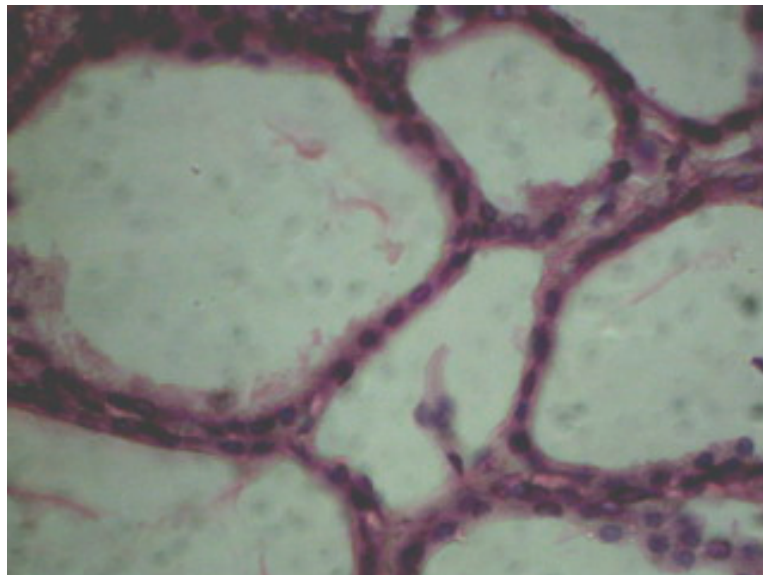


Рис. 2 Щитовидная железа через 24 ч после ожога (×400)

При кровопотере морфологические изменения носили однообразный характер в течение всего периода исследования (24 ч), свидетельствующие о снижении функциональной активности органа. Проявлялось это в виде увеличения размеров фолликулов, снижения высоты фолликулярного эпителия, наличия мелких очагов резорбции коллоида, скудности стромального компонента органа (рис. 3, 4).

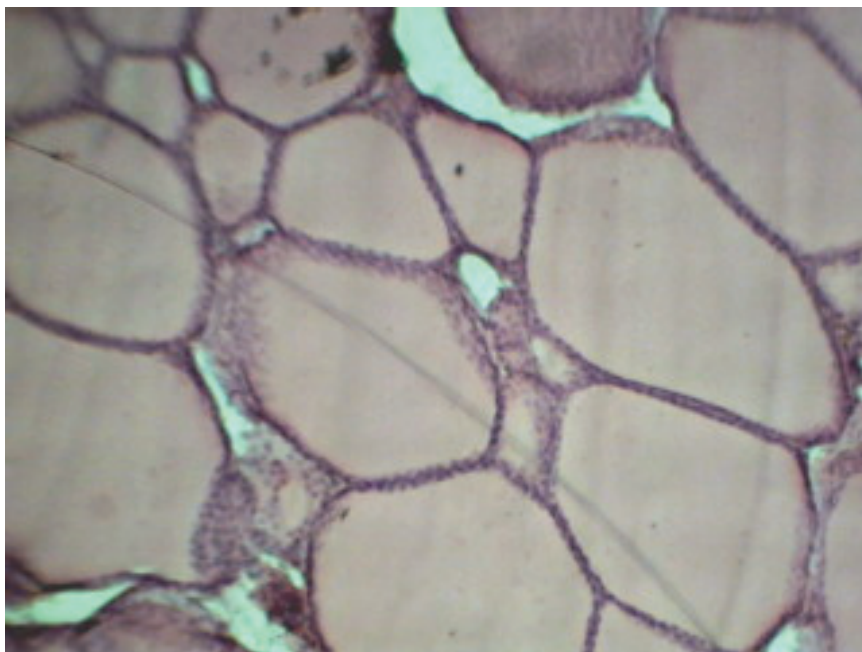


Рис. 3 Щитовидная железа через 24 ч после кровопотери ($\times 100$)

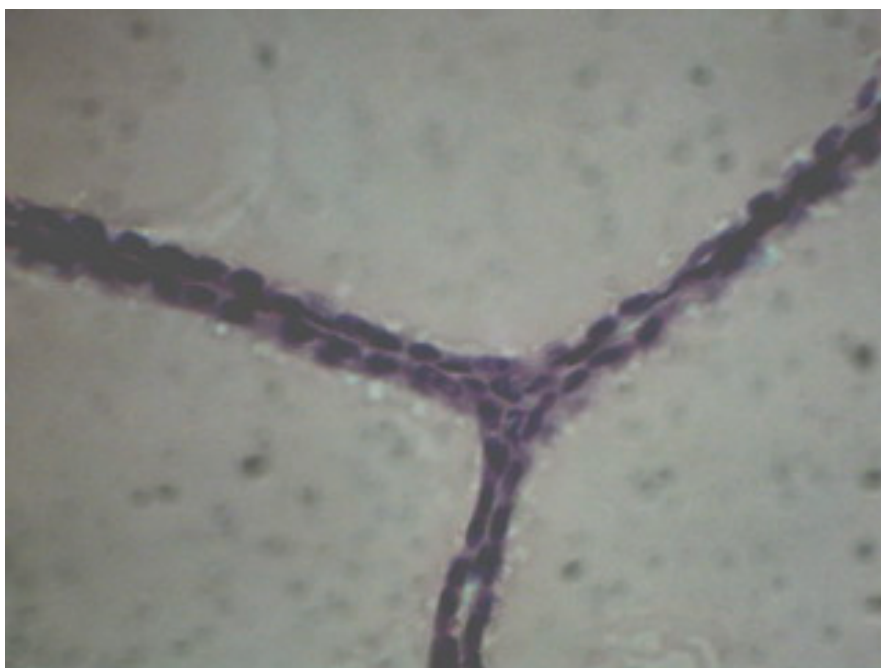


Рис. 4 Щитовидная железа через 24 ч после кровопотери ($\times 400$)

Изменения микроциркуляторного русла щитовидной железы при данных травмах морфологически проявлялось различно: в виде резкого полнокровия кровеносных сосудов, с расширением просвета и явлением стаза, выраженным сладжированием крови, кровоизлиянием в паренхиму щитовидной железы и в перикапиллярное пространство при термическом ожоге.

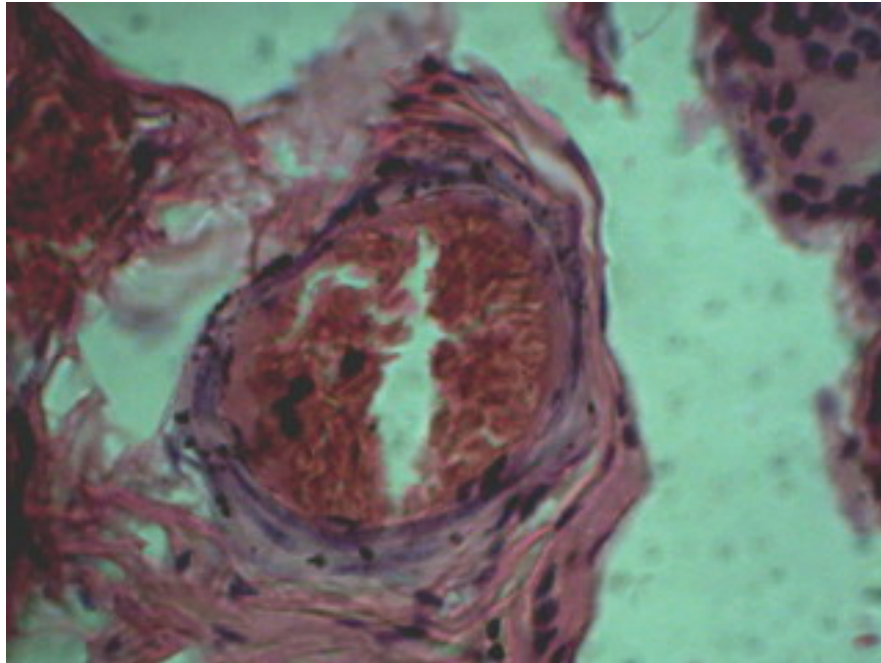


Рис. 5 Расширенный, полнокровный кровеносный сосуд при ожоге (×400)

При кровопотере обращало на себя внимание то, что большинство артерий были резко сужены, с утолщенной стенкой, отмечались спазмированные артерии, вены наблюдались запустевшими, с утонченной стенкой, расширенным просветом. Нарушений микроциркуляции в виде стазов, тромбозов, кровоизлияний не наблюдалось.

При исследовании функционального состояния щитовидной железы в послеожоговом периоде были получены данные, подтверждающие резкое снижение функции данного органа при ожоговом шоке. Так, уровень трийодтиронина и тироксина за истекшие после ожога сутки резко понизился и составил соответственно 25,6 и 40,0 % от исходного.

Полученные при исследовании концентрации гормонов щитовидной железы в крови через 24 ч после кровопотери с сопоставленной морфологической картиной позволяют также говорить о снижении функции изучаемого органа. Об этом свидетельствует снижение концентрации гормонов трийодтиронина и тироксина до 46 и 52 % соответственно от исходного уровня, причем концентрация трийодтиронина как более активного гормона через 6 ч с момента нанесения травмы становится в два раза ниже исходного уровня, а затем постепенно выравнивается. Уровень тироксина постепенно снижался в течение 24 ч постгеморрагического периода. Возможно, это происходило в связи с конверсией T_4 в T_3 . Тем самым достигалось равновесие между расходом и восполнением трийодтиронина.

По-видимому, низкий уровень тироксина и трийодтиронина объясняется повышением интенсивности основного обмена. Кроме того, несомненная роль в снижении концентрации гормонов щитовидной железы принадлежала морфологическим нарушениям. Таковыми являются отек межуточной ткани железы и нарушения микроциркуляции. Местные нарушения венозного оттока также препятствовали поступлению гормонов в основное кровеносное русло. Сопоставляя полученные данные, можно заключить, что при ожоге нестабильность функционирования железы вплоть до истощения может быть частично обусловлена за счет процессов нарушения микроциркуляции. Конверсия T_4 в T_3 может свидетельствовать о том, что острая массивная кровопотеря, приводящая к централизации кровообращения, вызывает нарушение микроциркуляции в щитовидной железе и, как следствие, ее гипоксию.

Таким образом, при ожоговом шоке и острой кровопотере морфологические признаки через 24 ч после травмы характеризуют гипофункцию щитовидной железы. Подтверждается это функциональным снижением концентрации трийодтиронина и тироксина до 46 и 52 % соответственно от исходного уровня при острой кровопотере и снижением концентрации до 25 и 40 % соответствующих гормонов от исходного уровня послеожогового периода. При этом отличительной особенностью являлось то, что при термическом ожоге в более ранние сроки (6–12 ч) морфологические признаки первоначально кратковременно соответствовали повышенной функции щитовидной железы на фоне стойко сниженных функциональных показателей, сменяясь признаками истощения и декомпенсации к 24 ч, которые были характерны при острой кровопотере в течение суток.

Список литературы

1. **Писарев, В. Б.** Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога : монография / В. Б. Писарев, Н. В. Богомолова, В. В. Новочадов / Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2008. – 308 с.
2. **Автандилов, Г. Г.** Основы количественной патологической анатомии : учебное пособие / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
3. **Хмельницкий, О. К.** Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы : руководство / О. К. Хмельницкий. – СПб. : СОТИС, 2002. – 288 с.

УДК 615.3:616-022

*Е. Ф. Семенова, В. Л. Мельников, Е. В. Преснякова, Н. Г. Жукова,
Г. А. Осадча, Т. М. Фадеева, И. А. Вилкова, Н. А. Морозкина,
Н. Н. Митрофанова, Н. А. Правосудова, Е. Е. Митина*

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕМЯН И ПЛОДОВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КУЛЬТУР

С использованием микробиологического и фитопатологического мониторинга катрана абиссинского, рыжика обыкновенного, мака, льна культурного определены основные возбудители заболеваний в условиях Средневолжского региона. Проведена сравнительная оценка способов поверхностной стерилизации плодов и семян лекарственных культур для последующего скрининга патогенов. Исследованы макро- и микроморфологические особенности идентифицированных микроорганизмов в условиях *in vitro*.

Введение

Натуральные продукты лечебного действия наиболее полно отвечают требованиям современной медицины. Воздействие на организм природных веществ, участвующих в качестве естественных агентов в обмене веществ и проявляющих поливалентное действие, практически исключает риск возникновения побочных явлений, вероятность которых при использовании химического синтеза на пути изготовления препаратов резко увеличивается [1–3].

Одним из факторов, ограничивающим использование лекарств на основе растительного сырья, является возможная патогенность микроорганизмов, входящих в состав транзитной и резидентной микрофлоры лекарственных культур. Определенную опасность могут представлять вирусы, прионы, бактерии, актиномицеты, дрожжи, грибы и продукты их жизнедеятельности (экзотоксины, органические кислоты, гидролитические ферменты и т.п.). Микробиологические воздействия способны вызвать у человека заболевания, состояния носительства заболеваний, интоксикацию, сенсибилизацию организма; например, для микромицетов известны случаи бронхолегочного аспергиллеза, кандидозов слизистых оболочек, грибковой аллергии, микотоксикозов и т.д. [4–6]. Не вызывает сомнения, что регуляция экспрессии патогенности не имеет каких-либо специфических механизмов [7]. Патогенность микроорганизмов во многом реализуется через белковые молекулы (ферменты, токсины и т.д.), проявляющие функциональную активность вне микробной клетки.

В настоящее время неизмеримо возросла актуальность использования лекарственных растений и фитопрепаратов в качестве полифункциональных средств (табл. 1) [1, 8–12].

В связи с этим в последние годы значительно возрос интерес к фитопатогенным микроорганизмам – возбудителям микозов, актиномикозов и бактериозов растений – как возможным этиологическим факторам заболеваний человека. Традиционно принято считать, что фитопатогены не способны оказывать болезнетворного действия по отношению к человеку. Однако результаты зарубежных исследований ставят под сомнение данное утверждение [13, 14]. Были получены данные о возникновении заболеваний с характерными клиническими проявлениями (кератит, феогифомикоз, синусит, гепатит, перитонит) при инфицировании такими патогенами, как *Alternaria alternata*, *Colletotrichum soccodes*, *Pythium insidiosum*, видами родов *Aspergillus*, *Fusarium* и др. (табл. 2).

Таблица 1

Краткая фармакогностическая характеристика изучаемых лекарственных видов

Лекарственная культура	Химический состав	Применение в медицине
<i>Crambe abyssinica</i> Hochst. (катран абиссинский)	Плоды и семена: в масле из семян содержится стеариновая, олеиновая, линоленовая, линолевая, пальмитиновая, арахидовая, эруковая жирные кислоты и др.	Способствует заживлению язвы двенадцатиперстной кишки, применяется при лечении гастрита, в качестве антисклеротического средства и средства от чесотки
<i>Camelina sativa</i> L. (рыжик посевной или р. обыкновенный)	Семена: в масле содержится пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидовая, эруковая, бегеновая, миристиновая жирные кислоты и др.; каротиноиды, токоферолы, фитостероиды	Применяются в качестве антисклеротического и общеукрепляющего средства, способствуют улучшению аппетита и процессов пищеварения
<i>Papaver rhoeas</i> L. (мак самосейка)	Семена: реадин, протопин, папаверрубин А, В, С, D, E, реагенин, изореагенин, изореадин, аллокриптопин, коридин, стилопин, изокоридин, берберин и другие алкалоиды; ситостерин, высшие алифатические спирты и жирные кислоты, антоцианы, пектин, соли железа и магния, витамин Е	Обладают легким снотворным, обезболивающим, смягчающим, отхаркивающим, вяжущим, потогонным и кровоостанавливающим действием. Употребляют при лечении онкологических заболеваний органов брюшной полости, саркоме, кондиломе и др.
<i>Papaver somniferum</i> L. (мак снотворный)	Семена: имеют в следовых количествах алкалоиды: морфин, кодеин, папаверин, наркотин, нарцеин и др.; в масле содержатся пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая и другие жирные кислоты; токоферолы, фосфолипиды, стеролы (β-ситостерол и др.)	Применяются в качестве антисклеротического средства; обладают слабым болеутоляющим, спазмолитическим, успокаивающим и противокашлевым действием
<i>Linum usitatissimum</i> L. (лен культурный или л. посевной или л. обыкновенный)	Семена: глицериды линолевой, линоленовой, олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, линамарин, витамин А, ферменты, белок, углеводы, слизь	Обволакивающее, противоспалительное, ранозаживляющее при ожогах и антисклеротическое средство

Таблица 2

Этиологический потенциал возбудителей микозов лекарственных культур

Лекарственная культура	Патоген	Заболевания человека
1	2	3
Конопля посевная, клещевина обыкновенная, кориандр посевной, левзея сафлоровидная, календула лекарственная или ноготки лекарственные	<i>Alternaria alternata</i>	Синусит, кератомикоз, онихомироз, феогифомикоз
Конопля посевная	<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	Язва роговицы, дерматиты, онихомироз

1	2	3
Валериана лекарственная, ремень дланевидный	<i>Colletotrichum coccodes</i>	Кератит
Роза дамасская, р. казанлыкская, р. столстная, р. французская, шиповник собачий, ш. морщинистый	<i>Coniothyrium fuckelii</i>	Гепатит
Валериана лекарственная, пажитник сенной, конопля посевная, мята перечная, астрагал шерстисто-цветковый, ремень дланевидный	<i>Fusarium</i> sp.	Кератит, перитонит
Валериана лекарственная, фенхель обыкновенный	<i>Phoma</i> sp.	Феогифомикоз
Горчица сизая или г. сарептская	<i>Pythium insidiosum</i>	Талассемия, кератит
Конопля посевная, подсолнечник однолетний, клецвина обыкновенная	<i>Verticillium</i> sp.	Кератит

Широкое распространение в природе, у животных и человека обуславливает их роль как инфекционных агентов. Ведущую роль в патогенезе заболеваний человека, вызываемых фитопатогенными грибами, в том числе и дрожжами, актиномицетами и бактериями, как правило, играют снижение иммунной защиты, наличие патологического процесса, функциональный статус человека. Он является интегральным показателем, отражающим совокупную и взаиморегулирующую деятельность всех систем и органов, обобщенным критерием адаптивных резервов организма [15].

Известно, что в качестве лекарственных средств и лекарственных-технического сырья используются семена и плоды растений, микрофлора которых отличается морфофизиологическим разнообразием и уровнем вирулентности. При этом проблема строгой специфичности возбудителей заболеваний продолжает оставаться дискуссионной в мировой микробиологической науке. Биологическая безопасность характеризует степень защиты человеческого организма от действия микро- и макроорганизмов [16]. Она должна обеспечиваться процессом производства товаров, средствами защиты и системой профилактических мероприятий. Особенно важно это для лекарственных средств, биологически активных добавок, натуральных лечебно-косметических продуктов и т.п., и поэтому необходимо проведение комплексной микробиологической оценки различных видов лекарственного сырья.

Целью наших исследований было совершенствование методики поверхностной стерилизации семян и плодов лекарственных культур для последующего выявления патогенных микроорганизмов.

Материал и методы исследования

Объектом изучения были коллекционные образцы различного эколого-географического происхождения (Россия, Украина, Киргизия, Казахстан, Португалия, Германия, Чехословакия, Франция, Венгрия, Швеция, Канада, США, Бразилия и др.) льна культурного (*Linum usitatissimum* L.), мака (*Papaver rhoeas* L., *Papaver somniferum* L.), рыжика обыкновенного (*Camelina sativa* L.) и катрана абиссинского (*Crambe abyssinica* Hochst.). Семенной материал был получен в 2002–2007 гг. в условиях опытного поля Пензенского НИИ сельского хозяйства и Ботанического сада Пензенского государственного педагогического университета им. В. Г. Белинского.

Поверхностную стерилизацию проводили в чашках Петри на основе рекомендованных методов [17, 18] с учетом упрощения, уменьшения трудоемкости процедуры и экономичности с применением 5, 10 % растворов перекиси водорода и экспозицией 10...100 мин (пять вариантов по продолжительности обработки). Образцы помещали в термостат и инкубировали при температуре $30 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение двух суток, затем при температуре $24 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение пяти–шести суток. При появлении на плодах и семенах налета готовили нативные и фиксированные препараты [19, 20] и микроскопировали с использованием микроскопа «Микмед-1». Микробиологический анализ и фитопатологическую экспертизу проводили на основе справочной литературы по идентификации патогенов [13, 14, 20–25]. Выделение в чистую культуру осуществляли на плотных питательных средах: питательном агаре (ПА), среде Эндо (СЭ), картофельном агаре (КА), агаре Сабуро (АС) – и с добавлением 1000 мг бензилпенициллина/1 л среды (АС + б/п) [19, 26]. Полученные данные статистически обрабатывали [27].

Результаты и обсуждение

Проведенный фитопатологический и микробиологический мониторинг изучаемых лекарственных культур в Среднем Поволжье (2002–2007 гг.) показал, что наиболее распространенными по сравнению с болезнями, вызываемыми другими таксономическими группами микроорганизмов, являются микозы: мучнисторосяные (класс Ascomycetes, подкласс Euascomycetidae, порядок Erysiphales) и ржавчинные (класс Basidiomycetes, подкласс Teliobasidiomycetidae или Phragmobasidiomycetidae, порядок Uredinales) заболевания, корневые гнили (класс Ascomycetes, порядок Hypocreales), пятнистости (класс Oomycetes, порядок Peronosporales; класс Ascomycetes, порядок Dothidiales). Например, распространенность фузариоза в среднем составила 12,4–28,1 %, степень развития 7,0–18,7 %; альтернариоза – 16,2–34,7 % и 12,5–19,1 % соответственно.

В табл. 3 отражены имеющиеся сведения по отдельным представителям микрофлоры изучаемых лекарственных культур, входящих в «Государственный реестр лекарственных средств» (2002), «Регистр лекарственных средств России» (2004).

Таблица 3

Этиологический потенциал представителей микрофлоры изучаемых эффективных лекарственных культур

Лекарственная культура	Микроорганизм	Заболевания человека [14]
Мак снотворный (<i>Papaver somniferum</i> L.)	<i>Alternaria</i> sp.	Синусит, кератомикоз, онихомироз
	<i>Bipolaris</i> sp.	Феогифомикоз
	<i>Fusarium</i> sp.	Кератит, перитонит
Лен культурный или л. посевной или л. обыкновенный (<i>Linum usitatissimum</i> L.)	<i>Colletotrichum</i> sp.	Кератит
	<i>Engyodontium album</i>	Кератит, абсцесс мозга, пузырчатая экзема, эндокардит
	<i>Pythium</i> sp.	Талассемия, кератит

Представленные данные не включают основных фитопатогенов указанных видов – источников лекарственного сырья. По перспективным лекарственным растениям: катрану абиссинскому *Crambe abyssinica* Hochst., рыжику

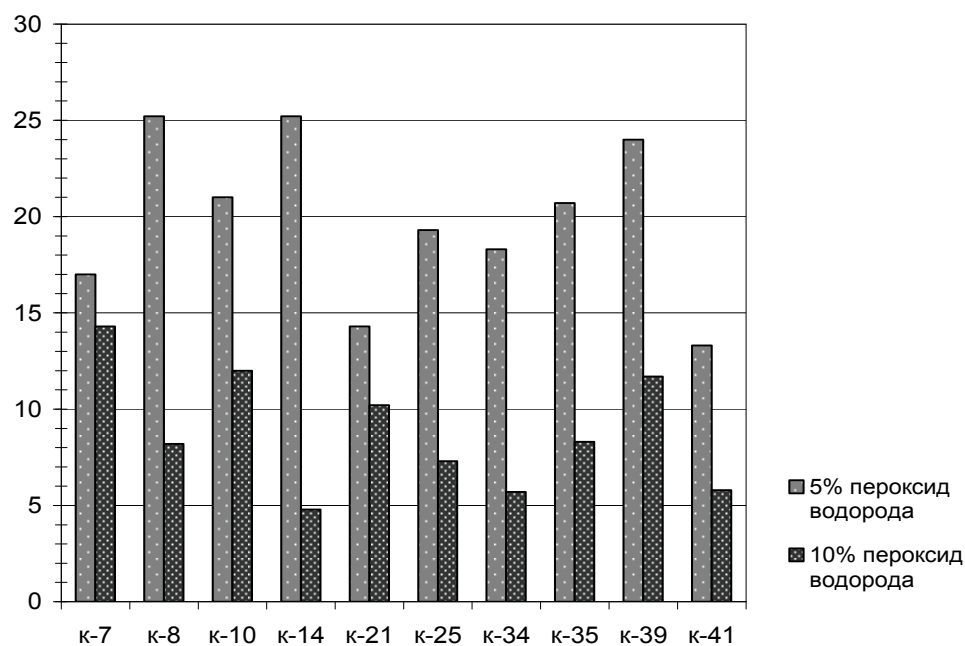
обыкновенному *Camelina sativa* L., маку самосейке *Papaver rhoeas* L. – литературные данные, касающиеся фитопатогенов, возбудителей заболеваний человека, отсутствуют. Поэтому возникла необходимость в усовершенствовании методики поверхностной стерилизации плодов и семян применительно к изучаемым лекарственным культурам с целью получения чистых культур и идентификации патогенных микроорганизмов.

Результаты оценки эффективности поверхностной обработки плодов и семян различных лекарственных культур (табл. 4, рис. 1) свидетельствуют, что в отдельных случаях 5 % раствор перекиси водорода в условиях эксперимента стимулировал рост микроорганизмов. 10 % раствор перекиси водорода значительно снижал инфицированность семян, что позволило в последующем упростить выделение и дифференциацию культур основных патогенов. При этом следует отметить, что исходная зараженность микромицетами образцов семян изучаемых лекарственных культур достигала 54,5 %, а образцов плодов катрана была существенно выше и достигала 93,3 % (в среднем по коллекции). Уровень инфицированности колебался в широких пределах: семян рыжика – от 0 до 30 %, плодов катрана – от 3,5 до 53,6 %, что свидетельствует о разной степени устойчивости к патогенам коллекционных образцов (генотипов различного происхождения) и возможности прямого отбора иммунных форм. Кроме того, проведенная сравнительная оценка изученных вариантов поверхностной обработки семян и плодов позволила определить оптимальную продолжительность экспозиции растворами перекиси водорода, равную не менее 10, 20, 30 мин соответственно для мака, рыжика, льна и катрана; оптимальный предел инфицированности семенного материала для изоляции основных возбудителей заболеваний – до 10 %.

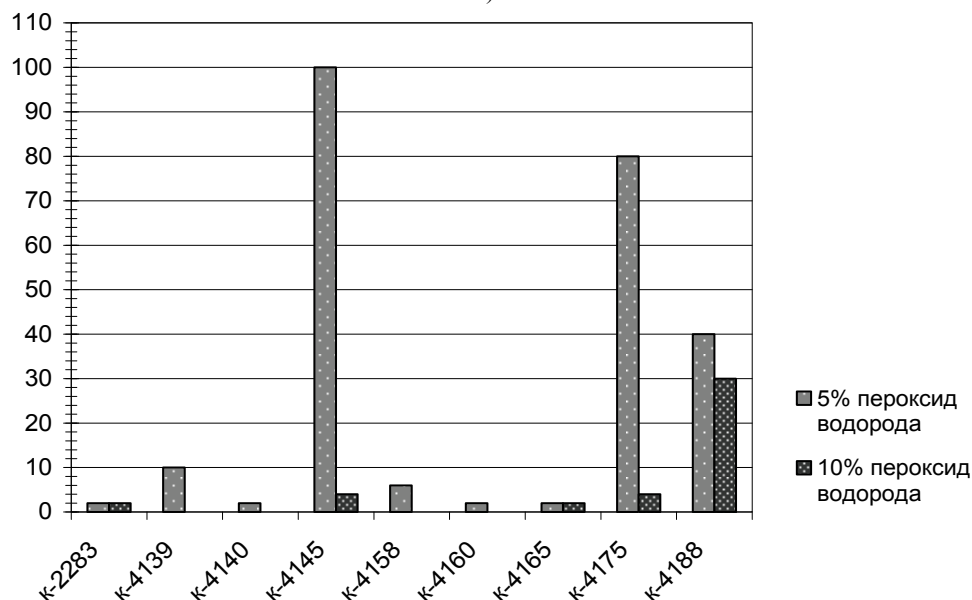
Таблица 4

Эффективность поверхностной стерилизации плодов
и семян лекарственных культур

Название культуры	Количество изученных образцов (плодов*, семян, тыс. шт.)	Инфицированность, %					
		Исходных образцов (генотипов), среднее значение	Плодов*, семян в образце, пределы варьирования	после обработки (к контролю)			
				5 % раствором H_2O_2		10 % раствором H_2O_2	
				Пределы варьирования (по образцам)	Максимальное значение (по плодам*, семенам)	Пределы варьирования (по образцам)	Максимальное значение (по плодам*, семенам)
<i>Crambe abyssinica</i> Hochst.	87* (8,7*) 3 (0,3)	91,3* 3,5...53,0* 1,0 0,0...2,0		11,0...34,0* 64,1* 0,0...7,0 350,0		0,0...20,0* 37,7* 0,0...0,0 0,0	
<i>Camelina sativa</i> L.	66 (4,2)	54,5 0,0...30,0		0,0...20,0 66,7		0,0...10,0 33,3	
<i>Papaver rhoeas</i> L.	3 (1,5)	0,0 0,0...0,0		0,0...0,0 0,0		0,0...0,0 0,0	
<i>Papaver somniferum</i> L.	18 (9,0)	50,0 0,0...0,2		0,0...0,2 100,0		0,0...0,2 100,0	
<i>Linum usitatissimum</i> L.	15 (1,5)	0,0 0,0...0,0		0,0...0,0 0,0		0,0...0,0 0,0	



а)



б)

Рис. 1 Инфицированность (в %%) коллекционных образцов плодов:
а – катрана абиссинского; б – семян рыжика обыкновенного

С учетом выявленных оптимальных параметров обработки семян и плодов с применением микроскопического и культурального метода были изучены представители микрофлоры изучаемых лекарственных растений в ассоциативных и чистых культурах на агаризованных средах, а также на естественных субстратах (семенах и плодах). Результаты исследований представлены в табл. 5 и на рис. 2–4.

Характеристика некоторых представителей микрофлоры
изучаемых лекарственных культур

Микро- организм	Источник выделения	Микроморфология	Макроморфология на	
			естественном субстрате	агаризованной среде
1	2	3	4	5
<i>Alternaria</i> sp.	Плоды катрана, семена мака	Гифы септированные, от светло- до темно- коричневых. Конидии золотистокоричневые, разнообразные по форме (яйцевидные, обратно- булаво- или грушевид- ные с апикальным носи- ком или без него, с 3–8 поперечными и 1–2 продольными перегородками	Пушистый или шерстистый налет от серого до свет- ло-оливкового цвета	Колонии от зеленого до черного цвета (АС); от бело-серого до оливково- коричневого цвета (КА)
<i>Helminthosporium</i> sp. (син. <i>Bipolaris</i> sp.)	Плоды катрана	Гифы септированные, коричневые. Конидии булавовидные с 3–5 по- перечными перегород- ками, прорастают бипо- лярно	Бархатистый налет от бурого до черного цвета	Пушистые или шерстистые колонии, вначале белые, впоследст- вии приобретаю- щие окраску от серой до черной (КА)
<i>Erysiphe</i> sp.	Плоды катрана	Белые мелкие конидии эллипсоидальной фор- мы	Белый мучнистый налет	Не определяли
<i>Peronospora</i> sp.	Плоды катрана	Желтоватый дихотомиче- ски разветвленный мицелий с жировыми включениями, впослед- ствии приобретающий коричневый цвет. Конидии овальные	Желтовато-бурые пятна, серо-фиоле- товый налет	Не определяли
<i>Rhizopus</i> sp.	Семена мака	Мицелий дихотомиче- ски разветвлен, с утол- щениями	Белый паутини- стый налет	Не определяли
<i>Fusarium</i> sp.	Семена мака	Гифы септированные. Споры бесцветные с не- сколькими поперечны- ми перегородками	Белый налет впо- следствии с розо- ватым оттенком	Колонии ватооб- разные, вначале белые, впоследст- вии слабо пигмен- тированные кремо- вые или с розова- тым оттенком (КА)
<i>Sclerotinia</i> sp.	Семена мака	Беловатый мицелий с многочисленными скле- роциями	Ватообразный на- лет	Не определяли
<i>Penicillium</i> sp.	Семена рыжика	Мицелий многоклеточ- ный, конидиеносцы имеют вид кисточек	Белый налет, при- обретающий сизо- вато-зеленую ок- раску	Колонии вначале белые, впоследст- вии приобретаю- щие серо-зеленую окраску (АС)

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5
Aspergillus sp.	Семена мака, семена рыжика	Гифы септированные, бесцветные. Конидии шарообразные от коричневого до черного цвета	Пушистый или ватообразный темнеющий налет	Колонии пушистые или ватообразные, вначале белые, затем становящиеся черными (КА)
Phoma sp.	Плоды катрана, семена рыжика	Гифы септированные, от почти бесцветных до коричневых. Пикниды от шаровидных до грушевидных, тонкостенные, одиночные	Светло-серый или кремовый налет	Колонии шерстистые или бархатистые бежевые, оливковые или серые (АС)
Candida sp.	Плоды катрана	Псевдогифы немногочисленны, конидии округлой или овальной формы	Белый или светло-кремовый налет	Колонии белые или кремовые, гладкие или порошковые (АС)
Xanthomonas sp.	Плоды катрана	Прямые грамотрециательные палочки, преимущественно одиночные	Желтый маслянистый налет	Колонии желтого цвета, гладкие (ПА)

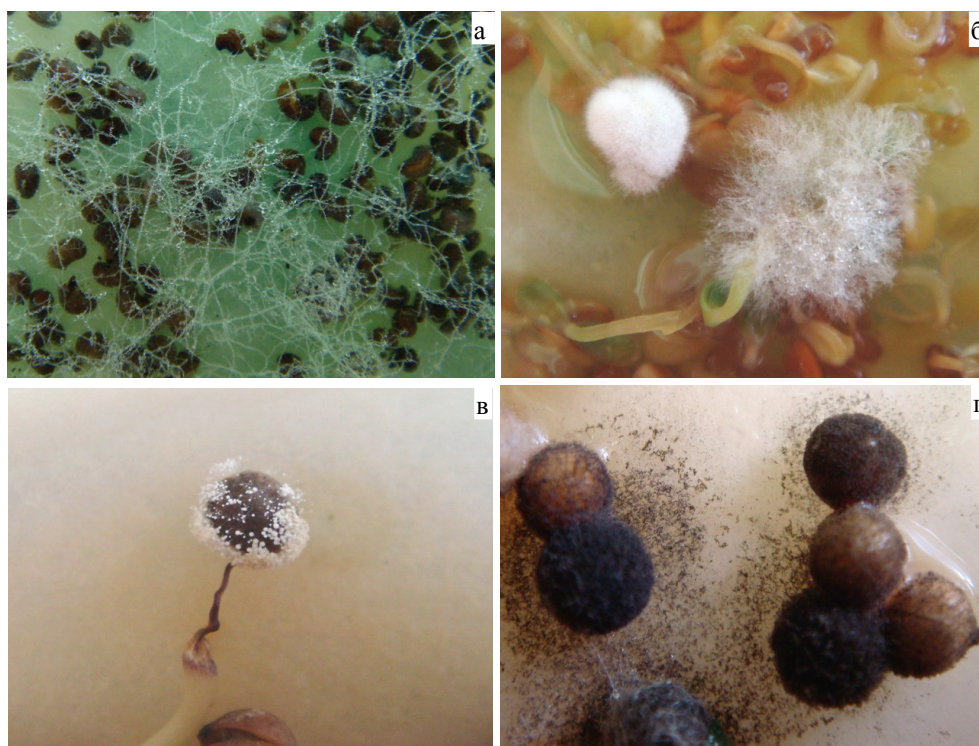


Рис. 2 Характер роста различных микроорганизмов на плодах и семенах в условиях влажной камеры: а – паутинистый на семенах мака; б – ватообразный и пушистый на семенах рыжика; в – белый мучнистый на плодах катрана; г – черный бархатистый на плодах катрана

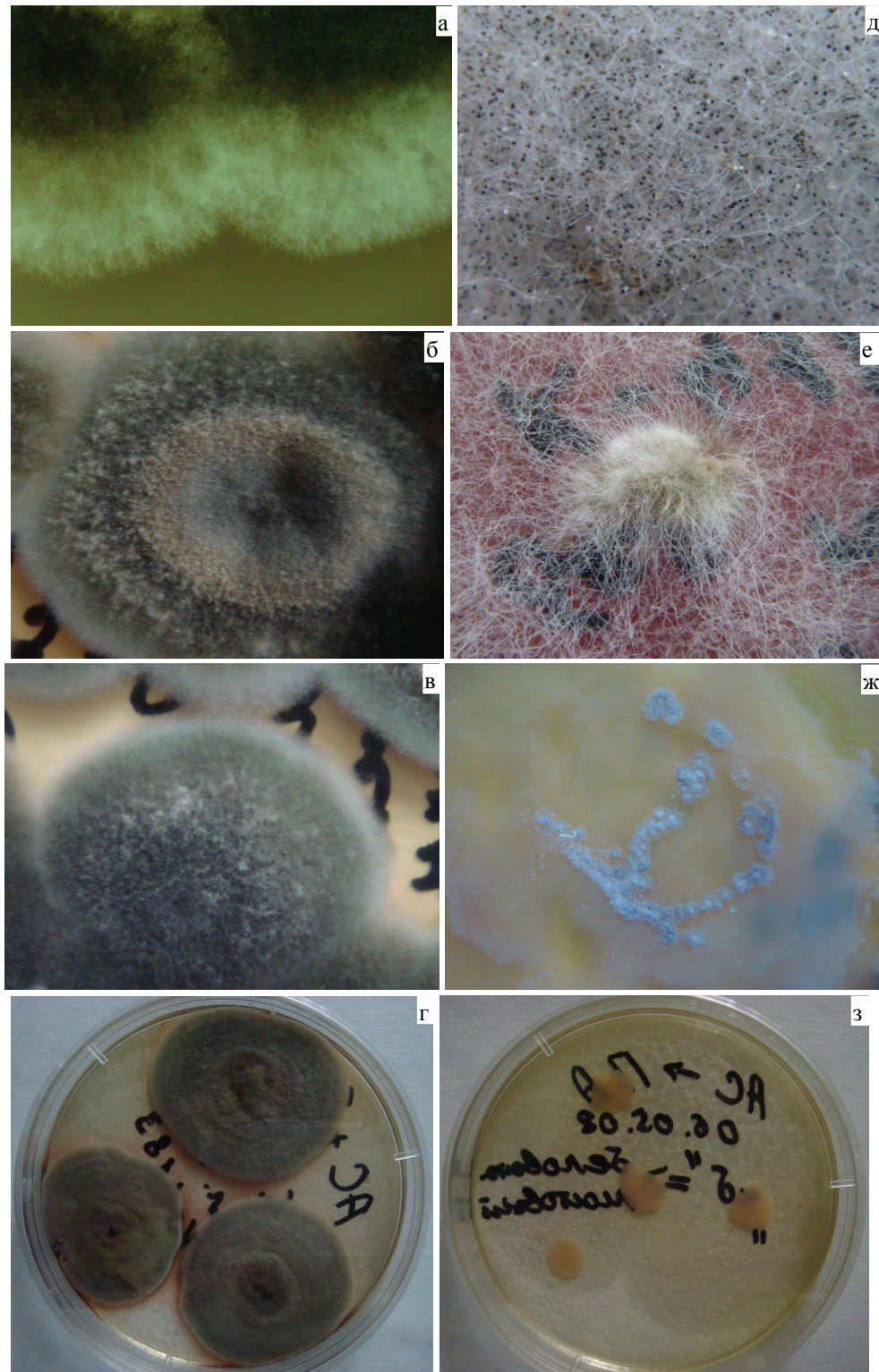


Рис. 3 Макроморфология выделенных культур микроорганизмов на агаризованных средах: а – *Alternaria* sp. на КА; б – *Alternaria* sp. на АС+б/п; в – *Bipolaris* sp. на АС+б/п; г – *Phoma* sp. на АС+б/п; д – *Aspergillus* sp. на АС+б/п; е – *Aspergillus* sp. на ПА; ж – *Candida* sp. на АС; з – *Xanthomonas* sp. на ПА

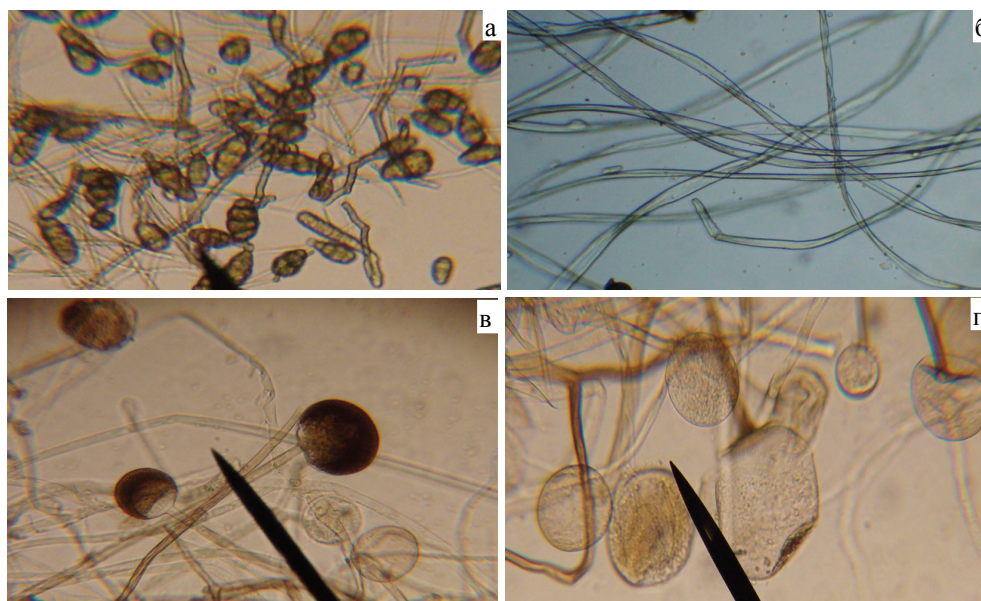


Рис. 4 Микроморфологические особенности идентифицированных микроорганизмов в условиях *in vitro*: а – септированные гифы и конидии с перегородками *Alternaria* sp.; б – гифы *Phoma* sp.; в – мицелий и спорангии *Rhizopus* sp.; г – спорующий мицелий *Fusarium* sp.

Таким образом, основными фитопатогенами, которые могут передаваться с семенами и плодами изучаемых лекарственных культур, являются микроорганизмы родов *Alternaria*, *Helminthosporium* (*Bipolaris*), *Erysiphe*, *Peronospora*. Возможна также передача *Rhizopus* sp., *Fusarium* sp., *Sclerotinia* sp., *Phoma* sp., *Xanthomonas* sp. Представителями транзитной микрофлоры, обнаруженными в единичных случаях, являются плесневые грибы родов *Penicillium*, *Aspergillus* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Заключение

Проведенная комплексная микробиологическая оценка с учетом фитопатологического мониторинга выявила следующих возбудителей микозов: *Peronospora* sp. (класс Oomycetes, порядок Peronosporales); *Rhizopus* sp. (класс Zygomycetes, порядок Mucorales); *Alternaria* sp. (класс Ascomycetes, порядок Dothidiales); *Helminthosporium* sp. (класс Ascomycetes, порядок Dothidiales); *Phoma* sp. (класс Ascomycetes, порядок Dothidiales); *Fusarium* sp. (класс Ascomycetes, порядок Hypocreales); *Sclerotinia* sp. (класс Ascomycetes, порядок Helotiales); *Erysiphe* sp. (класс Ascomycetes, порядок Erysiphales); возбудителя бактериоза *Xanthomonas* sp. (класс Gracilicutes, группа 4. Грамотрицательные, аэробные / микроаэрофильные палочки и кокки по «Определителю бактерий» Берджи (1997)).

На основании рассматриваемых данных наибольшую биологическую опасность для человека могут представлять патогены, относящиеся к родам *Fusarium*, *Bipolaris*, *Alternaria*, *Candida* и др., которые могут вызывать кератиты, феогифомикозы, хронические заболевания мочеполовой системы, сепсис и т.д. При наличии этих нозологических форм определенное значение имеет повышение качества дифференциальной лабораторной диагно-

стики и рациональный выбор антибиотиков, в частности антимикотиков по спектру действия.

Особую актуальность приобретает роль фитопатогенов как одного из возможных факторов ятрогенных (синоним – внутрибольничных, госпитальных, нозокомиальных) инфекций при использовании лекарственного растительного сырья, пищевых биологически активных добавок, натуральных лечебно-косметических продуктов и др., не прошедших должного микробиологического контроля, при отсутствии системы профилактических мероприятий.

Список литературы

1. **Соколов, С. Я.** Фитотерапия и фитотермакология: Руководство для врачей / С. Я. Соколов. – М. : Медицинское информационное агенство, 2000. – 976 с.
2. **Кокосов, А. Н.** Феномен РДТ / А. Н. Кокосов // Медицинская наука & образование Урала. – 2007. – № 2. – С. 20–21.
3. **Бондаренко, В. М.** Классификация пробиотических лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания / В. М. Бондаренко // Клиническое питание. – 2007. – № 3. – С. 9–11.
4. **Козина, А. И.** Диагностика аллергических заболеваний у детей, обусловленных грибковой сенсибилизацией с использованием чешских аллергенов Sevarpharma (Чехия) / А. И. Козина // XV Научные чтения памяти академика Н. Н. Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины» (материалы областной научно-практической конференции). – Пенза : ИИЦ ПГУ, 2006. – С. 135–136.
5. **Косагиза, Т. В.** Эпидемиологические аспекты грибковой аллергии / Т. В. Косагиза, П. А. Прокаева // XV Научные чтения памяти академика Н. Н. Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины» (материалы областной научно-практической конференции). – Пенза : ИИЦ ПГУ, 2006. – С. 145
6. **Сергеев, А. Ю.** Кандидоз / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада-Х, 2001.
7. **Бондаренко, В. М.** Типы секреции и регуляции функциональной активности молекул, ассоциированных с патогенностью энтеробактерий / В. М. Бондаренко, А. Р. Мавзютов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – № 5. – С. 86–91.
8. **Илиева, С.** Лекарственные культуры / С. Илиева. – София : Земиздат, 1971. – 261 с.
9. **Лавренов, В. К.** Полная энциклопедия лекарственных растений / В. К. Лавренов, Г. В. Лавренова. – СПб. : Нева ; М. : ОЛМА-ПРЕСС, 1999. – Т. 1. – 736 с.
10. **Лавренов, В. К.** Полная энциклопедия лекарственных растений / В. К. Лавренов, Г. В. Лавренова. – СПб. : Нева ; М. : ОЛМА-ПРЕСС, 1999. – Т. 2. – 816 с.
11. **Семенова, Е. Ф.** Ценность нетрадиционных масличных культур / Е. Ф. Семенова // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными природными ресурсами и создания функциональных продуктов : материалы III Российской научно-практической конференции (6–7 июня 2005 года). – М., 2005. – С. 38.
12. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия : учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева. – СПб. : Спецлит, 2006. – 845 с.
13. **Вейант, Р.** Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий (аэробных и факультативно анаэробных) / Р. Вейант, У. Мосс, Р. Уивер [и др.]. – М. : Мир, 1999. – 791 с.
14. **Саттон, Д.** Определитель патогенных и условно патогенных грибов / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. – М. : Мир, 2001. – 486 с.
15. **Мартусевич, А. К.** «Поведение» биологических жидкостей и функциональный статус организма человека / А. К. Мартусевич // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – № 2. – С. 24–30.

16. **Васнецова, О. А.** Медицинское и фармацевтическое товароведение / О. А. Васнецова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 608 с.
17. **Билай, В. И.** Методы экспериментальной микологии / В. И. Билай. – Киев : Наукова думка, 1973. – 242 с.
18. **Наумова, Н. А.** Анализ семян на грибную и бактериальную инфекцию / Н. А. Наумова. – Л. : Колос, 1970. – 208 с.
19. Практикум по микробиологии / под ред. А. И. Нетрусова. – М. : Академия, 2005. – 608 с.
20. Практикум по систематике растений и грибов / А. Г. Еленевский, М. П. Соловьева, Н. М. Ключникова [и др.]. – М. : Академия, 2004. – 160 с.
21. **Билай, В. И.** Микроорганизмы – возбудители болезней растений : справочник / В. И. Билай. – Киев : Наукова думка, 1988. – 550 с.
22. **Князева, Т. П.** Болезни лекарственных и эфиромасличных культур / Т. П. Князева, Ю. М. Стройков. – М. : Издательство МСХА, 1991. – С. 57–64.
23. Атлас болезней и вредителей масличных культур. – Прага, 1968. – С. 36–176.
24. Определитель бактерий Берджи : в 2-х т. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снитта [и др.]. – М. : Мир, 1997. – 800 с.
25. **Красильников, А. П.** Микробиологический словарь-справочник / А. П. Красильников, Т. Р. Романовская. – Минск : Асар, 1999. – 400 с.
26. Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие для студентов фармацевтических ВУЗов и фармацевтических факультетов медицинских институтов / И. Л. Дикий, И. И. Сидорчук, И. Ю. Холупяк [и др.]. – К. : Професионал, 2004. – 594 с.
27. **Платонов, А. Е.** Статистический анализ в медицине и биологии / А. Е. Платонов. – М. : РАМН, 2000. – 52 с.

*П. Е. Григорьев, М. В. Рагульская, Ю. П. Горго,
И. Б. Куцевол, А. М. Вайсерман*

ПРОСТЫЕ И СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ НА КВАЗИПЕРИОДИЧЕСКИЕ ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ

По результатам многолетнего мониторинга артериального давления и пульса у пожилых людей без установленных острых сердечно-сосудистых заболеваний выявлены индивидуальные паттерны вегетативных реакций на выделенные квазипериодические гелиогеофизические события – геомагнитные возмущения, геомагнитные штили, смену знака межпланетного магнитного поля с «+» на «–» и с «–» на «+».

Все больше серьезных исследовательских работ посвящаются гелиобиологической тематике. Экспериментально доказано, что биологические системы [1, 2] чувствительны к слабым электромагнитным полям искусственного и природного происхождения, зависящим от вариаций космической погоды. Организмы используют эти квазипериодические колебания в качестве датчиков времени для синхронизации собственной ритмики в широком диапазоне периодов – от минут до лет [3, 4], причем наибольшую чувствительность к факторам космической погоды имеют сердечно-сосудистая, нервная и гуморальная системы [5, 6]. Особый практический интерес представляет установление связей системных реакций организма с вариациями гелиогеофизических факторов.

Целью представленного исследования было определение зависимости индивидуальных реакций сердечно-сосудистой и нервной систем от изменений гелиогеофизических факторов в инфранидном (с периодом более 24 ч) диапазоне.

Материал и методы

Наиболее биотропными квазипериодическими прогнозируемыми событиями космической погоды в инфранидном диапазоне являются магнитные возмущения, магнитные штили, смена знака (полярности) радиальной компоненты межпланетного магнитного поля (ММП). Исходные гелиогеофизические данные по этим параметрам были получены из Мирового центра данных (<http://wdcb.ru/>).

Доступными для ежедневного мониторинга интегральными показателями состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы являются систолическое давление (СД), мм. рт. ст., и диастолическое давление (ДД), мм. рт. ст., частота пульса (П), уд./мин, а также индекс Кердо (ИК), отн. ед., отражающий преобладание активности симпатического (ИК > 0) или парасимпатического звена (ИК < 0) вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы:

$$ИК = 100 \cdot \left(1 - \frac{ДД}{ЧСС} \right),$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений, уд./мин.

Эти показатели измеряли у испытуемых – добровольцев в возрасте 50–65 лет (9 женщин и 11 мужчин) без диагностированных острых заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Для анализа были взяты измерения, которые проводили в рабочие дни во время обеденного перерыва в период с февраля 1999 г. по январь 2007 г. включительно в городе Троицке Московской области.

Основным методом статистического анализа является метод наложения эпох с реперными точками (нулевым днем) – выделенными гелиогеофизическими событиями; интервал для анализа – ± 10 суток относительно их дат. Достоверность тенденций в изменении показателей определяли с помощью критериев Стьюдента и Вилкоксона для парных выборок. Установленные тенденции классифицировали на простые и сложные (системные реакции). В первом случае показатель изменялся на первые–вторые сутки и возвращался к исходным значениям. В случае сложной реакции наблюдали длительные (>2 суток) изменения показателя следующих типов: градиент; переход показателя на другой уровень; изменения показателя, состоящие из нескольких фаз. Кроме того, по совокупной динамике СД, ДД, ЧСС и ИК выявляли устойчивые типы вегетативных реакций у испытуемых на каждый гелиогеофизический фактор, независимо от сезонности и фазы околоодиннадцатилетнего цикла солнечной активности.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены средние значения и стандартные отклонения измеренных показателей за время мониторинга. Примеры динамики изученных физиологических показателей при различных гелиогеофизических событиях представлены на рис. 1 и 2. Так, в случае, приведенном на рис. 1, начиная со дня начала магнитного возмущения происходит постепенный рост симпатической активности, которая достигает максимальных значений в +2 и +3 сутки после начала магнитного возмущения. Во втором случае (рис. 2) скачок диастолического давления приходится на +1 сутки после смены знака ММП с «–» на «+», уже на следующие сутки давление возвращается к значению, близкому к среднему.

Всего были проанализированы 320 подобных графиков и выделены значимые тенденции динамики всех физиологических показателей по каждому испытуемому, которые вносили в сводную таблицу результатов. Затем было подсчитано количество достоверных изменений в динамике индексов и определена суммарная доля испытуемых, у которых как минимум один физиологический показатель достоверно изменялся за время ± 3 суток относительно события (табл. 2). Из табл. 2 следует, что у 100 % испытуемых наблюдаются те или иные сдвиги в физиологических показателях в окрестности геомагнитных возмущений и смены знака ММП с «–» на «+», что соответствует данным о наибольшей биотропности этих гелиогеофизических событий [1]. Примерно 50 % всех наблюдаемых изменений имеют характер «простых» кратковременных реакций (изменение показателя на первые–вторые сутки с последующим возвратом к исходному значению), и 50 % – характер длительных или сложных реакций, связанных с переходом вегетативной нервной системы в другой режим функционирования. Именно такие реакции в первую очередь могут привести к срыву адаптационных возможностей организма и

развитию обратимых или необратимых патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1

Средние арифметические и стандартные отклонения измеренных физиологических показателей

Испытуемый	Пол	СД	ДД	ЧСС	ИК
1 А-а	Ж	135,25 ± 8,35	85,54 ± 6,53	85,26 ± 4,95	-0,70 ± 10,12
2 Б-в	М	133,15 ± 9,51	87,66 ± 6,15	68,33 ± 5,58	-28,99 ± 12,68
3 Е-о	Ж	146,68 ± 12,54	84,01 ± 8,94	67,59 ± 7,03	-25,23 ± 15,82
4 Г-а	Ж	120,23 ± 11,69	81,28 ± 6,79	63,86 ± 6,61	-28,38 ± 15,44
5 Х-в	М	115,41 ± 8,01	70,36 ± 5,82	61,16 ± 5,66	-16,09 ± 14,94
6 Иг-а	Ж	105,03 ± 7,16	66,30 ± 4,94	60,10 ± 7,64	-13,63 ± 54,05
7 И-а	Ж	123,94 ± 10,81	73,67 ± 5,94	75,53 ± 8,79	1,40 ± 12,04
8 И-й	М	112,95 ± 7,69	77,17 ± 5,29	59,73 ± 5,25	-30,14 ± 14,07
9 К-а	Ж	143,75 ± 10,71	95,12 ± 20,45	65,95 ± 10,44	-47,65 ± 38,01
10 Л-в	М	134,66 ± 9,78	85,85 ± 6,91	71,09 ± 6,66	-21,63 ± 13,57
11 Л-о	М	129,86 ± 11,31	88,23 ± 10,01	54,64 ± 10,03	-64,06 ± 26,09
12 М-в	М	139,86 ± 7,40	96,15 ± 6,27	77,52 ± 7,44	-25,13 ± 14,07
13 М-о	М	128,07 ± 7,25	68,33 ± 4,14	55,87 ± 5,12	-23,19 ± 12,21
14 М-й	М	126,02 ± 11,48	70,96 ± 8,04	72,60 ± 9,93	0,53 ± 16,98
15 Н-я	Ж	114,37 ± 6,69	71,20 ± 5,76	55,80 ± 13,46	-30,35 ± 28,53
16 Н-о	Ж	125,74 ± 8,50	77,93 ± 4,24	60,92 ± 5,09	-28,93 ± 14,07
17 П-я	Ж	113,17 ± 6,41	75,05 ± 4,99	69,32 ± 6,97	-9,30 ± 12,59
18 Р-а	М	112,40 ± 7,48	76,22 ± 5,52	65,66 ± 8,62	-17,69 ± 14,93
19 У-н	М	130,76 ± 10,55	82,98 ± 6,48	55,46 ± 8,70	-52,73 ± 43,76
20 Я-е	М	126,90 ± 9,86	81,41 ± 7,15	69,79 ± 10,10	-18,85 ± 18,74

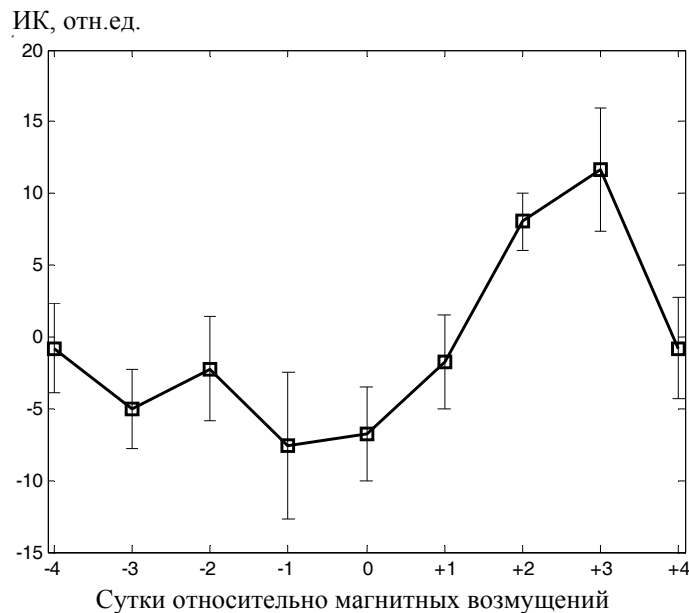


Рис. 1 Пример длительной реакции (испытуемая А-а).
Динамика индекса Кердо (ИК) относительно дат магнитных возмущений

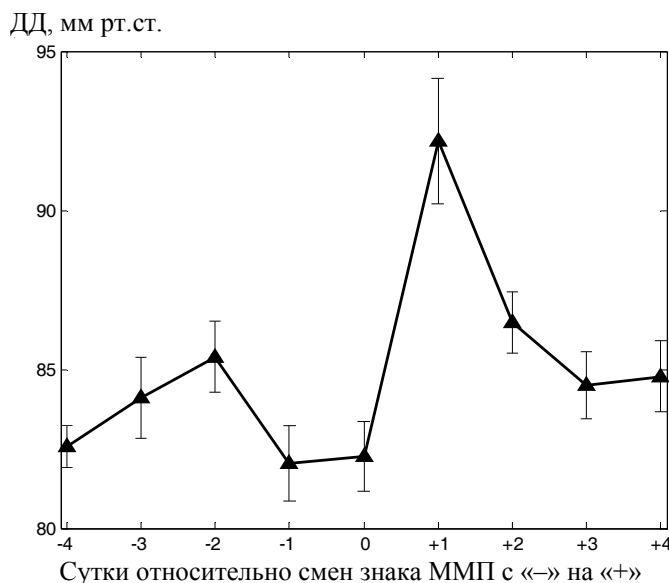


Рис. 2 Пример кратковременной реакции (испытуемая Е-о). Динамика диастолического давления (ДД) относительно дат смены знака ММП с «-» на «+»

В табл. 3 представлены индивидуальные вегетативные реакции на каждое из гелиогеофизических событий. Лишь у двух лиц на все факторы наблюдали реакции одинаковой направленности – рост симпатической активности. У большинства же испытуемых наблюдали разнообразие вегетативных реакций в зависимости от действующего гелиогеофизического фактора. При этом возрастание симпатической активности наблюдали чаще в связи с геомагнитными штилями (63 %) и возмущениями (50 %), а двухфазные реакции, состоящие из последовательных стадий, – в связи со сменой знака ММП с «-» на «+» (50 %). Следует отметить и существенную долю парасимпатических реакций в связи с магнитными возмущениями и сменой знака ММП с «-» на «+» (30 % и 25 % соответственно). Следует отметить, что среди здоровых лиц молодого возраста (18–25 лет) в связи с геомагнитными возмущениями наблюдали почти исключительно симпатические реакции, тогда как на смену знака ММП – преимущественно парасимпатические.

В табл. 4 представлены частоты встречаемости вегетативных реакций в диапазоне ± 3 суток относительно гелиогеофизических событий. Наибольшее количество реакций отмечается в день события, а также за сутки до него и на первые–вторые сутки после его начала.

Следует отметить, что выявленные вегетативные реакции отличаются постоянством и не зависят от сезона. Выделенные гелиогеофизические события имеют, с одной стороны, четко выраженную собственную ритмику, с другой – высокую биоэффективность. Таким образом, выделенные гелиогеофизические события, по крайней мере, отчасти могут определять характер ритмики вегетативных реакций в инфранианном диапазоне. Естественно, существенный вклад в данные показатели вносят и колебания атмосферного давления [7], вариации скорости ветра и другие метеофакторы [2, 8]. Однако особенности действия большинства метеофакторов зависят от сезона и климата региона.

Таблица 2
Доли испытуемых с установленными тенденциями в изменении физиологических показателей в период ± 3 суток относительно выделенных гелиогеофизических событий

	Магнитные возмущения						Магнитные штормы						ММП +/-						ММП -/+					
	СД	ДД	П	ИК	СД	ДД	П	ИК	СД	ДД	П	ИК	СД	ДД	П	ИК	СД	ДД	П	ИК	СД	ДД	П	ИК
Доля значимых изменений показателей	65 % 13/20	40 % 8/20	65 % 13/20	65 % 13/20	75 % 15/20	55 % 11/20	40 % 8/20	70 % 14/20	80 % 16/20	50 % 10/20	60 % 12/20	60 % 12/20	80 % 16/20	55 % 11/20	65 % 13/20	75 % 15/20	80 % 16/20	55 % 11/20	65 % 13/20	75 % 15/20	80 % 16/20	55 % 11/20	65 % 13/20	75 % 15/20
Из них доля «простых» кратковременных реакций	46 % 6/13	38 % 3/8	54 % 7/13	54 % 7/13	60 % 9/15	64 % 7/11	63 % 5/8	38 % 6/14	38 % 6/16	50 % 5/10	42 % 5/12	58 % 7/12	75 % 12/16	44 % 5/11	38 % 5/13	33 % 5/15	75 % 12/16	44 % 5/11	38 % 5/13	33 % 5/15	75 % 12/16	44 % 5/11	38 % 5/13	33 % 5/15
Из них доля длительных или сложных реакций	54 % 7/13	63 % 5/8	46 % 6/13	46 % 6/13	40 % 6/15	36 % 4/11	38 % 3/8	62 % 8/14	62 % 10/16	50 % 5/10	58 % 7/12	42 % 5/12	25 % 4/16	56 % 6/11	62 % 8/13	67 % 10/15	25 % 4/16	56 % 6/11	62 % 8/13	67 % 10/15	25 % 4/16	56 % 6/11	62 % 8/13	67 % 10/15
Доля чувствительных испытуемых	100 % 20/20						95 % 19/20						90 % 18/20						100 % 20/20					

Примечание. ММП +/- – смена знака межпланетного магнитного поля с «+» на «-»; ММП -/+ – смена знака межпланетного магнитного поля с «-» на «+».

Таблица 3

Индивидуальные типичные вегетативные реакции испытуемых
на гелиогеофизические события

Испытуемый	Пол	Магнитные возмущения	Магнитные штили	ММП +/-	ММП -/+
1. А-а	Ж	↑S	↑S	–	↑P
2. Б-в	М	↑P	↑S	↑P	↑P → ↑S
3. Е-о	Ж	↑S → ↑P	↑S	↓S	↑S → ↑P
4. Г-а	Ж	↑P	↑S → ↑P	↑P → ↑S	↑P
5. Х-в	М	↑S	↑S	↑S → ↑P	↑S
6. Иг-а	Ж	↑S	↑S	↑S	↑S → ↑P
7. И-а	Ж	↑S → ↑P	↑S	↑S → ↑P	↑S → ↑P
8. И-й	М	↑P	↑P	↑S	↑P
9. К-а	Ж	↑S	↑P	↑S	↑S
10. Л-в	М	↑S	↑S	↑S	↑P → ↑S
11. Л-о	М	↑S	↑S	↑S	↑S
12. М-в	М	↑S	↑S	↑S	↑S
13. М-о	М	↑P	↑S	↑S → ↑P	↑P
14. М-й	М	↑P	–	↑S	↑P
15. Н-я	Ж	↑P → ↑S	↑P → ↑S	↑P	↑S → ↑P
16. Н-о	Ж	↑S → ↑P	↑S → ↑P	–	↑P → ↑S
17. П-я	Ж	↑S	↑P	↑S	↑P → ↑S
18. Р-а	М	↑S	↑S	↑P	↑S
19. У-н	М	↑S	↑S → ↑P	↑S → ↑P	↑S → ↑P
20. Я-е	М	↑P	↑S	↑S → ↓S	↑S → ↑P
Доля роста симпатической или спада парасимпатической активности, %		50 % 10/20	63 % 12/19	44 % 8/18	25 % 5/20
Доля роста парасимпатической или спада симпатической активности, %		30 % 6/20	16 % 3/19	22 % 4/18	25 % 5/20
Доля составных реакций, %		20 % 4/20	21 % 4/19	39 % 10/18	50 % 10/20

Примечания. ↑S – рост симпатической активности; ↑P – рост парасимпатической активности; → – последовательность вегетативных реакций.

Таблица 4

Абсолютные частоты встречаемости эффектов в динамике измеренных
физиологических показателей в диапазоне ±3 суток относительно
выделенных гелиогеофизических событий

События	Сутки относительно гелиогеофизического события						
	–3	–2	–1	0	1	2	3
Магнитные возмущения	5	5	16	27	26	21	15
Магнитные штили	4	13	19	23	21	21	7
Смена знака ММП +/-	6	14	19	28	19	24	16
Смена знака ММП -/+	4	13	26	31	25	26	10

Таким образом, есть основания полагать, что именно гелиогеофизические факторы являются универсальными датчиками времени в инфранианном диапазоне для системных реакций организма, обладающих индивидуальным своеобразием. По сравнению с молодыми испытуемыми [4, 9], доля чувствительных к гелиогеофизическим факторам пожилых людей выше, а также выше разнообразие вегетативных реакций. Это может быть связано с общим снижением адаптивных возможностей организма и согласуется с экспериментальными данными о том, что наиболее чувствительны к сверхслабым электромагнитным полям юные и стареющие организмы [2].

Выводы

1. По данным мониторинга артериального давления и пульса у подавляющего большинства испытуемых пожилого возраста установлено наличие вегетативных реакций, связанных с гелиогеофизическими событиями – геомагнитными возмущениями и штилями, сменами полярности межпланетного магнитного поля.

2. Для каждого испытуемого выявлены своеобразные устойчивые паттерны вегетативных реакций относительно каждого из выделенных гелиогеофизических событий.

3. Квазирегулярные гелиогеофизические события, связанные с изменениями электромагнитного фона среды обитания, могут являться основными датчиками времени для динамики состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем.

Список литературы

1. **Моисеева, Н. И.** Воздействие гелиогеофизических факторов на организм человека / Н. И. Моисеева, Р. Е. Любичский. – Л. : Наука, 1986. – Т. 53. – 136 с. – (Проблемы косм. биологии).
2. **Никберг, И. И.** Гелиометеотропные реакции человека / И. И. Никберг, Е. Л. Ревуцкий, Л. И. Сакали. – К. : Здоров'я, 1986. – 144 с.
3. **Владимирский, Б. М.** Космические ритмы: в магнитосфере-ионосфере, в атмосфере, в среде обитания; в биосфере-ноосфере, в земной коре / Б. М. Владимирский, В. Я. Нарманский, Н. А. Темурьянц. – Симферополь : Гелиоритм, 1994. – 173 с.
4. **Григорьев, П. Е.** Индивидуальные особенности связей динамики вегетативных регуляторных процессов с гелиометеофакторами / П. Е. Григорьев, Л. В. Поскотина // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – 2007. – 20 (59). – № 1. – С. 47–57. – (Биология, химия).
5. **Темурьянц, Н. А.** Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире / Н. А. Темурьянц, Б. М. Владимирский, О. Г. Тишкин. – К. : Наук. думка, 1992. – 188 с.
6. **Бреус, Т. К.** Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты / Т. К. Бреус, С. И. Раппопорт. – М. : Советский спорт, 2003. – 192 с.
7. **Делюков, А. А.** Флуктуации атмосферного давления инфранизких частот и метеочувствительность людей разного возраста / А. А. Делюков, Ю. П. Горго // Проблемы старения и долголетия. – 2000. – № 9 (4). – С. 348–357.
8. **Бокша, В. Г.** Медицинская климатология и климатотерапия / В. Г. Бокша, Б. В. Богущий. – К. : Здоров'я, 1980. – 264 с.
9. **Zenchenko, T. A.** Effects of geo-magnetic and meteorological activity in cardiological patients / T. A. Zenchenko, E. V. Tsagareishvili, A. N. Rogoza [et al.] // Proceedings of an Intern. Sci. Workshop. – M., 2005. – P. 132.

УДК 616.12

В. А. Буданова, А. В. Кулюцин, М. В. Лукьянова, И. В. Елисеева

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ

Проводилось сравнительное исследование двух бета-блокаторов – бетасолола (Локрен[®], Sanofi-Aventis, Франция) и метопролола тартрата (Эгилок ретард[®], Egis, Венгрия) у 68 человек с АГ 1–2 степени, I–II стадии в возрасте от 40 до 59 лет. Оценивались показатели СМАД, вариабельности сердечного ритма с помощью суточного мониторирования ЭКГ, диастолическая функция по данным эхокардиографии, а также учитывалось качество жизни методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов. Был проведен фармакоэкономический анализ препаратов с использованием анализа минимизации затрат, стоимости и эффективности.

Можно ли представить терапию артериальной гипертензии без бета-адреноблокаторов (БАБ)? В последние три года широко дискутируется вопрос о целесообразности применения БАБ в качестве первой линии терапии артериальной гипертензии (АГ). Однако аргументы в пользу отказа от широкого использования БАБ получены при применении относительно старых препаратов с большим количеством негативных эффектов, в частности атенолола. Именно атенолол использовался в таких исследованиях, как TLSA, USPDS, ASCOT, по результатам которых разрабатывались рекомендации по применению БАБ [1].

Между тем именно БАБ в большей степени, чем представители других классов антигипертензивных препаратов, способствуют уменьшению симпатических влияний на миокард, являясь конкурентными антагонистами по отношению к бета-адренорецепторам.

Последствия симпатикотонии, как известно, заключаются в следующем:

- структурном ремоделировании (утолщении стенки и относительном уменьшении внутреннего диаметра сосудов) сосудистой стенки преимущественно резистивного русла, что, в свою очередь, хронизирует гиперреактивность артериального русла [2]. Структурные изменения в сосудах принимают участие в формировании ишемии миокарда, церебросклероза, нефроангиосклероза;
- аритмогенном эффекте [3];
- гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Известно, что норадреналин (НА) способен вызвать гипертрофию миокардиоцитов *in vitro* [4, 5];
- активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), модуляции высвобождения ренина почками [6];
- метаболических изменениях – формировании гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые влекут за собой нарушения липидного обмена;
- тромботических изменениях – констрикции посткапиллярных венул со снижением объема циркулирующей плазмы, прямой стимуляции адреналином агрегационной способности тромбоцитов [7, 8].

Повышенная симпатическая активность является важным прогностическим показателем, определяющим выживаемость больных [9]. Бета-адренорецепторы являются одной из мишеней преодоления этой проблемы.

БАБ представляют достаточно разнородную по фармакологическим свойствам группу лекарственных средств, включающих кардиоселективные и неселективные препараты. Успешное применение БАБ у больных АГ предполагает систематизированное представление о механизмах действия препаратов, особенностях фармакодинамики, возможных побочных реакциях и взаимодействии с другими средствами, дифференцированный выбор препарата в конкретной ситуации.

Материалы и методы

В открытое, проспективное исследование включено 68 человек – 37 (54,4 %) мужчин и 31 (45,6 %) женщина – в возрасте от 40 до 59 (средний возраст $46,1 \pm 1,8$ лет), страдающих АГ 1–2 степени, I–II стадии. Давность АГ колебалась от одного года до 18 лет ($8,2 \pm 1,6$) лет. Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза гипертонической болезни и степени заболевания по результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача с последующим проведением СМАД. Критериями включения являлись:

- 1) возраст от 30 до 70 лет;
- 2) $140 < \text{САД} < 180$ и(или) $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт. ст.;
- 3) подписанное информированное согласие;

критериями исключения:

- 1) симптоматические АГ;
- 2) нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в течение последних шести месяцев;
- 3) нестабильная стенокардия;
- 4) застойная сердечная недостаточность;
- 5) синдром слабости синусового узла;
- 6) синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2–3 ст.;
- 7) инсулинзависимый сахарный диабет.

Пациенты были распределены на две группы: первая, включавшая 35 человек, получала бетаксолол (Локрен[®], Sanofi-Aventis, Франция), вторая – 33 человека – метопролола тартрат (Эгилок ретард[®], Egis, Венгрия).

Препараты назначались после двух недельного отмывочного периода: бетаксолол в дозе 10–20 мг/сут., метопролола тартрат – 50–200 мг/сут. Титрование дозы производили с учетом ЧСС, АД и клинической эффективности на второй, четвертой, восьмой, 12-й неделях, а также по результатам контрольного СМАД на 24-й неделе. При недостижении целевых значений АД (>140 и >90 мм рт. ст.) добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5–25 мг/сут.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили до начала лечения и на фоне лекарственной терапии через 24, 48 и 96 недель на аппарате BP Lab («Петр Телегин», Россия). Заданные нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования $<135/85$ мм рт. ст., в период сна $<120/70$ мм рт. ст., степень снижения АД в ночные часы 10–20 % (Е. О. Brien и J. Staessen, 1998 г.). Оценивались: 1) усредненные показатели САД, ДАД, ЧСС в различные периоды суток; 2) среднесуточное пульсовое АД (ПД); 3) среднее АД ($\text{АД}_{\text{ср}}$); 4) максимальные и минимальные показатели АД и ЧСС; 5) степень

ночного снижения АД или суточный индекс (СИ); 6) индекс времени гипертензии САД и ДАД (ИВ); 7) дневные и ночные показатели вариабельности САД и ДАД (ВАР САД и ДАД); 8) величина утреннего подъема (ВУП САД и ВУП ДАД) и скорость утреннего подъема (СУП САД и СУП ДАД); 9) двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле [10–12]

$$\text{АД} \cdot \text{ЧСС} / 100.$$

Эхокардиографическое исследование проводили амбулаторно до начала лечения и через 24 и 48 недель на аппарате «Aloka 4000 Plus». Оценивали диастолическую функцию сердца по следующим показателям: V_e – максимальная скорость раннего диастолического наполнения (м/с); V_a – максимальная скорость позднего диастолического наполнения (м/с); V_e/V_a – соотношение раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления (мс). Оценку степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям Nishimura R. F. (1997) [13, 14].

Суточный мониторинг ЭКГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Астрокард» («Медитек», Россия). ВРС оценивали по показателям, рекомендованным при анализе 24-часовых записей Американской кардиологической ассоциацией (Mean NN, SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50) [15].

Качество жизни оценивали методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от одного до четырех баллов.

С целью фармакоэкономического анализа использовали анализ минимизации затрат и анализ стоимости и эффективности. Рассчитывали коэффициент затратной эффективности (Ke_{ff} , руб./мм рт. ст), как отношение среднегодовой стоимости лечения к эффективности (снижение ДАД на 1 мм рт. ст.). Наиболее эффективным считали вмешательство с наименьшим значением коэффициента [16].

Результаты

Анализ исходных показателей САД, ДАД и ЧСС, полученных при офисном измерении, показывал умеренное их повышение в обеих группах. На фоне лечения наблюдали в первой и второй группах соответственно снижение САД на 11 и 10,3 %; ДАД – на 13 и 15,8 %. Нормализацию АД на фоне монотерапии наблюдали у 75 % пациентов, получающих бетаксолол в средней дозе $15 \pm 0,6$ мг, и у 60,1 %, получающих метопролол тартрат ($113 \pm 7,2$ мг).

На фоне лечения в обеих группах при нормализации АД наблюдали достоверное повышение качества жизни. В первой группе уменьшалась частота кризовых состояний на 76 %, во второй – на 48 %.

Частота встречаемости побочных явлений в первой группе значительно превышала таковую во второй группе. На фоне приема бетаксолола наблюдались преимущественно признаки, обусловленные развитием брадикардии, – одышка, общая слабость, головокружение при физической нагрузке (рис. 1). Во второй группе подобных жалоб не было. При приеме метопролола тартрата побочные явления были связаны, вероятно, со способностью препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводило к появлению головных болей, головокружения, купировавшихся самопроизвольно и не являвшихся причиной для отказа от лечения.

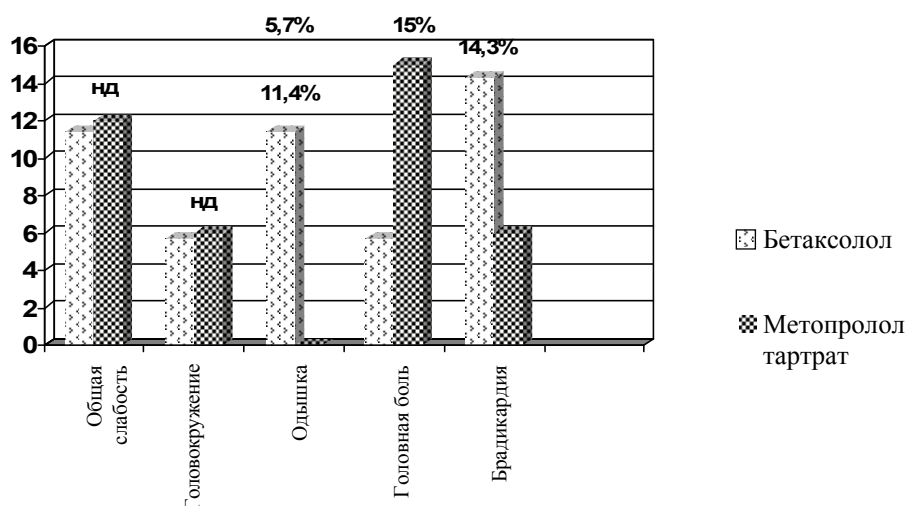


Рис. 1 Частота нежелательных явлений в зависимости от антигипертензивной терапии

Более полное представление о влиянии антигипертензивной терапии на суточный профиль АД можно получить с помощью СМАД.

Анализ результатов лечения бетаксололом показал, что САД достоверно снижалось соответственно за день и ночь на 9,2 и 8,2 %; ДАД – 12,8 и 9,2 %, положительная динамика сохранялась и через 96 недель. Значительно уменьшался ИВ гипертензии за день САД и ДАД на 87 и 85,7 % и ночь – 81 и 57,4 %. Также достоверно уменьшалась ЧСС, причем более выражено в дневные часы по сравнению с ночными показателями. Такая динамика коррелирует и с другими показателями СМАД (табл. 1).

Таблица 1
Динамика показателей СМАД на фоне лечения бетаксололом

Показатель	Неделя 0	На фоне лечения	
		Неделя 24	Неделя 96
1	2	3	4
День			
САД, мм рт. ст.	142(132;151)	132 ± 14,2****	129 ± 13,4**
ДАД, мм рт. ст.	94 ± 7,1	83 ± 9,9****	78,5 ± 9,9****
ИВ САД, %.	46 (20;77)	6 (0;49)****	14,3 (0;26,3)****
ИВ ДАД, %.	70 (36;81)	10 (1;45)****	1,8 (0,95;43,5)****
ПАД, мм рт. ст.	47 ± 5,7	48 ± 7,2	49 ± 7,2
АД _{ср} , мм рт. ст.	109,6 ± 8,4	98,8 ± 10,8****	95,9 ± 7,8****
ЧСС, в 1 мин	77,6 ± 8,9	62,9 ± 6,8****	64,2 ± 8,5****
ИДП	109,2 ± 12,0	81,8 ± 11,1****	83,9 ± 14,4****
Ночь			
САД, мм рт. ст.	122 ± 13,8	118 ± 14,7****	115,5 (108;122)**
ДАД, мм рт. ст.	76 ± 9,7	71 ± 8,6****	68 ± 9,1****
ИВ САД, %.	36,4 (4;83)	6,9 (2;44)***	6,25 (0;29)****
ИВ ДАД, %.	47 (33,3;93)	20 (2,2;52)****	11,7 (0;39,7)****

Окончание табл. 1

1	2	3	4
ПАД, мм рт. ст.	44 ± 7,3	48 ± 8,6	47 ± 7,9
АД _{ср} , мм рт. ст.	94 ± 12,0	87,0 ± 9,5****	85,9 ± 8,9**
ЧСС, в 1 мин	63,9 (57;68)	56,3 ± 6,3***	56,4 ± 7,8*
ИДП	79 (70;87)	67,1 ± 10,5	67,2 ± 13,7

Примечание. Указаны достоверные различия: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ по сравнению с исходными значениями.

По результатам СМАД на 24-й неделе девяти пациентам, принимавшим метопролола тартрат, требовалось двукратное назначение препарата для обеспечения 24-часового антигипертензивного действия.

После коррекции дозы по данным СМАД на 32-й неделе в целом по группе получены следующие результаты: средние показатели САД и ДАД имели достоверную динамику за день соответственно на 8,3 и 8,2 %; ночь – 8,2 и 8,4 %, которая сохранялась через 96 недель исследования (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне лечения метопрололом тартратом

Показатель	Неделя 0	На фоне лечения.	
		Неделя 24–32	Неделя 96
День			
САД, мм рт. ст.	138,5 ± 10,1	127,1 ± 7,4****	128 ± 10,1***
ДАД, мм рт. ст.	89,4 ± 6,6	82,1 ± 4,3***	81,8 ± 7,1***
ИВ САД, %.	106,9 ± 9,4	100,1 ± 8,3*	97,8 ± 8,3**
ИВ ДАД, %.	53,7 ± 26,2	21,7 ± 16,3****	30,9 ± 12,0****
ПАД, мм рт. ст.	50,0 ± 7,3	47,8 ± 5,4****	46,0 ± 6,5*
АД _{ср} , мм рт. ст.	106,7 ± 9,4	101,1 ± 8,3	97,8 ± 8,3**
ЧСС, в 1 мин	79,7 ± 7,1	67,6 ± 5,6****	68,9 ± 8,1****
ИДП	111,0 ± 12,9	87,6 ± 9,6****	88,3 ± 12,1****
Ночь			
САД, мм рт. ст.	125,3 ± 13,2	115,0 ± 8,6***	118,6 ± 11,3*
ДАД, мм рт. ст.	77,8 ± 8,9	71,3 ± 7,1***	75 ± 8,2
ИВ САД, %.	96,3 ± 12,0	91,3 ± 10,4	92,7 ± 9,1
ИВ ДАД, %.	66,6 ± 5,8	62,6 ± 5,3**	61,6 ± 5,9***
ПАД, мм рт. ст.	52,9 ± 38,1	21,2 ± 24,9**	23,9 ± 24,2***
АД _{ср} , мм рт. ст.	96,3 ± 32,0	91,3 ± 6,6	92,3 ± 9,1*
ЧСС, в 1 мин	66,6 ± 13,6	62,6 ± 5,5***	61,6 ± 5,9*
ИДП	85,1 ± 13,6	75,2 ± 10,5***	73,9 ± 9,3***

Примечание. Указаны достоверные различия: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$; сравнение производили с исходными значениями (неделя 0).

Наблюдали достоверное уменьшение ИВ гипертензии САД и ДАД, соответственно за день на 25 и 32 %, ночь – 28 и 27,6 % (см. табл. 2).

Таким образом, в группах сравнения отмечали сопоставимый гипотензивный эффект с некоторым преобладанием в первой группе. Бетаксолол

снижал ЧСС в большей степени, чем метопролол, соответственно на 20 и 15 % днем и на 12 и 6 % ночью.

В обеих группах у лиц с повышенной вариабельностью САД и ДАД наблюдали нормализацию этих показателей за отдельные периоды суток, что соответствует современным требованиям к антигипертензивной терапии.

Бетаксолол достоверно уменьшал СУП АД с 4.00 до 10.00 часов в 1,3 и 2 раза соответственно по САД и ДАД после 48 недель применения. Этот показатель характеризует величину и время утреннего подъема АД. Во второй группе достоверную динамику через 48 недель имел показатель ВУП ДАД, определяющий абсолютные показатели АД. Таким образом, более эффективный контроль АД в утренние часы обеспечивал бетаксолол, что свидетельствует о продолжительности действия свыше 24 часов и имеет большое практическое значение при нерегулярном приеме препарата.

По результатам ЭхоКГ было у 28,6 % больных первой группы и у 21,2 % второй выявлена диастолическая дисфункция по типу нарушения раннего диастолического наполнения с увеличением кровотока во время предсердной систолы, сопровождающееся уменьшением отношения E/A и увеличением IVRT.

Оба препарата способствовали достоверному изменению распределения трансмитрального кровотока в пользу быстрого наполнения (Ve) и уменьшению IVRT. При этом скорость пика E уменьшалась в первой и второй группах соответственно на 32,5 и 12,2 %, IVRT уменьшалось на 20,6 и 11,4 %, скорость пика A увеличивалась на 10,0 и 4,7 %, соответственно, увеличивалось соотношение E/A.

Терапия бетаксололом привела к достоверной динамике суточных показателей ВРС. Так, показатель MeanNN увеличился на 14 %, SDNNi – на 10,7 %, ModeNN – на 23,4 %. Наибольшее влияние препарат оказал на показатель RMSSD, который возрос на 40,7 %, а pNN50 возрос на 119,5 %. При этом значение VLfP увеличилось на 12,6 %. Симпато-вагальное отношение уменьшилось на 33,7 %, преимущественно за счет увеличения активности волн высокочастотного диапазона на 43 %. Динамика остальных показателей ВРС отражала тенденцию к снижению симпатических влияний на фоне приема бетаксолола.

Терапия метопрололом привела к статистически значимой динамике большинства суточных показателей ВРС: MeanNN увеличился на 12,3 %, SDNNi – 18,6 %, ModeNN – 23,6 %. Наибольшее влияние препарат оказал на показатель RMSSD, который увеличился на 47,1 % и pNN50, соответственно, на 294,9 %.

Таким образом, оба препарата способствовали уменьшению симпатических влияний на миокард и усилению вагусного контроля сердечной деятельности с той разницей, что метопролола тартрат статистически значимо влиял на подавляющее большинство показателей ВРС, но не отмечалось стабильности показателей в течение суток, максимум эффекта приходился на циркадный интервал – вечер. Бетаксолол достоверно гармонизировал вегетативный дисбаланс по меньшему числу показателей ВРС, но его действие проявлялось на протяжении всех циркадных интервалов в течение суток.

Для оптимального выбора БАБ в конкретной ситуации необходимо учитывать не только особенности фармакодинамики, механизмы действия препаратов, возможные побочные реакции, но и экономические аспекты.

В тех случаях, когда наблюдали достижение целевых значений АД в первые четыре недели на фоне монотерапии метопрололом тартратом, среднегодовая стоимость лечения была ниже, чем при лечении бетаксололом (табл. 3).

Таблица 3

Стоимость, снижение АД, коэффициент затратной эффективности при монотерапии бетаксололом и метопрололом тартратом в 1-й и 2-й группах

Препарат	Доза, мг	Стоимость за год, руб.	Снижение ДАД, мм рт. ст.	Keff, руб./ %
Бетаксолол	15,2	3614	10,1	357,9
Метопролола тартрат	113	3335	10,8	308,8

Выводы

1. В индивидуально подобранных дозах оба препарата оказывают выраженное антигипертензивное действие у больных с АГ 1–2 степени. Бетаксолол снижает СУП АД, а при приеме метопролола уменьшается ВУП АД. Оба препарата положительно влияют на ВАР АД, снижают СИ у лиц с суточным профилем нон-диппер. Бетаксолол обладает более выраженным отрицательным хронотропным эффектом.

2. Бетаксолол и метопролол приводят к достоверному перераспределению транзитного кровотока в пользу быстрого наполнения и к уменьшению IVRT у больных с исходной диастолической дисфункцией левого желудочка и не оказывают существенного влияния на структуру диастолы у больных с исходно нормальной диастолической функцией.

3. Длительной применение селективных БАБ способствует гармонизации вагосимпатических влияний на сердце.

Список литературы

- 1 **Конради, А. О.** Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? / А. О. Конради // Артериальная гипертензия, 2003. – № 3. – С. 212–215.
- 2 **Prichard, B. N.** The additional properties of beta adrenoreceptor blocking drug. *III* / B. N. Prichard, B. Tomiison // Cardiovascul. Pharmacol. – 1986. – Vol. 8. – Suppl. 1.4. – P. S1–S15.
- 3 **Meredith, I. T.** Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias / I. T. Meredith, A. Broughton, G. Jennings // N. End. J. Med. – 1991. – № 325. – С. 618–24.
- 4 **Mann, D. L.** Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte / D. L. Mann, R. L. Kent, B. Pearson // Circulation. – 1992. – № 85. – С. 790–804.
- 5 **Schmider, R. E.** Does the renin-angiotensin-aldosterone system modify cardiac structure and function in essential hypertension? / R. E. Schmider, F. H. Messeli, G. E. Garavaglia [et al.] // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 84 (Suppl. 3A). – P. 136–139.

- 6 **Mancia, G.** The sympathetic nervous system in hypertension / G. Mancia // Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – P. 1153–1165.
- 7 **Tibblin, G.** Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease / G. Tibblin, S. Bergents, J. Bjure // Am. J. Heart J. – 1966. – № 72. – P. 165–176.
- 8 **Kjeldon, S. E.** Increased β -thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids / S. E. Kjeldon, K. Gjesdal, A. Eide [et al.] // Acta Med. Scand. – 1983. – № 213. – P. 369–373.
- 9 **Шляхто, Е. В.** Патогенез гипертонической болезни / Е. В. Шляхто // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е. И. Чазова. – М. : Медиа Медика, 2005. – С. 41–60.
- 10 **Кобалава, Ж. Д.** Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. Н. Хирманов. – М. : Реафарм, 2004. – 384 с.
- 11 **Ольбинская, Л. И.** Мониторирование артериального давления в кардиологии / Л. И. Ольбинская, А. И. Мартынов, Б. А. Хапаев. – М. : 1998. – 56 с.
- 12 **Горбунов, В. М.** Значение 24-часового мониторирования в выявлении и лечении артериальной гипертензии / В. М. Горбунов // Кардиология. – 1995. – Т. 35. – № 6. – С. 64–72.
- 13 **Шиллер, Н.** Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : 1993. – С. 347.
- 14 **Абдуллаев, Р. Я.** Современная эхокардиография / Р. Я. Абдуллаев, Ю. С. Соболев, Н. Б. Шиллер [и др.]. – Харьков : 1998. – С. 235.
- 15 **Рябыкина, Г. В.** Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца // Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М. : Медпрактика. – М., 2005. – 224 с.
- 16 **Воробьев, П. А.** Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев. – М. : Нью-диамед, 2004. – 403 с.

ОЖИРЕНИЕ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ЧЕЛОВЕКА К СТАРЕНИЮ

В статье исследуются причины ожирения в пожилом возрасте, заболевания, провоцируемые ожирением; рассмотрены признаки ожирения и различные методы профилактики и лечения этого заболевания.

Развитие ожирения у пожилого человека связывают с явлениями адаптации и с множеством других факторов, среди которых особое внимание привлекают генетические предпосылки, гиподинамия, нерациональное пищевое поведение. Повышенная масса тела существенно увеличивает риск развития заболеваний, сопутствующих нарушениям жирового обмена, в первую очередь артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, а также смертность [1].

Большинство людей набирают максимальную массу тела к 40–45 годам, но тенденция к последующему накоплению жировой ткани может сохраняться до 55–60 лет у мужчин и до 65–74 лет у женщин. Пожилых людей с избыточной массой тела в 2,0–2,5 раза больше, чем в возрасте 20–25 лет. Склонность к накоплению жира в организме пожилого человека является одним из проявлений возрастной адаптации, способствующей поддержанию энергетического обмена и постоянной температуры тела. Однако с наступлением старости масса тела снижается. Так у мужчин к 70–74 годам масса тела снижается на 25–27 % по сравнению с людьми в возрасте 55–60 лет. У женщин наблюдается та же тенденция, но в более позднем возрасте за счет потери костной ткани и мышечной массы [2].

Возрастное снижение физической активности и тонуса симпатической нервной системы приводит к замедлению метаболизма, что способствует избыточному накоплению жировой ткани у пожилых людей. Патогенезом этого процесса является дисбаланс поступления энергии с пищей и ее затрат. Развитию ожирения способствует ряд внутренних факторов: генетических, физиологических, метаболических и внешних – поведенческих, психосоциальных и др. Одним из важных является пищевое поведение. Если генотипом определяет около 25 % содержания жира в организме, то избыточное накопление жировой ткани в организме пожилого человека в наибольшей мере обусловлено дисбалансом между нарастающей с возрастом гиподинамией и избыточным поступлением энергии с пищей. При недостаточном потреблении белковых продуктов, свежих овощей и фруктов в рационе пожилых людей нередко преобладают хлебобулочные продукты, легкоусвояемые углеводы, животные жиры, что способствует прогрессированию энергетического дисбаланса. Нарушения сбалансированности питания часто сочетаются с несоблюдением режима приема пищи, обильной едой в вечерние часы, перед сном, едой в сухоматку, ночным употреблением пищи т.д. [3].

Энергетический дисбаланс усиливается при злоупотреблении алкоголем и частых стрессах с последующим перееданием как компенсаторной реакцией. Возрастное снижение энергетических затрат нередко сопровождается не уменьшением количества энергии, поступающей с пищей, а его парадоксальным увеличением.

Основные нарушения при избыточном накоплении жировой ткани происходят в жировых клетках (адипоцитах). Увеличение размеров адипоцитов (гипертрофическое ожирение) сопровождается изменением активности липолитических и протеолитических ферментов липосом, участвующих в липогенезе, липолизе и катаболизме липопротеидов адипоцитов, клеток печени, селезенки и других органов.

У очень тучных людей, кроме увеличения размеров жировых клеток, нередко встречается значительное увеличение их количества (гипертрофически-гиперпластическое ожирение). При таком варианте ожирения особенно трудно добиться снижения массы тела. В связи с этим особенно велика склонность к быстрому восстановлению жировой массы сразу же после прекращения мер, направленных на ее снижение [3].

Известно, что накоплению жира способствуют нейрогуморальные изменения, происходящие в организме пожилого человека: у пожилых мужчин снижение уровня андрогенов, у пожилых женщин – эстрогенов, а у тех и других гормона роста. Традиционные представления о роли катехоламинов и индоламинов как медиаторов чувства голода и насыщения в настоящее время уточнены и существенно расширены. Установлено, что с возрастом изменяется выработка эндогенных опиоидов, стимулирующих, в частности, аппетит, и гормонов желудочно-кишечного тракта (холецистокинин, нейротензин, бомбезин и др.), влияющих на появление чувства насыщения во время еды [2].

Играют роль и аномалии пищевого поведения лиц пожилого и старческого возраста. Так, например, булимия нередко наблюдается у больных с пресенильной и сенильной деменцией, цереброваскулярной болезнью и когнитивными нарушениями. Встречается и так называемый синдром ночного голода, включающий в себя анорексию по утрам, гиперфагию по вечерам и бессоницу ночью. Такие люди эпизодически поглощают большие количества пищи, богатой углеводами и жирами. Жиры пищи оказываются ключевым фактором патогенеза ожирения не только из-за высокой энергетической ценности жира, но и из-за меньшего по сравнению с углеводами чувства насыщения, которое дают жиры. С возрастом все большую роль начинают играть замедление и ослабление насыщения, повышение субъективного порога голода и скорости еды. Увеличивается мотивация к еде, особенно при нервно-эмоциональном напряжении, что связано с возрастным дефицитом серотонина в ЦНС. К развитию ожирения приводят сопутствующие заболевания: гипотиреоз, синдром Кушинга, опухоли вентромедиальной части гипоталамуса, а также продолжительная глюкокортикоидная терапия, применение ингибиторов МАО и фенотиазиновых транквилизаторов, посттравматический стрессовый синдром [4]. Непропорциональное росту увеличение массы тела сопровождается повышением индекса массы тела (ИМТ) и отложением жировой ткани. Наиболее легко определяемый признак ожирения окружность живота.

Превышение идеальной массы тела на 30–40 % считают легким ожирением, на 41–100 % умеренным, а более чем на 100 % – тяжелым. Представление об энергетическом статусе пациента дает расчет ИМТ отношения массы тела (в килограммах) к росту, возведенному в квадрат (в квадратных метрах).

В соответствии с классификацией ВОЗ (1997) нормальный диапазон колебаний ИМТ составляет 18,5–24,9 кг/м². ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м² означает предожирение, а ИМТ 30,0 кг/м² – ожирение 1 степени; ИМТ 30,0–34,9 кг/м² соответствует 2 степени избыточной массы тела; ИМТ 40,0 кг/м² и более – 3 сте-

пени избыточной массы тела. Доказано [5], что у мужчин величина ИМТ растет до 70 лет, минимальная летальность среди женщин пожилого и старческого возраста отмечается при ИМТ $31,7 \text{ кг/м}^2$, среди мужчин того же возраста – $28,8 \text{ кг/м}^2$. Значения ИМТ линейно связаны с уровнем систолического артериального давления, уровнем глюкозы натощак, общего холестерина, бета-липопротеидов [6]. По мере увеличения ИМТ нарушается толерантность к глюкозе, развиваются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Увеличивается риск возникновения сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, гипер- и дислипидемий, что приводит к развитию метаболического синдрома.

Ассоциированные с ожирением состояния представляют собой факторы риска атеросклероза [7] и приводят к развитию ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, хронической цереброваскулярной болезни, хронической сердечной недостаточности, тромбозу сосудов. Если у лиц пожилого возраста с выраженным ожирением возникновение ИБС, артериальной гипертензии, остеоартроза коленных суставов и гиперурикемии риск удваивается, то в отношении сахарного диабета 2 типа, дыхательной недостаточности и остановки дыхания во время ночного сна он утраивается. Кроме ИМТ, имеет значение в распределение жировой клетчатки, о котором можно судить по отношению окружности талии к окружности бедер (индекс талия/бедра – ОТ/ОБ). Индекс ОТ/ОБ более 0,95 у мужчин и более 0,85 у женщин из-за преимущественного скопления жировой клетчатки в области живота свойственен центральному (абдоминально-висцеральному), или мужскому (андроидному), типу ожирения. Индекс ОТ/ОБ менее 0,95 у мужчин и менее 0,85 у женщин из-за преимущественного скопления жировой клетчатки в области ягодиц и бедер и отражает бедренно-ягодичное, или женское (гинеоидное), ожирение. Особенно неблагоприятен центральный (абдоминально-висцеральный) тип ожирения. Даже при относительно небольшой избыточной массе тела давление жировых масс брюшной полости на диафрагму в совокупности с давлением жировых масс грудной клетки на легкие и сердце существенно ухудшает газообмен и ведет к гипоксии, появляется одышка, сердцебиение, сонливость. Возможна угроза для жизни из-за ночной асфиксии, сердечных аритмий и острой коронарной недостаточности. По данным [8], самая высокая смертность, особенно от коронарных заболеваний, отмечалась в группе лиц с наибольшим значением отношения ОТ/ОБ.

Имеется связь между резко выраженным абдоминально-висцеральным типом ожирения и преждевременной смертью от ИБС, церебральных осложнений, артериальной гипертензии, сахарного диабета и тромбоэмболии легочной артерии. Уже при небольшом или умеренном абдоминальном ожирении повышается заболеваемость панкреатитом, грыжами брюшной стенки, подагрой и другими обменно-дистрофическими заболеваниями. Связанное с ожирением прогрессирование остеопороза тел позвонков и артроза коленных, голеностопных и плюсневых суставов сопровождается двукратным повышением риска инвалидности. Лимфовенозная недостаточность сопровождается отеками голеней, стоп и голеностопных суставов. У малоподвижных пациентов, вынужденных большую часть времени проводить в постели, нередко возникают опрелости, мацерации, вторичные дерматиты утолщенных складок кожи, а также трудно заживающие пролежни [1].

Кроме того, у лиц пожилого возраста с ожирением увеличивается вероятность рака толстой кишки, мочевого пузыря, рака молочной железы, яичников, эндометрия и шейки матки у женщин и рака предстательной железы у мужчин.

У пожилых женщин даже с умеренным ожирением риск возникновения рака матки в десять раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Каждый килограмм избыточной массы тела уменьшает продолжительность жизни на 2 %, а выраженное ожирение укорачивает жизнь в среднем на 6–9 лет, что происходит из-за прогрессирования заболеваний, укорачивающих жизнь.

У пожилых людей, которые смогли стабильно снизить массу тела, каждый сброшенный килограмм увеличивает ожидаемую продолжительность жизни на 3–4 мес. Ожирение значительно снижает качество жизни человека, приводит к низкой самооценке, нарушениям двигательной активности, уменьшению общения, усугубляет одиночество и депрессию. Способствует развитию инвалидности из-за прогрессирования ассоциированных с ожирением заболеваний.

Поскольку основными причинами избыточного накопления жира у пожилых людей являются переедание и недостаток физической активности, коррекция нарушений жирового обмена состоит в уменьшении количества энергии, поступающей с пищей, и увеличении ее расходования. Такая стратегия направлена на создание энергетического дефицита в организме стареющего человека. Интегрированный подход к снижению массы тела включает в себя гипокалорийную диету, максимально продолжительное поддержание физической активности, изменение образа жизни, пищевого поведения и фармакотерапию [1, 3, 9]. Гипокалорийные диеты ограничивают поступление энергии с пищей до 1500–1200 ккал/сут. для мужчин и 1200–1000 ккал/сут. для женщин. Это достигается уменьшением не столько количества пищи, сколько количества животных жиров и простых углеводов при включении в рацион сложных углеводов, содержащихся в овощах, фруктах, продуктах из цельного зерна.

Так, например, П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко [10] рекомендуют следующий состав гипокалорийной диеты на 1200 ккал/сут. с приемом пищи пять раз в сутки:

- 450 мл обезжиренного молока;
- 15 г растительного масла или маргарина;
- 100 г мяса, рыбы или 50 г обезжиренного сыра;
- 175 г фасоли или других овощей;
- 600 г хлеба из муки грубого помола;
- 50 г картофеля;
- 100–150 г обезжиренного творога, кефира или ряженки;
- салаты из овощей и фруктов без ограничений;
- томатный сок и низкокалорийные напитки;
- негазированная вода;
- два яйца в неделю.

Гипокалорийное питание считается рациональным, если пожилой человек ограничивает или исключает белый хлеб, допускаются низкокалорийные молочные напитки, исключается алкоголь и сладости. Однако эффект диетотерапии чаще всего оказывается краткосрочным, поскольку большинство пожилых людей с трудом соблюдают гипокалорийную диету.

У тучных пожилых с сахарным диабетом или с склонностью к гипергликемии целесообразны гипокалорийные диеты с использованием заменителей сахара, рекомендуется еженедельное проведение разгрузочных дней (кефирные, творожные, молочные, яблочные, арбузные и т.д.) Полное голодание

в течение 1–2 недели с употреблением лишь щелочных минеральных вод, что используется для коррекции массы тела в молодом и среднем возрасте, нельзя признать эффективным у пожилых.

Обеспечить пожилому человеку комфорт при соблюдении гипокалорийной диеты, в частности, путем снижения аппетита и эффективности опорожнения кишечника помогает фитотерапия. Различные пищевые добавки содержат волокна морских водорослей, трав, ягод или фруктов, незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, минеральные вещества и витамины, предназначенные для активизации перистальтики кишечника и коррекции метаболических нарушений [11].

Все большее место в программах лечения ожирения занимает увеличение физической активности. Дозированные физические нагрузки благотворно влияют на широкий спектр физиологических функций организма стареющего человека. В частности, регулярные физические нагрузки позволяют предотвращать компенсаторное снижение базального уровня метаболизма при ограничении количества энергии, поступающей с пищей.

Так, например, ходьба на расстояние 1,5 км сжигает не менее 100 ккал; ходьба по 3–5 км три–четыре раза в неделю реально способствует постепенному снижению избыточной массы тела. Программу повышения физической активности пожилого человека с избыточной массой тела сочетают с потреблением жидкости не менее 1,5 л/сут. Изменение образа жизни, приводящее к рациональному пищевому поведению и повышению физической активности, остается важным фактором успешного долговременного снижения повышенной массы тела.

Пожилему человеку рекомендуется осуществлять непрерывный самоконтроль [12], регистрируя изменения объективных показателей (динамику массы тела, калорийность пищи, ежедневно пройденное расстояние и др.), оценивать достигнутые изменения, устанавливать разумные и достижимые цели. Заручившись поддержкой семьи, человек поддерживает режим, имеющий отношение к программе долговременного снижения массы тела.

Медикаментозная терапия ожирения включает различные группы анорексических и гиполипидемических препаратов. Из анорексических средств наиболее изучены фентермин, фенилпропаноламин и др., серотонинэргические препараты (фенфлурамин, дексфенфлурамин и др.), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин и др.), комбинация эфедрина, кофеина и аспирина, ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат), ингибиторы обратного захвата серотина и норадреналина (сIBUTрамин), а также их комбинации [13]. Применение медикаментозных препаратов для снижения избыточной массы тела у пожилых ограничено не только частотой и выраженностью побочных реакций, но и кратковременностью эффекта. Кроме того, бесконтрольный прием аноретиков пожилыми людьми может привести к хроническому недоеданию, постепенно и незаметно развивающейся белково-энергетической недостаточности.

Планируя профилактические мероприятия, связанные с похуданием, можно надеяться лишь на незначительный результат. Следует стремиться к тому, чтобы пациент похудел хотя бы на 5 % исходной массы тела. Такое уменьшение массы тела уже сопровождается улучшением липидного спектра сыворотки крови, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением гликемии и концентрации инсулина в плазме крови у больных сахар-

ным диабетом 2 типа, снижением АД у больных артериальной гипертензией, повышением самооценки и появлением положительных эмоций.

Основная проблема состоит в том, что уменьшение массы тела с помощью гипокалорийной диеты и повышения физических нагрузок оказывается кратковременным. 75 % пациентов уже в течение одного года вновь прибавляют массу тела, нередко с превышением ее исходных значений. Поэтому для более выраженного результата рекомендуют применения селективного ингибитора желудочно-кишечных липаз орлистата (ксеникала) [14]. Препарат требует длительного применения в течение двух–трех лет наряду с гипокалорийной диетой и физической нагрузкой.

Препаратом нового класса соединений, используемых в последнее время для эффективного снижения массы тела и длительного поддержания достигнутого эффекта, является сибутрамин (меридиа) [4, 15–17]. Он тормозит обратный захват нейромедиаторов – серотонина и норадреналина, воздействуя на обе стороны баланса энергии в организме. Препарат усиливает чувство насыщения, что приводит к уменьшению потребления пищи, способствует выработке правильных привычек питания и, кроме того, увеличивает расход энергии организмом. Наибольшее снижение массы тела происходит в течение первых трех месяцев, даже без соблюдения диеты.

Хирургические методы лечения (удаление подкожно-жировой клетчатки, отсасывание жировых отложений, уменьшение объема желудка) чаще всего не дают ожидаемого стабильного эффекта, в связи с этим не показаны пожилым людям. При легком и умеренном ожирении, которое встречается часто, безопасны и оправданны методы изменения образа жизни и обучение человека правильному пищевому поведению, расширение физической активности [11, 12].

Работа выполнена при финансовой поддержке компании «Сахалинская Энергия».

Список литературы

- 1 **Бубнова, М.** Ожирение в практике врача / М. Бубнова // *Врач.* – М., – 2005. – № 3. – С. 39–43.
- 2 **Лазебник, Л. Б.** Возрастные изменения пищеварительной системы / Л. Б. Лазебник // *Клиническая геронтология.* – 2006. – № 1. – С. 3–8.
- 3 **Хорошнина, Л. П.** Особенности питания людей старших возрастных групп / Л. П. Хорошнина // *Клиническая геронтология.* – 2000. – № 3–4. – С. 58–61.
- 4 **Старостина, Е.** Ожирение как психосоматическое заболевание / Е. Старостина // *Врач.* – 2005. – № 9. – С. 9–13.
- 5 Lamon-Fara S., Wilson P. W. F., Schefer E. J. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 1996. – № 16. – P. 1509–1515.
- 6 **Allison, D. B.** // *Intern. J. Obesity.* – 1997. – Vol. 21. – № 6. – P. 424–432.
- 7 **Оганов, Р.** Образ жизни и атеросклероз / Р. Оганов, М. Бубнова // *Врач.* – 2006. – № 3. – С. 3–7.
- 8 **Lissner L., Bengtsson C., Larsson B.** [et. al.] // *Obesity in Europe sp: proceedings of the first European Congress on Obesity.* – London : Librey, 1989. – P. 55–60.
- 9 **Медведева, И.** Современные принципы алиментарной коррекции ожирения / И. Медведева, Т. Пугачева // *Врач.* – 2004. – № 9. – С. 67–69.
- 10 **Григорьев, Н. Я.** Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии / Н. Я. Григорьев, Э. Н. Яковенко // *Практикующий врач сегодня.* – М., 2003. – 112 с.

- 11 **Полубояринова, И.** Семь шагов к снижению массы тела (школа для больных с ожирением) / И. Полубояринова, Т. Романцова, О. Роик [и др.] // Врач. – 2004. – № 3. – С. 57–60.
- 12 **Ворошилова, И. И.** Роль санитарно-гигиенического просвещения и обучения в реабилитации пожилых людей / И. И. Ворошилова // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1. – С. 101–103.
- 13 **Тхостова, Э. Б.** Двухлетнее контролируемое рандомизированное исследование сибутрамина (меридиа) – длительное поддержание эффекта снижения массы тела / Э. Б. Тхостова // Вестник РГМУ. Качественная клиническая практика. – 2001. – № 6. – С. 7–15.
- 14 **Моисеев, С. В.** Орлистат (ксеникал) в лечении ожирения / С. В. Моисеев // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 10 (2). – С. 80–84.
- 15 **Бутрова, С. А.** Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России / С. А. Бутрова // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 10 (2). – С. 55–58.
- 16 **James, W.** Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance / W. James, A. Astrup, N. Finer [et al.] // Lancet. – 2000. – № 356 (9248). – P. 2119–2125.
- 17 **Serrono-Rios, M.** Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy / M. Serrono-Rios [et al.] // Diabet. Med. – 2002. – P. 119–124.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХЕЛИКОБАКТЕРЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. Применение озонотерапии в сочетании с общепринятыми медикаментозными методами лечения приводит к повышению эффективности лечения по ряду показателей.

Заболевания органов гастродуоденальной зоны является важной проблемой гастроэнтерологии в связи с широким их распространением, высоким показателем обращаемости, госпитализации и потерей трудоспособности.

Открытие в 1983 г. австралийскими учеными В. Marshall и J. Warren микроорганизма *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* (HP) дало мощный толчок к изучению проблем этиологии, патогенеза и лечения заболеваний гастродуоденальной зоны. Учитывая важную роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе хронического гастродуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, данные заболевания объединяют под обобщающим названием «хеликобактерзависимые заболевания» (ХЗЗ) [1].

Проблема хеликобактерзависимых заболеваний во всем мире и в нашей стране является актуальной как в теоретическом, так и практическом отношении. Несмотря на большое число отечественных и зарубежных публикаций, посвященных данной проблеме, многие принципиальные вопросы патогенеза этих страданий остаются нераскрытыми, а терапия – неэффективной.

Различные побочные эффекты и осложнения, аллергические реакции, дисбактериозы, вызываемые медикаментозной терапией, а также недостаточная ее эффективность побудили к изучению новых методов лечения, в том числе и немедикаментозных, каким является озонотерапия (ОТ) [2, 3].

Анализируя терапевтические эффекты при лечебном применении озона: выраженное антимикробное, противовирусное и фунгицидное действие; значительное иммуномодулирующее воздействие; улучшение микроциркуляторных процессов; оптимизацию перекисного окисления липидов, в результате чего стимулируется антиоксидантная защита; стимуляцию репаративных процессов, – можно предположить, что ОТ должна воздействовать как на этиологические, так и на патогенетические звенья развития хронического гастрита, хронического дуоденита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4–8].

Нами проведено лечение 299 больных с хеликобактерзависимыми заболеваниями: хроническим гастритом (ХГ), язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). Все больные лечились в стационарных условиях, получали диетическое питание, обеспечивался режим физического и психологического покоя. Пациенты были разделены на группы, в зависимости от получаемого лечения.

Базисная терапия

В лечении пациентов данной группы не использовались препараты, обладающие антихеликобактерным действием. В лечении применялись антацидные препараты (алмагель, маалокс, фосфалюгель), антисекреторные препараты

(гастроцепин), но-шпа. Применялись репаранты (метилурацил, солкосерил, облепиховое масло, экстракт алоэ), цитопротективные средства (сукральфат).

Препараты коллоидного висмута (ПКВ)

ПКВ как монотерапия применены в лечении 30 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Пациенты принимали ПКВ в течение четырех недель.

Препараты коллоидного висмута + метронидазол

В лечении 30 пациентов (15 человек с ХГ и 15 человек с ЯБДПК) применена комбинация ПКВ и метронидазола.

Метронидазол назначали по 250 мг четыре раза в сутки. ПКВ назначались по выше описанной схеме.

Озонотерапия как монотерапия

ОТ как монотерапия применялась в лечении 38 пациентов (11 больных с ХГ, 12 пациентов с ЯБЖ и 15 пациентов с ЯБДПК). ОТ назначалась в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора (ОФР).

Озонотерапия + препараты коллоидного висмута

ОТ в комплексе с ПКВ применена в лечении 66 пациентов (11 больных ХГ и 55 больных с ЯБДПК).

ПКВ назначались по обычной схеме в течение трех–четырёх недель.

Озонотерапия + препараты коллоидного висмута + метронидазол

Лечение 40 пациентов (25 больных с ХГ и 15 больных с ЯБЖ) осуществлялась ОТ в виде внутривенного введения ОФР в комбинации с ПКВ и метронидазолом также в обычных концентрациях. ПКВ и метронидазол назначались три–четыре недели (в зависимости от нозологической единицы, при которой назначается терапия).

В табл. 1 приведено распределение больных по примененному методу терапии.

Таблица 1

Распределение больных по примененному методу терапии

Метод терапии	ХГ	ЯБЖ	ЯБДПК	Всего
Базисная терапия	11	12	72	95
Препараты коллоидного висмута			30	30
ПКВ + метронидазол	15		15	30
Озонотерапия	11	12	15	38
ОТ + ПКВ	11		55	66
ОТ + ПКВ + метронидазол	25	15		40
ИТОГО	73	39	187	299

Таким образом, из 299 больных с хеликобактерзависимыми заболеваниями 95 получали лечение без антихеликобактерных препаратов, эти пациенты составили группу сравнения.

Результаты лечения хеликобактерзависимых заболеваний

Результаты проводимого лечения мы оценивали, используя следующие показатели:

1. Клиническая ремиссия заболевания (дни) – сроки исчезновения у больных жалоб, имеющих при поступлении. Подсчитывались средние сроки исчезновения жалоб болевого и диспепсического характера.
2. Эндоскопическая ремиссия заболевания (дни) – сроки исчезновения признаков сопутствующего гастродуоденита. При ЯБ эндоскопическая ремиссия и сроки рубцевания язвенного дефекта зачастую не совпадали.
3. Рубцевание язв в течение четырех недель (для ЯБ).
4. Эрадикация *Helicobacter pylori* со слизистой оболочки через шесть недель после окончания терапии.

1 Базисная терапия

В табл. 2 представлены результаты лечения больных данной группы.

Таблица 2

Результаты терапии с применением базисных препаратов

Результаты терапии	ХГ ($n = 11$)	ЯБЖ ($n = 12$)	ЯБДПК ($n = 72$)	Всего ($n = 95$)
Клиническая ремиссия:				
– болевой синдром;	$8,1 \pm 1,7$	$8,9 \pm 1,1$	$10,1 \pm 1,0$	$9,0 \pm 1,2$
– диспепсический синдром	$8,3 \pm 0,9$	$8,9 \pm 1,2$	$11,1 \pm 1,4$	$9,4 \pm 1,2$
Рубцевания язвы (в течение четырех недель)		7 (58,3 %)	49 (68,1 %)	54 (62,3 %)
Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)	4 (36,3 %)	3 (25 %)	17 (23,6 %)	24 (25,3 %)
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	3 (27,2 %)	3 (25 %)	16 (22,2 %)	22 (23,1 %)

Клиническая ремиссия ХЗЗ при лечении базисными препаратами наступала в среднем по болевому синдрому на $9,2 \pm 1,2$ сут., по диспепсическому синдрому – на $9,4 \pm 1,2$ сут.

Язва рубцевалась у 54 больных (64,3 %), из них у семи больных ЯБЖ (58,3 %) и 47 больных ЯБДПК (65,2 %).

Эндоскопическая ремиссия в те же сроки наступила у 24 человек (64,3 %).

После проведенного лечения эрадикация *Helicobacter pylori* наступила у 22 больных (23,1 %).

2 Препараты коллоидного висмута

Монотерапия ПКВ проводилась 30 больным ЯБДПК.

15 человек получали терапию бисмофальком. Другие 15 больных получали денол. В остром периоде больным назначалась вспомогательная терапия.

Достоверных различий в терапевтическом действии денола и бисмофалька мы не обнаружили.

В табл. 3 представлены результаты применения в терапии больных ЯБДПК ПКВ.

Таблица 3

Результаты терапии ПКВ

Результаты терапии	ЯБДПК (n = 30)		
	Денол (n = 15)	Бисмофальк (n = 15)	Всего (n = 30)
Клиническая ремиссия:			
– болевой синдром;	8,7 ± 1,4	8,6 ± 1,3	8,6 ± 1,3
– диспепсический синдром	8,9 ± 0,9	8,9 ± 1,3	8,9 ± 1,1
Рубцевание язвы (в течение четырех недель)	12 (80 %)	13 (86,6 %)	25 (83,3 %)
Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)	5 (33,3 %)	6 (40 %)	11 (36,6 %)
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	5 (33,3 %)	5 (33,3 %)	10 (33,3 %)

Болевой синдром при терапии ПКВ купировался в среднем $8,6 \pm 1,3$ сут., диспепсический – на $8,9 \pm 1,1$ сут.

Язва в течение четырех недель зарубцевалась у 25 больных (83,3 %). Однако в тот же период только у 11 больных (36,6 %) отмечались признаки стихания сопутствующего гастродуоденита (эндоскопическая ремиссия). У остальных больных сохранялась гиперемия от слизистой оболочки желудка и ДПК.

До лечения все больные имели *Helicobacter pylori* на слизистой оболочке желудка. Контрольное исследование проводилось через шесть недель после окончания лечения. Эрадикация после лечения наступила только у десяти пациентов, что составило 33,3 %. У остальных больных отмечалась разная степень обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*.

3 ПКВ + метронидазол

30 пациентам (15 больных ХГ и 15 больным ЯБДПК) мы проводили терапию, которая заключалась в назначении комбинации денола и метронидазола в течение четырех недель. В табл. 4 представлены результаты лечения по данной схеме. Купирование болевого синдрома наступало на $8,9 \pm 1,1$ сут., диспепсического – на $9,7 \pm 1,3$ сут.

Язвенный дефект в течение четырех недель рубцевался у 13 больных ЯБДПК, что составило 86,6 %. В то же время эндоскопическая ремиссия наступала только 43,3 % больных.

Таблица 4

Результаты терапии ПКВ + метронидазолом

Результат терапии	ХГ (n = 15)	ЯБДПК (n = 15)	Всего (n = 30)
Клиническая ремиссия:			
– болевой синдром;	7,4 ± 1,2	10 ± 1,0	8,9 ± 1,1
– диспепсический синдром	8,4 ± 1,4	11 ± 1,1	9,7 ± 1,3
Рубцевание язвы (в течение четырех недель)		13 (86,6 %)	13 (86,6 %)
Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)	7 (46,6 %)	6 (40 %)	13 (43,3 %)
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	7 (46,6 %)	7 (46,6 %)	14 (46,6 %)

Через шесть недель после проведенного лечения комбинированная терапия денолом и метронидазолом привела к эрадикации *Helicobacter pylori* у 14 пациентов (46,6 %).

4 Озонотерапия как монотерапия

Терапия 38 больных ХЗЗ (ХГ – 11 пациентов, ЯБЖ – 12, ЯБДПК – 15) заключалась в назначении только ОТ (внутривенное введение ОФР три раза на курс лечения). В табл. 5 представлены результаты терапии.

Таблица 5

Результаты монотерапии озоном

Результаты терапии	ХГ (<i>n</i> = 11)	ЯБЖ (<i>n</i> = 12)	ЯБДПК (<i>n</i> = 15)	Всего (<i>n</i> = 38)
Клиническая ремиссия:				
– болевой синдром;	7,3 ± 1,5	9,2 ± 1,1	9,4 ± 1,0	8,6 ± 1,2
– диспепсический синдром	8,2 ± 1,1	9,1 ± 1,1	9,0 ± 1,1	8,8 ± 1,1
Рубцевания язвы (в течение четырех недель)		9 (75 %)	11 (73,3 %)	20 (74,1 %)
Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)	6 (54,5 %)	7 (58,3 %)	8 (53,3 %)	21 (55,2 %)
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	3 (27,2 %)	3 (25 %)	4 (26,6 %)	10 (26,3 %)

При данном виде терапии клиническая ремиссия у наших больных наступала на $8,6 \pm 1,2$ сут. – болевой синдром и на $8,8 \pm 1,1$ сут. – диспепсические расстройства.

Язвенный дефект рубцевался в среднем у 74,1 % больных (при ЯБЖ у девяти больных (75 %), при ЯБДПК – у 11 (73,3 %)).

Наблюдая течение заболевания при проведении ОТ, мы отметили, что при данном виде лечения наблюдается более ранний регресс сопутствующего гастродуоденита (эндоскопическая ремиссия). Она наступала в среднем у 55,2 % больных: ХГ у шести больных (54,5 %), ЯБЖ у семи (58,3 %), ЯБДПК у восьми (55,2 %).

Однако антихеликобактерное действие ОТ менее выражено. Эрадикация наступила у десяти человек (26,3 %).

Все больные перенесли терапию удовлетворительно.

5 Озонотерапия и ПКВ

Терапия ХЗЗ у 66 человек (11 больных ХГ и 55 ЯБДПК) заключалась в назначении ОТ (внутривенное капельное введение ОФР (200 мл) три раза в начале курса лечения).

В табл. 6 приведены результаты лечения.

Клиническая ремиссия наступала у больных в среднем по болевому синдрому на $6,1 \pm 1,1$ сут., по диспепсическому синдрому – на $6,2 \pm 1,3$ сут.

Язвенный дефект рубцевался у всех больных в течение четырех недель.

У большинства больных (93,9 %) в те же сроки наступала эндоскопическая ремиссия (у десяти больных ХГ (90,9 %) и 52 больных ЯБДПК (94,5 %)).

Эрадикация *Helicobacter pylori* наступила у 36 больных (54,6 %).

Таблица 6

Результаты использования озонотерапии (ОФР) и ПКВ

Результаты терапии	ХГ (n = 11)	ЯБДПК (n = 55)	Всего (n = 66)
Клиническая ремиссия:			
– болевой синдром;	6,3 ± 1,1	5,9 ± 1,1	6,1 ± 1,1
– диспепсический синдром	6,4 ± 1,2	6,1 ± 1,4	6,2 ± 1,3
Рубцевания язвы (в течение четырех недель)		55 (100 %)	55 (100 %)
Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)	10 (90,9 %)	52 (94,5 %)	62 (93,9 %)
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	6 (54,5 %)	30 (54,5 %)	36 (54,6 %)

6 ОТ + ПКВ + метронидазол

40 человек (25 больных ХГ и 15 больных ЯБЖ) получали терапию, которая заключалась в назначении ОТ, ПКВ и метронидазола.

В табл. 7 приведены результаты терапии.

Таблица 7

Результаты применения комбинации ОТ + ПКВ + метронидазол

Результаты терапии	ХГ (n = 25)	ЯБЖ (n = 15)	Всего (n = 40)
Клиническая ремиссия:			
– болевой синдром;	4,3 ± 1,2	5,5 ± 1,1	4,9 ± 1,1
– диспепсический синдром	4,4 ± 1,9	5,6 ± 1,4	5,0 ± 1,7
Рубцевание язвы (в течение четырех недель)		15(100 %)	15(100 %)
Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)	12 (48 %)	7 (46,6 %)	19 (47,5 %)
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	21 (84 %)	13 (86,6 %)	34 (85 %)

Клиническая ремиссия у данной группы больных наступала в среднем по болевому синдрому на 4,9 ± 1,1 сут., по диспепсическому – на 5,0 ± 1,7 сут.

Рубцевание язвенного дефекта наступило у всех больных в течение четырех недель.

В то же время по сравнению с предыдущей изучаемой группой (ОТ + ПКВ) уменьшилось количество больных, у которых сроки рубцевания язвы совпадали со сроком скопической ремиссии. Только у 19 больных данной группы (47,5 %) в течение четырех недель наблюдалось стихание имеющегося до лечения гастродуоденита.

Эрадикация *Helicobacter pylori* через шесть недель после терапии наступила у двух больных (85 %).

Сравнение результатов разных видов терапии

С целью уточнения результатов терапии было решено сравнить результаты лечения с использованием ОТ и без нее.

В табл. 8 представлены результаты сравнения лечения ХГ разными методами терапии.

Таблица 8

Сравнение результатов лечения ХГ с использованием ОТ и без ОТ

Терапия	Болевой синдром		Диспепсический синдром (в течение четырех недель)		Эндоскопическая ремиссия (в течение четырех недель)		Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> (через шесть недель после лечения)	
	без ОТ	с ОТ	без ОТ	с ОТ	без ОТ	с ОТ	без ОТ	с ОТ
Базисная терапия	8,9 ± 1,7	7,3 ± 1,5	8,3 ± 0,9	8,2 ± 1,1	4 (36,3 %)	6 (54,5 %)	3 (27,2 %)	3 (27,2 %)
ПКВ + метронидазол	7,4 ± 1,2	4,3 ± 1,2	8,4 ± 1,4	4,4 ± 1,9	7 (46,6 %)	12 (48 %)	7 (46,6 %)	21 (84 %)

Сравнивая терапию базисными препаратами, мы не обнаружили различий по купированию болевого и диспепсического синдромов.

Эндоскопическая ремиссия наступала у значительно большего процента больных при применении ОТ – 54,5 и 36,3 % соответственно.

Результаты эрадикации идентичны в обеих группах.

Сравнивая терапию ПКВ в комбинации с метронидазолом, можно отметить, что добавление к лечению ОТ снижало сроки наступления клинической ремиссии. Эндоскопическая ремиссия наступала в те же сроки. Однако существенно увеличивалась антихеликобактерная эффективность терапии – 46,6 % без ОТ и 84 % с ОТ.

Таким образом, мы видим преимущество лечения ХГ с использованием ОТ по сравнению с терапией без использования ОТ.

Выводы

1. Применение озонотерапии оказывает положительное влияние на течение хеликобактерзависимых заболеваний.
2. Озонотерапия увеличивает антихеликобактерную эффективность проводимой терапии.
3. Добавление озонотерапии к медикаментозному лечению приводит к более быстрому наступлению ремиссии заболевания.
4. Как следствие более раннего наступления ремиссии сокращается количество койко-дней, проведенных пациентом в больнице, т.е. сокращаются затраты на лечение.

Список литературы

1. Григорьев, П. Я. Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислотозависимых и хеликобактерзависимых заболеваний: методические указания МЗ РФ / П. Я. Григорьев, Ф. И. Комаров [и др.]. – М., 1997. – 31 с.
2. Акулов, М. С. Использование озонированных кристаллоидов у больных при интенсивной терапии / М. С. Акулов, Т. В. Плеханов, В. В. Евстифеев // Сб. тез. докл. I Всероссийской научно-практической конференции озонотерапевтов: «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 1992. – С. 50–51.
3. Беркос, О. В. Желудочная слизь: регуляция, образование, выделение / О. В. Беркос // Физиология пищеварения. – Л.: Медицина, 1974. – С. 212–227.
4. Алексеева, Л. М. Влияние озона на некоторые биохимические системы организма крыс / Л. М. Алексеева, А. А. Родникова, В. Я. Зайцев [и др.] // Сб. тез.

- докл. I Всероссийской научно-практической конференции озонотерапевтов «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 1992. – С. 19–20.
5. **Андросов, С. В.** Лечение больных хроническим гастритом и язвенной болезнью методом озонотерапии / С. В. Андросов, Н. И. Николаев, Б. В. Саранцев [и др.] // Сб. тез. докл. II Всероссийской научно-практической конференции озонотерапевтов «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 1995. – С. 76–77.
 6. **Белокуров, Ю. Н.** Озонотерапия гнойных ран / Ю. Н. Белокуров, В. М. Молодкин // Сб. тез. докл. II Всероссийской научно-практической конференции озонотерапевтов «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 1995. – С. 29–30.
 7. **Булынин, В. И.** Применение озонотерапии в комплексном лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / В. И. Булынин, В. В. Арясов, А. В. Мартемьянов [и др.] // Сб. тез. докл. II Всероссийской научно-практической конференции озонотерапевтов «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 1995. – С. 42–43.
 8. **Васина, Т. А.** Результаты применения озонированных растворов в клинике / Т. А. Васина, И. В. Сидорова, В. А. Зайцев // Сб. тез. докл. I Всероссийской научно-практической конференции озонотерапевтов «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 1995. – С. 54–55.

ВСЕ О СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В статье представлены этиология, патогенез, различных вариантов сосудистой недостаточности (СН), система СН, рациональная универсальная структура диагноза СН, способная отразить состояние сосудистого русла и состояние органов, а также классификации методов лечения СН некоторых органов и частей тела. Обоснована необходимость концепции СН.

Актуальность

Важность проблемы несомненна и вытекает из многих объективных причин:

1. Врачи разных профилей говорят на «разных» языках, т.е. имеют свою узкопрофильную терминологию при наличии понятной всем фундаментальной терминологии, что препятствует взаимопониманию и в конечном счете снижает результативность лечения больных.

2. Тяжесть состояния тканей пораженного органа, сосудистого русла характеризуют, используя классификации, не основывающиеся на патогенезе и клинике, не имеющие общего между собой, притом что причины заболевания являются общими.

3. Принципы построения диагноза, его структура различны в различных «узких» специальностях, а значит нужно несколько диагнозов, чтобы охарактеризовать одну болезнь, поражающую сосудистую систему нескольких органов. А ведь можно в одном диагнозе описать всю сосудистую патологию больного.

4. Отсутствие градации методов или способов лечения относительно точки их приложения на этиотропные, патогенетические и симптоматические создает возможности для подсознательной, а иногда осознанной подмены этиотропных или патогенетических методов лечения симптоматическими. Это отрицательно сказывается на результатах лечения больных с самыми грозными заболеваниями и не приводит к снижению смертности и увеличению продолжительности жизни среди населения.

Названные причины отрицательно сказываются на диагностике и результатах лечения сосудистой недостаточности (СН) любого органа или части тела. Отсюда вытекает необходимость создания концепции, т.е. фундаментальной теоретической основы для создания программы научных исследований и практического воплощения результатов этих исследований.

Предлагаемая концепция СН базируется на причинах (этиологии) и последовательности развития (патогенезе) СН, которые являются общими для любой ее локализации. Концепция основана на хорошо и давно известных фактах и выстраивает их в простом и понятном порядке, доступном для понимания как студенту, так и опытному врачу и научному работнику.

Определение

Поскольку непроходимость сосуда является причиной сосудистой недостаточности, следовательно, непроходимость сосуда и сосудистая недостаточность суть разные понятия, которые требуют определений.

Непроходимость сосуда (НС) – полное (окклюзия) или частичное (стеноз) отсутствие его внутреннего пространства, нарушающее его пропускную способность.

Нарушение функции клапанов (НФК) вен – патологическое состояние венозных клапанов, которое не обеспечивает центростремительного движения крови в венах при ортостазе.

Сосудистая недостаточность (СН) – патологическое состояние тканей органа или части тела, обусловленное гипоксией, возникшей в результате нарушения притока или оттока крови.

Острая артериальная недостаточность (ОАН) – патологическое состояние тканей органа или части тела, обусловленное гипоксией, возникшей в результате внезапного нарушения притока крови.

Острая венозная недостаточность (ОВН) – патологическое состояние тканей органа или части тела, обусловленное гипоксией, возникшей в результате внезапного нарушения оттока крови.

Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) – патологическое состояние тканей органа или части тела, обусловленное гипоксией, возникшей в результате длительного нарушения притока крови.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – патологическое состояние тканей органа или части тела, обусловленное гипоксией, возникшей в результате длительного нарушения оттока крови.

Этиология СН

Общеизвестно, что в основе перечисленной выше патологии лежит нарушение проходимости артерий и вен или нарушение функции клапанов вен (НФК), что и называется **морфологическими причинами** сосудистой недостаточности. Под морфологической причиной нужно понимать материальную структуру в сосудах, препятствующую или не обеспечивающую как центробежный, так и центростремительный кровоток. Большое количество заболеваний, в результате которых возникают морфологические причины, т.е. варианты непроходимости сосуда или нарушения функции клапанов, называются **нозологическими причинами**.

Практически единственной **морфологической причиной ОАН** является окклюзия артерии как в результате эмболии, так и в результате тромбоза. Тромботического стеноза артерии в практике врачам не приходится наблюдать, т.к. период пристеночного тромба короткий и возникает он на этапе, предшествующем госпитализации больного, т.е. о нем мы можем только догадываться.

Нозологическими причинами ОАН являются чаще всего тромбоз и эмболия, но встречается и экстравазальное (травматическое) сдавление артерий.

Нозологическими причинами хронической артериальной недостаточности конечностей являются четыре группы заболеваний. **Первая группа** – заболевания, связанные с нарушением обмена веществ. Наиболее часто встречающимся является атеросклероз (Ас), который возникает как следствие нарушения обмена белков и жиров. В эту же группу входит сахарный диабет (СД) как следствие нарушения обмена углеводов. **Вторая большая группа** – хронические неспецифические воспалительные заболевания артерий. В эту группу входят все артерииты. Их принято делить соответственно размеру преимущественно пораженных артерий:

- 1) неспецифический аортоартериит (поражает аорту и крупные ее ветви);
- 2) облитерирующий тромбангиит (поражает средние и мелкие артерии);

3) васкулиты (воспаление мелких артерий, капилляров, венул).

Третья группа состоит из двух нозологических форм – синдром Рейно и болезнь Рейно. Отличие синдрома от болезни в том, что причина синдрома известна (например, артериит или СКВ), в то время как болезнь Рейно не имеет установленной причины. **Четвертая группа** – болезни, вызывающие экстравазальные сдавления артерий (синдром позвоночной артерии, передней лестничной мышцы, выхода из грудной клетки и т.д.) (табл. 1).

Таблица 1

Классификация болезней, вызывающих непроходимость артерий

Нарушения обмена веществ	Хронические неспецифические воспалительные заболевания артерий	Нарушения иннервации артерий	Экстравазальные сдавления артерий
1. Атеросклероз. 2. Сахарный диабет	1. Неспецифический аортоартериит. 2. Облитерирующий тромбангиит. 3. Васкулит	1. Болезнь Рейно. 2. Синдром Рейно	1. Синдром позвоночной артерии. 2. Синдром выхода из грудной клетки. 3. Синдром передней лестничной мышцы

Перечисленные группы заболеваний не вызывают сомнений, когда речь идет об ишемии головного мозга и конечностей. Но ведь и причиной непроходимости коронарных артерий являются те же группы болезней! Про атеросклероз и СД можно не говорить. Но также всем известны коронариты, стенокардия Принцметалла, миокардиальные «мышечные мостики», сдавливающие венечные артерии. Значит, деление всех причин хронической непроходимости артерий на четыре группы универсально, так же как и то, что причиной ишемии миокарда является непроходимость венечных артерий. А раз это так и не иначе, то этиотропным лечением ишемии миокарда будет восстановление проходимости магистрального коронарного русла. Значит, сразу же после появления симптомов ишемии миокарда у больного необходимо установить причину непроходимости артерий и восстановить их проходимость. Медикаментозная терапия без этиотропного лечения при наличии у больного гемодинамически значимых сужений венечных артерий неизбежно приведет больного к ОИМ! Такую стратегию лечебного процесса нужно признать порочной.

Морфологическими причинами ОВН являются и стеноз, и окклюзия вен приблизительно в равных пропорциях.

Однако нужно сказать, что **нозологической причиной ОВН** является лишь тромбоз, поскольку эмболии вен не возникают из-за анатомо-физиологических условий (увеличение диаметра вены по ходу кровотока). Эмболия – понятие артериальное. Экстравазальное сдавление вен редко приводит к ОВН.

Морфологическими причинами ХВН являются окклюзия и стеноз вен, а также несостоятельность клапанного аппарата вен.

Соответственно, **нозологическими причинами ХВН** являются окклюзионно-стенотический и реканализационный варианты посттромботической болезни вен (ПТБВ), варикозная болезнь вен, врожденная гипоплазия вен

(болезнь Клиппеля–Тренонэ – гипоплазия подколенной вены), авальвуляция вен. В опубликованных нами ранее работах [1, 2] приведены варианты СН различных органов и конечностей. Экстравазальное сдавление вен и правожелудочковая недостаточность встречаются редко. Мы считаем, что так же, как актуальны четыре группы причин ХАН для всех органов и частей тела, так же для всех органов и частей тела актуальны и причины ХВН.

Такое утверждение позволит обратить внимание на необходимость изучения ХВН различных органов и систем, выявление ее причин, а это позволит объяснить факты, которые сегодня нам кажутся необъяснимыми.

Например, поджелудочная железа. Сегодня принято признавать только воспалительную патологию поджелудочной железы – панкреатит. Даже некроз поджелудочной железы мы считаем следствием воспаления. А разве панкреонекроз не может быть следствием артериальной или венозной недостаточности? А существуют ли такие понятия, как острая артериальная или хроническая артериальная недостаточность поджелудочной железы? Ни такого понятия, ни классификации СН поджелудочной железы не существует. Но их не существует не потому, что их нет в природе, а потому, что ПОКА они остались за рамками научного интереса к этим состояниям.

Вопрос об этиологии не праздный. В диагнозе этиологии отводят важное место. Нозологическую причину СН в диагнозе ставят на первое место. Поэтому если не выставлена этиология, диагноз будет неполным.

Сегодня в рабочих диагнозах редко указывают причину, локализацию и стадию СН. Даже в специализированном отделении, когда речь идет о венозной патологии конечностей, в лучшем случае указывают этиологию и стадию хронической венозной недостаточности (ХВН). А указывать непроходимую вену или вены с несостоятельными клапанами просто необходимо, т.к. именно этот участок венозного русла является причиной ХВН, именно его нужно исправлять. В диагнозе больному с острым тромбозом вен никто не выставляет стадию острой венозной недостаточности (ОВН), хотя тяжесть состояния самой конечности, а не пораженной вены можно оценить, только опираясь на классификацию. Нужно признать, что сегодня отсутствует термин ОВН. Отсутствует официально принятая консенсусом специалистов классификация ОВН конечностей, несмотря на то что вопрос о таком состоянии конечности давно обсуждается, классификация ОВН конечностей уже очень давно предложена [1, 3–5]. Так произошло с понятием и классификацией ХВН конечностей. Классификация ХВН *нижних* конечностей Е. Г. Яблокова (2000) была предложена и утверждена консенсусом флебологов России через десять лет после первой публикации классификации ХВН конечностей [6].

Нозологическая причина порождает морфологическую причину, морфологическая причина вызывает сосудистую недостаточность. Из этого алгоритма и состоит общеизвестная схема построения диагноза больному с сосудистой патологией:

- 1) этиология;
- 2) локализация и степень нарушения проходимости или клапанной недостаточности сосуда;
- 3) стадия СН. Остается только повсеместно (в отделениях сосудистой хирургии, кардиологии, неврологии и нейрохирургии) ее придерживаться. И терминология, и классификации СН, и схема диагноза способствуют взаимопониманию специалистов разных профилей.

Патогенез СН необходимо рассматривать как совокупность танатогенеза и саногенеза. При всех вариантах СН конечным и основным поражающим ткани фактором является гипоксия. При острой СН – острая гипоксия, при хронической СН – хроническая гипоксия.

В **танатогенезе** острой артериальной недостаточности (ОАН) следует выделять стадию (гр. *stadion* – период) **обратимых и необратимых** гипоксических изменений тканей, возникших в результате острой ишемии. ОАН является прямым следствием острой непроходимости артерии (ОНА). В арсенале организма, страдающего СН, есть два варианта «спасения» тканей от ОАН. То есть **саногенез** теоретически имеет два варианта: 1) восстановление проходимости окклюзированной или стенозированной магистральной артерии; 2) компенсация кровотока через окольные пути. Первый вариант – восстановление магистрального притока даже в результате тромбоза артерии, – раз тромб уже возник, практически невозможен, тем более он невозможен при эмболии артерии. Второй вариант компенсации реализуется только при хорошо развитом окольном русле, что случается весьма редко. Следовательно, **возможности саногенеза** при ОАН стремятся к **нулю**. Поэтому в ишемизированных тканях практически в 100 % случаев и возникают необратимые гипоксические изменения, если не вмешивается врач и не восстанавливает магистральный приток крови.

Танатогенез ОВН весьма несложен. Внезапное нарушение оттока крови приводит к скоплению эритроцитов, насыщенных углекислым газом в венах и капиллярах – сосудах-обменниках. Соответственно, приток эритроцитов с кислородом невозможен или затруднен. Поэтому основным патогенным фактором ОВН является гипоксия. Но почему венозная гангрена встречается чрезвычайно редко?

Саногенез ОВН более «вооружен»! Восстановление проходимости тромбированной вены возможно потому, что свежий тромб омывается кровью, содержащей тромболитик, с трех сторон, в отличие от острой тромботической непроходимости артерии, когда тромб омывается кровью лишь с одного проксимального конца. Возможность окольной компенсации оттока обусловлена анатомически – большое количество и объем путей оттока. Соответственно, возможности саногенеза при ОВН стремятся к 100 %. Поэтому возникновение необратимых гипоксических изменений в клинике ОВН встречается чрезвычайно редко. Венозную гангрену врачи знают в основном по литературе.

При рассмотрении танатогенеза и возможностей саногенеза хронической СН необходимо учитывать, что время, в которое развивается СН, позволяет создать и(или) задействовать окольное русло, обеспечивающее **достаточный** окольный кровоток (как артериальный, так и венозный). Поэтому время обратимых гипоксических изменений следует разделить на четыре стадии (соответствуют звеньям патогенеза): 1) асимптомная; 2) функциональных изменений; 3) СН покоя; 4) стадия повреждений структуры (соответствует стадии необратимых изменений острой СН). Все представленное выше хорошо иллюстрируется классификациями ОАН В. С. Савельева, ХАН конечностей и головного мозга А. В. Покровского, ХАН органов брюшной полости Л. В. Поташева [7–9].

Звенья патогенеза СН являются основой клинической классификации СН, поэтому очень важно, чтобы они четко были представлены в научной ли-

температуре. Именно поэтому клинико-патогенетические классификации, как, например, F. Fontana (1947 г.), долго остаются актуальными.

Значение классификации для любой патологии на сегодня настолько очевидно, что не требует комментариев [1–15]. Однако вопрос, который мы обсуждаем, давно назрел, но остается нерешенным. Множество специалистов сегодня работают в достаточно близких областях, но, так сказать, «разговаривают на разных языках». Наибольшая часть среди больных, которых лечат кардиологи, неврологи, сосудистые хирурги, принадлежит больным с артериальной или венозной недостаточностью тех или иных органов или частей тела. Так, кардиологи и терапевты лечат больных с артериальной недостаточностью миокарда. Неврологи лечат больных с артериальной недостаточностью головного и спинного мозга (в основном с необратимыми изменениями). Пульмонологи лечат больных с инфарктом легкого. Ангиохимирурги лечат больных с сосудистой недостаточностью конечностей, головного мозга, сердца, кишечника, почек.

Обсуждение

Общеизвестно, что в основе перечисленной патологии лежит нарушение проходимости артерий и вен или нарушение клапанной функции последних, что и является морфологической причиной сосудистой недостаточности. А если это так, то должны бы существовать классификации как артериальной, так и венозной недостаточности для каждого органа или части тела. Если мы обратимся к тем классификациям, которые используют сегодня в клинической практике, то увидим, что в их основе нет *единого* принципа, на котором должна основываться каждая классификация. А речь-то идет о патологических состояниях, порожденных общей болезнью. Мы выбрали известные в России и в мире классификации, которые наиболее часто используются в лечебной практике, и поместили их в табл. 2. Нужно отметить, что многие классификации не называются классификациями сосудистой недостаточности. Так, CEAP [14] называется классификацией болезней вен нижних конечностей. А как быть с болезнями вен верхних конечностей?

Представленная нами таблица и есть та самая **система**, в которую органично вписываются некоторые существующие сегодня классификации. Другие, ввиду их нерациональности, громоздкости и разнопринципности, не могут поместиться в рамки системы. Пустующие клетки **системы** для тех классификаций, которые появятся в недалеком будущем.

Из представленной таблицы видно, что утвержденные консенсусом специалистов классификации существуют лишь для хронической сосудистой недостаточности **конечностей** [7–8], острой артериальной недостаточности конечностей. Хроническая ишемия головного мозга (ГМ) классифицирована [7], а другие патологические состояния ГМ не классифицированы. Хроническая ишемия миокарда именуется стенокардией (боли за грудиной, грудная жаба) – термином, предложенным Геберденом более двух веков назад. А такие понятия, как острая и хроническая ишемия миокарда, острая и хроническая венозная недостаточность миокарда, в клинической практике практически не фигурируют.

Анатомический (артерии и вены) и **временной** (острая и хроническая) **принципы** положены в основу предлагаемой нами системы, представленной в виде табл. 2 и 3.

Таблица 2

Классификация артериальной и венозной недостаточности

Органы	Конечности	Сердце	Головной мозг	Почки		Кишечник	
				Артериальная	Венозная	Артериальная	Венозная
Недостаточность	Артериальная	Венозная	Артериальная	Венозная	Венозная	Артериальная	Венозная
1	2	3	4	5	6	7	8
Острая	В. С. Савельев: IA. Парестезии; IB. Боли покоя; IIA. Парез; IIB. Плегия; IIIA. Субфасц отек	Острый коронарный синдром	Венозная	Артериальная	Венозная	Артериальная	Венозная
	IIIB. Частичная; IIIV. Тотальная; IV. Гангрена						

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Хроническая	Доклиническая	Ф. Fontana– А. В. Покровский I. Переем хромота > 1000 м	Е. Г. Яблоков (2000) 0. Нет клиники	I. ФК минимальная	А. В. Покровский I. Асимптомная					
	Функциональная	IIА. Переем хромота 200–1000 м; IIБ. Переем хромота 25–200 м	I. Синдром «тяжелых ног»; II. Стойкий отек, гиперпигментация, липодерматоз	II. ФК легкая III. ФК тяжелая	II. Транзиторные нарушения					
	Покая	III. Боли в покое		IV. Стенокардия покоя	III. Постоянные					
	Деструктивная	IV. Гангрена пальцев, стопы, трофическая язва [1]	III. Трофическая язва [5]. Система SEAR [13]		IV. Инсульт и его последствия [1]					

Хирургическое лечение ХВН конечностей

Этиотропное	Патогенетическое	Симптоматическое
1. Экстравазальная коррекция клапанов (ЭВКК). 2. Интравазальная коррекция клапанов (ИВКК). 3. Шунтирующие операции. 4. Свободная пересадка венозных клапанов	1. Подфасциальная перевязка коммуникантных вен. 2. Надфасциальная перевязка коммуникантных вен. 3. Резекция задних большеберцовых вен (ЗББВ). 4. Обтурация ЗББВ	1. Удаление измененных поверхностных вен. 2. Интраоперационное внутрисосудистое прошивание вен. 3. Склерооблитерация инъекционная, лазерная, криогенная и др.

Кроме того, мы предложили принципы, на основе которых, по нашему мнению, может быть построена классификация острой и хронической сосудистой недостаточности любого органа.

Для построения классификации *острой* ишемии любого органа или части тела принципиально важно провести грань между *обратимыми и необратимыми* ишемическими изменениями тканей. Другими словами, в основе должен лежать *принцип обратимости* ишемических изменений. Важность этого момента понятна и с теоретической, и с практической точки зрения. Хроническая ишемия, возникая постепенно и протекая долго, вызывает, в отличие от острой ишемии, сначала функциональные нарушения. В *основе классификации хронической ишемии* должен лежать принцип разделения на *стадии*: 1) доклиническую (асимптомную – нет проявлений ишемии при доказанном наличии ее причины – атеросклероза, артериита или др.); 2) функциональных изменений в органе вследствие ишемии; 3) стадию ишемии покоя; 4) стадию ишемии повреждений структуры [1, 2, 5].

Те же принципы должны быть использованы в классификациях венозной недостаточности. Опираясь на вышеизложенное, мы заполнили *систему-таблицу*, составив классификации на основе вышеперечисленных принципов. Сразу отмечу, что СИСТЕМА классификации автора никоим образом не претендует на истинность, являясь лишь примером, показывающим, как может или должна выглядеть СИСТЕМА в будущем. Конечно же, классификации СН различных органов должны разрабатываться учеными и практиками каждой «узкой» специальности в сотрудничестве с фундаменталистами. Табл. 3 показывает, как на сегодня могли бы выглядеть классификации артериальной и венозной недостаточности различных (конечно же, не всех) органов и частей тела. Кроме классификаций, представленных в табл. 3, необходимо разработать классификации острой и хронической артериальной и венозной недостаточности печени, спинного мозга, легких, а может быть, и всех остальных, не менее важных для организма органов.

Такой подход позволяет увидеть существующие сегодня «белые пятна» в изучении патологических состояний органов и частей человеческого организма, *да и другого живого организма* [1, 2, 5]. Периодическая система химических элементов Д. И. Менделеева, как и любая другая система, ценна тем, что позволяет целенаправленно искать и открывать новые химические элементы по заранее предсказанным свойствам. Таким же образом, опираясь на анатомиче-

ский и временной принципы, мы сможем разрабатывать классификации артериальной и венозной недостаточности, которые сегодня не разработаны и являются неизвестными состояниями, несмотря на то что существуют, как и любая объективная реальность, вне зависимости от нашего сознания.

Кроме того, систематизация патологических состояний позволит студентам медицинских вузов *понимать*, избавив их от *заучивания и запоминания* преподаваемые им классификации.

Систематизация и классифицирование патологических состояний позволят в клинической практике реально соблюдать следующий принцип построения диагноза: 1) этиология; 2) локализация и степень нарушения проходимости или клапанной недостаточности сосуда; 3) стадия артериальной или венозной недостаточности.

Эта же система позволит более четко определять состояние трудоспособности больного при медико-социальной экспертизе.

Важным разделом концепции СН является классифицирование всех методов лечения. Необходимо сгруппировать способы и методы лечения по воздействию на этиологию, патогенез и симптоматику болезни [1, 2, 5]. В табл. 3–5 представлены классификации методов оперативного лечения хронической венозной недостаточности (ХВН) и хронической артериальной (ХАН) конечностей, ХАН миокарда [1, 2, 5].

Таблица 4

Хирургическое лечение ХАН конечностей

Этиотропное	Патогенетическое	Симптоматическое
Прямой реваскуляризации	Непрямой реваскуляризации	Ампутации
1. Эндартерэктомия. 2. Пластика артерии. 3. Шунтирование. 4. Протезирование	1. Симпатэктомия. 2. Пересадка сальника. 3. Аутогемокомпрессия. 4. Реваскуляризирующая остеотрепанация	1. Малые (на стопе). 2. Голени. 3. Бедра. 4. Экзартикуляция в тазобедренном суставе

Таблица 5

Хирургическое лечение ХАН миокарда

Этиотропное	Патогенетическое	Симптоматическое
Операции прямой реваскуляризации	Операции непрямой реваскуляризации	Вспомогательное кровообращение
1. Маммаро-коронарный анастомоз. 2. Аорто-коронарное шунтирование. 3. Эндоваскулярная коронаропластика	1. Операция Вайнберга. 2. Трансмиокардиальные пункции (Sen P. K.). 3. Лазерная трансмиокардиальная реваскуляризация	1. Баллонная контрпульсация. 2. Мышечная контрпульсация

Систематизируя патологические состояния, мы получаем возможность предсказания их клинических проявлений, изучения, диагностики, оценки возможностей и качества лечения.

В процессе обучения наличие СИСТЕМЫ позволит доступнее и проще преподать и легче усвоить изучаемый материал.

Выводы

1. Использование единой терминологии является объединяющим фактором для специалистов разного профиля.
2. Впервые представленная система СН указывает неизученные патологические состояния и открывает широкие перспективы для их изучения.
3. Классификации, разработанные на основе единых принципов, станут простыми, понятными и удобными в клинической практике.
4. Единая структура диагноза позволит стандартизировать диагностический, лечебный и экспертный процессы.
5. Классифицирование всех методов и средств лечения в соответствии с их воздействием на этиологию, патогенез и симптоматику заболеваний: 1) перед наукой поставит новые задачи по изучению болезней, созданию новых методов и средств их лечения; 2) врачам позволит целенаправленно применять эти методы и средства на практике.

Список литературы

1. **Миролюбов, Б. М.** // *Анналы хирургии*. – 2006. – № 3. – С. 62–65.
2. **Миролюбов, Б. М.** // *Каз. мед. журнал*. – 2006. – № 6. – С. 456–461.
3. **Миролюбов Б. М., Миролюбов Л. М.** // *Анналы хирургии*. – 2002. – № 6. – С. 64–66.
4. **Миролюбов, Б. М.** *Сосудистая недостаточность. Основы диагностики и хирургического лечения* / Б. М. Миролюбов. – Казань, 2003.
5. **Миролюбов, Б. М.** // *Каз. мед. журнал*. – 2005. – № 5. – С. 412–415.
6. **Миролюбов, Б. М.** *Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов* / Б. М. Миролюбов. – Казань, 1997. – С. 259.
7. **Покровский, А. В.** *Заболевания аорты и ее ветвей* / А. В. Покровский. – М., 1979.
8. Российский консенсус «Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей». – М., 2001.
9. **Савельев, В. С.** *Эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей* / В. С. Савельев, И. И. Затевахин, Н. В. Степанов. – М., 1987.
10. **Введенский, А. Н.** *Варикозная болезнь* / А. Н. Введенский. – Л., 1983.
11. **Введенский, А. Н.** *Посттромботическая болезнь* / А. Н. Введенский. – Л., 1986.
12. **Миролюбов, Б. М.** *Новые направления в ангиологии и сосудистой хирургии* / Б. М. Миролюбов, Л. М. Миролюбов, В. Е. Мамаев [и др.]. – Казань, 1995. – С. 100.
13. *Флебология* / ред. В. С. Савельева. – М., 2001.
14. **Kistner R. L., Eklof B., Masuda E. M** // *Mayo Clin. Proc.* – 1996. – Vol. 71. – № 4. – P. 422–423.
15. **Psatakis N. D., Psatakis D. N.** // *Vask. Surg.* – 1987. – P. 192–201.

КРАТКОДОЗОВАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ ПРОБЛЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Развитие резистентности микроорганизмов к ряду антибактериальных препаратов является одной из актуальных проблем медицины. С каждым годом число антибиотикоустойчивых бактерий неуклонно растет. В связи с этим во всем мире проводятся многочисленные исследования, направленные на разработку принципиально новых антибактериальных препаратов без указанных недостатков. На примере сумамеда (азитромицина) авторы рассматривают возможность использования этого препарата для проведения минимально продолжительных курсов лечения.

Развитие резистентности микроорганизмов к ряду антибактериальных препаратов является одной из актуальных проблем медицины. С каждым годом число антибиотикоустойчивых бактерий неуклонно растет. В связи с этим во всем мире проводятся многочисленные исследования, направленные на разработку принципиально новых антибактериальных препаратов, не имеющих указанных недостатков. При этом отмечено: чем менее продолжительный курс лечения, тем реже образуется резистентность микробов к препарату. Установлено, что не все антибиотики можно использовать для проведения минимально продолжительных курсов лечения. Для этого антибиотик должен обладать следующими свойствами:

- отсутствие формирования резистентности штаммов микроорганизмов;
- обеспечить сохранение эрадикационных концентраций в течение необходимого времени после последнего приема;
- хорошая переносимость нагрузочных доз;
- малые остаточные концентрации в пищеварительном тракте;
- выраженный постантибиотический эффект;
- локальная высокая концентрация в месте инфекции;
- безопасность для тканей организма, не вовлеченных в инфекционный процесс;
- высокая клиническая эффективность при распространенных инфекциях;
- безопасность для растущего организма.

Рассмотрим реализацию этих условий для проведения короткодозовой антибиотикотерапии на примере сумамеда (азитромицина). Основные показания, по которым препарат назначается детям, – острый средний отит, острый синусит (30–40 % назначений), тонзиллофарингит (12–15 %), внебольничная пневмония (20–24 %). Сумамед® завоевал большую популярность в нашей стране. Согласно опросам педиатров в Санкт-Петербурге, его регулярно применяет каждый третий врач на амбулаторном приеме [1].

Соответствие вышеуказанным требованиям вывело этот препарата в первые ряды антибиотиков эмпирической терапии инфекций в педиатрической практике. Как и все макролиды, азитромицин быстро покидает сосудистое русло и проникает в ткани, создавая высокие концентрации в среднем ухе, легких, придаточных полостях носа. Проникновение в ткани осуществляется с помощью макрофагов, которые используются в качестве своеобразного носителя. При этом функции макрофагов не страдают, а наоборот, сти-

мулируются, что усиливает фагоцитоз микробов. Высвобождение азитромицина в межклеточное и внутриклеточное пространство не влияет на клетки растущего организма.

С повышением дозы сумамеда увеличивается захват его нейтрофилами и увеличение последующего его высвобождения в тканях. Это явление получило название «феномен троянского коня» и создает предпосылки для высокодозной и краткосрочной терапии этим макролидом [2] (рис. 1). Период полужизни азитромицина из тканей самый большой среди всех антибиотиков – не менее 65 часов, что позволяет не только назначать его один раз в день, но и дает возможность проведения трехдневной и меньшей по длительности антибиотикотерапии [3].

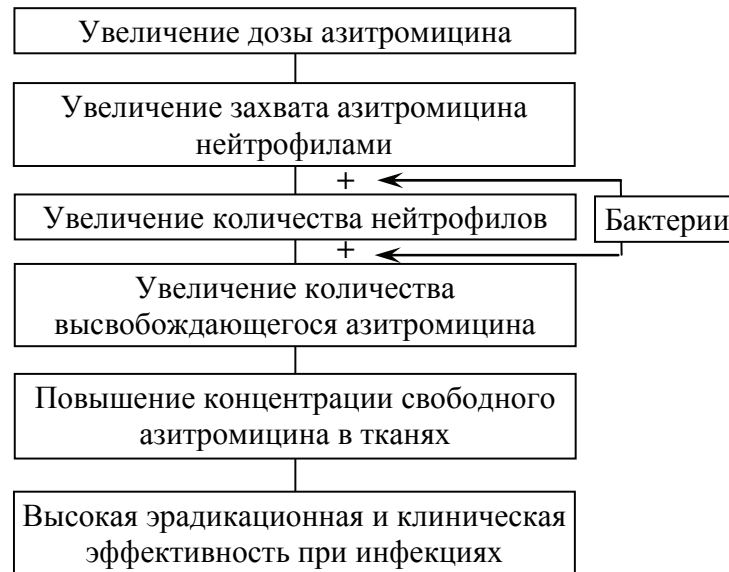


Рис. 1 Феномен троянского коня азитромицина

Чем выше создаваемые им концентрации в тканях, тем больше эрадикационный эффект. Это дополнительный фактор в уничтожении инфекции, что вносит присущий препарату постантибиотический эффект, сохраняющийся еще в течение нескольких дней после прекращения приема антибиотика [4] (рис. 2).

Одним из важнейших факторов высокой эффективности концентрационно-зависимых антибиотиков считается отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC – Area Under Curve) к минимально подавляющей концентрации (МПК). Оно должно быть не менее 50 для обеспечения эффективности при амбулаторных условиях на уровне $\geq 90\%$ [5]. Для азитромицина это соотношение в миндалинах, ткани легкого, жидкости, выстилающей альвеолы, и в альвеолярных макрофагах значительно превышает этот показатель и служит дополнительным фактором надежного действия этого антибиотика (рис. 3). У Сумамеда® самая высокая из всех макролидов активность против гемофильной палочки, сопоставимая с таковой у амоксициллина/клавуланата. Это с учетом большей встречаемости *H. influenzae* в педиатрической практике делает азитромицин (несомненно, более безопасный и применяющийся всего

три дня против десятидневного курса беталактамом) базовым антибиотиком при остром среднем отите и синуситах [6].

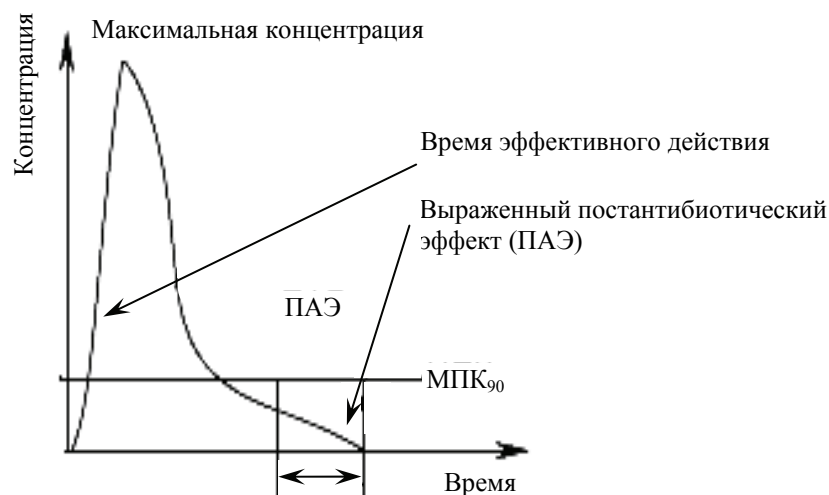


Рис. 2 Связь фармакодинамики и фармакокинетики азитромицина

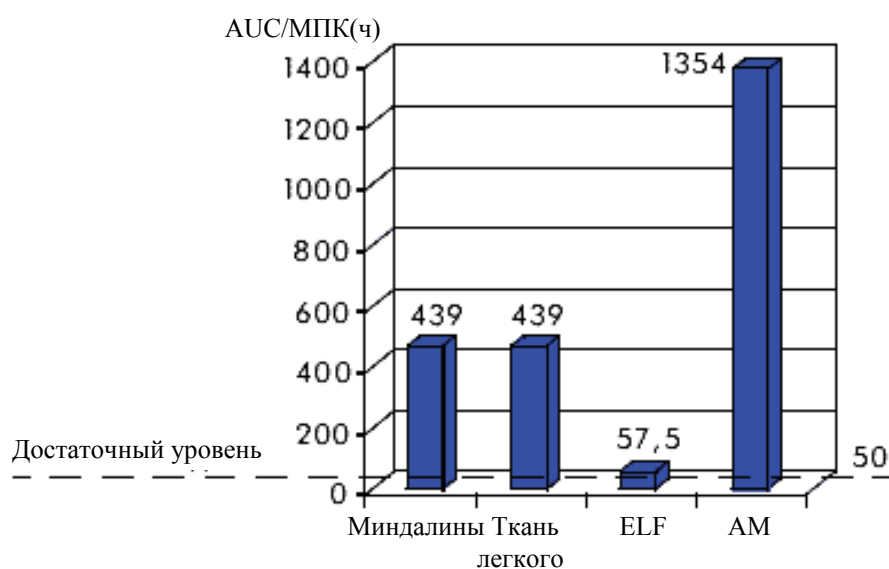


Рис. 3 Прогностические значения эффективности азитромицина: ELF – жидкость, выстилающая альвеолы; АМ – альвеолярные макрофаги

Таким образом, фармакодинамика и фармакокинетика позволяют применять азитромицин в педиатрии трехдневным курсом, эффективность которого описана в большом числе отечественных и зарубежных исследований. Создаваемые тканевые концентрации препарата очень высокие. Поэтому встает вопрос о безопасности азитромицина, его переносимости в диапазоне таких фармакологических нагрузок. Капров and othe (2000) впервые подтвердили данные не только о высокой эффективности, но и отсутствии какого-либо токсического действия азитромицина при назначении всей курсовой дозы однократно у взрослых.

Дальнейшие исследования продемонстрировали хорошую переносимость однократной курсовой дозировки и у детей. Залогом такой переносимости является эффективная метаболизация его в печени до неактивных метаболитов. Эти метаболиты также не обладают гепатотоксическим или иным токсическим эффектом на ткани, не вызывают дисбаланса кишечной микрофлоры и не взаимодействуют с другими одновременно назначаемыми препаратами, разрушающимися в печени с участием системы микросомального окисления [7–9].

Большой интерес представляют внеантибиотические эффекты Сумамеда® – «управление воспалением через иммуномодуляцию». Воздействие макролидов на иммунную систему начинается с подавления диапедеза активированных бактериальными липополисахаридами лейкоцитов в очаге инфекции. Благодаря этому уменьшается избыточная индукция тканей, которая затем может привести к замещению соединительной тканью. Азитромицин способен подавлять продукцию интерлейкина-8 (провоспалительного цитокина) и вызывать дегрануляцию нейтрофилов с выходом лизосомальных ферментов, участвующих в уничтожении бактерий.

Возрастает потребление кислорода макрофагами для получения энергии по осуществлению фагоцитоза. Этот эффект достаточно длительный, не оказывает повреждающего действия на эпителий слизистых оболочек. Сумамед® восстанавливает нарушенный баланс Т-хелперов различных подтипов, что уменьшает прессинг провоспалительных цитокинов на клетки тканей ребенка, снижает отек застойной лимфоцитарной индукции. Это так называемая *ранняя реакция* иммуномодуляции присуща только азитромицину. Антибиотик имеет и вторую, *позднюю*, фазу действия – после санации инфекции останавливает уже ненужную иммунную атаку. Через стимуляцию апоптоза (запрограммированной гибели) нейтрофилов, он подавляет процессы локального повреждения и препятствует дополнительному вовлечению клеток хозяина в иммунный ответ. В общем виде действие Сумамеда® представлено на рис. 4 [1].

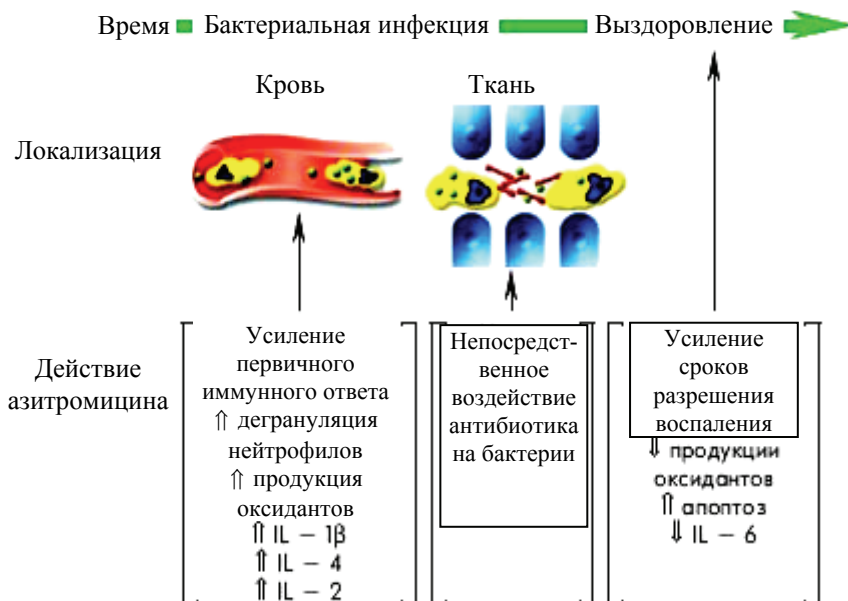


Рис. 4 Механизм иммуномодулирующего эффекта азитромицина

Примечание. Сумамед® применяется всего один раз в день! Суспензия 100 мг/5 мл детям до трех лет. Удобный шприц-дозатор. Суспензия Форте 200 мг/5 мл детям от трех до 12 лет. Дозировка: 10 мг на 1 кг – три дня; в первый день возможно удвоение дозы. Сумамед® в таблетках по 125 мг детям от 12 до 16 лет и взрослым.

Для педиатрической практики важными представляются следующие выводы:

1. Сумамед – оригинальный препарат, с высокой эффективностью в отношении всех значимых респираторных патогенов, ответственных за развитие инфекций, как типичных, так и атипичных, не поддающихся лечению традиционными пенициллинами и цефалоспорины.

2. Препарат быстро всасывается, избирательно накапливается и сохраняется в инфицированной ткани в терапевтических концентрациях. Это позволяет применять антибиотик только один раз в сутки.

3. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность достигается за счет повышения функциональной активности фагоцитов и альвеолярных макрофагов, клеток, обеспечивающих быструю антимикробную защиту организма от типичных и атипичных бактериальных патогенов.

4. Уникальные фармакокинетические/фармакодинамические свойства позволяют применять трехдневный режим лечения, что утверждено МЗ РФ.

5. Высокая безопасность. Сумамед® не влияет на нормальную флору полости рта и кишечника. Биодоступность не зависит от приема пищи.

6. Оптимальное соотношение «качество–стоимость–эффективность» плюс разнообразие лекарственных форм (таблетки 500 и 125 мг, порошок для приготовления суспензии по 400, 800 и 1200 мг, капсулы по 250 мг, лиофилизат для внутривенной инфузии 500 мг).

Список литературы

1. **Зайцев, А. А.** Оптимизация антибиотикотерапии пневмонии / А. А. Зайцев, Ю. Д. Игнатов // Медицина будущего : тез. докл. 1 научной конференции. Краснодар, 2002. – С. 47.
2. **Карпов, О. И.** Короткие курсы антибиотиков в лечении осложненных респираторных инфекций у детей / О. И. Карпов // Детские инфекции. – 2006. – № 2. – С. 47.
3. **Bredly, J. S.** Pharmacodynamics and the prediction of efficacy in short-course antibiotic therapy / J. S. Bredly // Pharmacotherapy. – 2005. – V. 12. – Pt. 2. – P. 159S–164S.
4. **Gordon, E. M.** Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin / E. M. Gordon, J. L. Blumer // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – V. 23. – № 2. – P. 102–107.
5. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients / R. F. Jacobs [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – V. 24. – № 1. – P. 34–39.
6. **Nicolau, D. P.** Predicting antibacterial response from pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles / D. P. Nicolau // Infection. – 2001. – V. 29 (Suppl. 2). – P. 11–15.
7. Software modeling for better understanding of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships: application to azithromycin in the treatment of streptococcal tonsillitis and in acute exacerbation of chronic bronchitis / Y. le Normand, H. Drugeon, S. Abbas, B. Palestro // Therapie. – 2004. – V. 59. – № 1. – P. 155–162.
8. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin / M. Guven [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2006. – V. 70. – № 5. – P. 915–923.
9. **Карпов, О.** Single oral 1,5 g azithromycin dose in the treatment of uncomplicated tonsillitis in adults – a pilot study / O. Karpov, A. Zaytsev, S. Karpischenko // 5-th Intern. Conf. of ICMAS. – Seville, 2000. – № 4.13. – P. 38.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАХИТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА

Обследовано 129 недоношенных детей 29–36 недель гестации с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Изучены клиничко-метаболические особенности рахита у недоношенных детей первого года жизни с перинатальным постгипоксическим поражением центральной нервной системы для оптимизации профилактики заболевания. Анализ полученных данных выявил прямую зависимость клинических проявлений рахита у недоношенных детей первого года жизни от степени тяжести перенесенной гипоксии.

Рахит – это общее заболевание организма, характеризующееся нарушением обмена веществ, преимущественно фосфорно-кальциевого, значительным расстройством деятельности многих органов и систем. Однако специфические изменения происходят в костной ткани, где нарушается отложение минеральных веществ. Продолжается дискуссия о том, является рахит заболеванием, синдромом, вариантом остеопении [1].

В развитых странах, в которых широко осуществляется витаминизация продуктов питания, считают, что проблемы рахита больше не существует. Однако результаты последних исследований свидетельствуют, что такая точка зрения ошибочна. Несмотря на то что тяжелые формы рахита действительно стали редкими, легкие и среднетяжелые формы, в том числе рентгенологически проявляемые, еще распространены, встречаясь у 36–60 % детей первого года жизни [2, 3].

Особенно часто рахит поражает недоношенных детей, т.к. интенсивное поступление кальция и фосфора от матери к плоду происходит в последние месяцы беременности. Поэтому новорожденные менее 30 недель гестации уже при рождении часто имеют остеопению. Раннему развитию рахита у недоношенных детей содействует незрелость ферментативных систем печени, почек, кожи, кишечника [4, 5].

Цель исследования – выявить клиничко-метаболические особенности рахита у недоношенных детей первого года жизни с перинатальным постгипоксическим поражением центральной нервной системы для оптимизации профилактики заболевания.

Для реализации цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) изучить особенности клинического течения рахита у недоношенных детей первого года жизни в зависимости от степени тяжести перинатальной гипоксии;
- 2) установить состояния кальций-фосфорного обмена;
- 3) оценить эффективность водного раствора витамина D₃ в лечении и профилактике рахита у недоношенных.

Материал и методы исследования

Обследовано 129 недоношенных детей 29–36 недель гестации с гипоксическим поражением центральной нервной системы выделенных в три группы: I – 60 недоношенных детей с легкой степенью гипоксическо-ишемического по-

ражения мозга; II – 42 недоношенных ребенка, перенесших перинатальную гипоксию средней тяжести; III – 27 недоношенных детей с тяжелой степенью гипоксически-ишемического поражения мозга.

Использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Диагноз рахита подтверждали клиническими, биохимическими исследованиями (кальций, неорганический фосфор, щелочная фосфатаза сыворотки крови), рентгенологические и остеометрические исследования костей. При исследовании сравнительной эффективности различных препаратов витамина D дополнительно определялась суточная экскреция кальция с мочой. Дети осматривались врачами других специальностей (невропатолог, хирург, окулист и др.).

Результаты исследования

Анализ полученных данных выявил прямую зависимость клинических проявлений рахита у недоношенных детей первого года жизни от степени тяжести перенесенной гипоксии. Соответственно нарастанию тяжести гипоксии у недоношенных детей в динамике наблюдения чаще и раньше развивались внескостные проявления рахита (облысение височных областей и затылка, нарастание неврологической симптоматики и достоверное увеличение частоты таких симптомов, как нарушение сна, вздрагивание, потливость, трофические нарушения) (табл. 1).

Таблица 1

Проявления рахита у недоношенных детей в шесть месяцев
в зависимости от тяжести перенесенной гипоксии

Признаки	Группы					
	I (n = 60)		II (n = 40)		III (n = 27)	
	абс	P ± m	абс	P ± m	абс	P ± m
Нарушение сна, беспокойство	24	40 ± 6	20	50 ± 8	16	59 ± 9
Потливость	10	16 ± 4	10	25 ± 5	9	40 ± 9
Облысение височных областей	10	16 ± 4	10	25 ± 5	11	40 ± 9
Симптом Лепского	20	37 ± 6	20	50 ± 7	19	73 ± 8
Размягчение теменных, височных костей	19	35,8 ± 6	20	50 ± 7	19	73 ± 8
Уплотнение затылка	8	15 ± 5	14	35 ± 7	9	34 ± 9
Уплотнение черепа с боков	15	28 ± 6	15	37 ± 7	14	53 ± 9
Увеличение лобных бугров	21	39 ± 6	21	52 ± 7	18	69 ± 9
Увеличение затылочных бугров	21	39 ± 6	21	52 ± 7	17	65 ± 9
Формирование реберных четок	21	39 ± 6	20	50 ± 7	15	57 ± 9
Расширение апертуры грудной клетки книзу	15	25 ± 6	16	40 ± 7	13	48 ± 7
Са в сыворотке крови, моль/л	2,39 ± 0,06		2,24 ± 0,05		2,14 ± 0,04	
P, моль/л	1,67 ± 0,05		1,61 ± 0,05		1,45 ± 0,03	
Активность щелочной фосфатазы, моль/л	1,24 ± 0,05		1,48 ± 0,06		1,62 ± 0,05	

Примечание. P – процент наличия признака; m – средняя ошибки; n – количество наблюдений.

Изучение костной симптоматики у недоношенных детей в зависимости от тяжести перенесенной перинатальной гипоксии выявило их прямую корреляционную связь со степенью тяжести перенесенной гипоксии. Так, частота гиперплазии остеонной ткани в зависимости от легкой, среднетяжелой и тяжелой гипоксии соответственно составляла $39,6 \pm 6,7$, $60,0 \pm 7$, $69,2 \pm 9,0$ % ($p < 0,05$).

По течению рахит у большинства недоношенных детей в возрасте до шести месяцев имел острое течение с трансформацией в подострое после 6–7 месяцев жизни.

Одной из задач нашего исследования являлся поиск новых методов профилактики рахита у недоношенных детей, перенесших гипоксию. В доступной отечественной литературе нам не встретилось работ, посвященных использованию в этих целях водорастворимой формы витамина D₃. Последний нас особенно интересовал в связи с имеющимися указаниями на трудности всасывания жиров у недоношенных детей. В связи с этим были отобраны две равноценные группы: А – 44 ребенка, получавших витамин D₂ в масляный раствор в дозе 1000 МЕ в сутки с 7–10-дневного возраста; В – 40 детей, получавших водорастворимый витамин D₃ в дозе 1000 МЕ в сутки с такого же возраста. В табл. 2 представлены клиничко-биохимические проявления рахита у недоношенных детей в группах в зависимости от вида специфической профилактики.

Таблица 2
Клиничко-биохимические проявления рахита у недоношенных детей
в зависимости от вида специфической профилактики

Клинические признаки	Группа А		Группа В	
	абс	$M \pm m$	абс	$M \pm m$
Нарушение сна, беспокойство	5	$16,6 \pm 6$	3	$11,0 \pm 6$
Потливость	6	$20,0 \pm 7$	3	$11,0 \pm 6$
Вялость	5	$16,6 \pm 6$	2	$7,4 \pm 5,0$
Облысение височных областей, затылка	5	$16,6 \pm 6$	2	$7,4 \pm 5,0$
Симптом Лепского	7	$23,3 \pm 7$	4	$14,8 \pm 6$
Размягчение теменной, височной костей	6	$20,0 \pm 7$	4	$14,8 \pm 6$
Уплотнение затылка	4	$13,3 \pm 6$	2	$7,4 \pm 5,0$
Уплотнение черепа с боков	7	$23,3 \pm 7$	4	$14,8 \pm 6$
Увеличение лобных и затылочных бугров	13	$43,3 \pm 9$	10	$37,0 \pm 9$
Формирование реберных четок	11	$36,6 \pm 8$	8	$29,6 \pm 8$
Расширение апертуры грудной клетки снизу	9	$30,0 \pm 8$	5	$18,5 \pm 7$
Пониженная нервно-рефлекторная возбудимость	4	$13,3 \pm 6$	2	$7,4 \pm 5,0$
Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость	3	$10,0 \pm 5$	2	$7,4 \pm 5,0$
Концентрация кальция, ммоль/л	$2,40 \pm 0,03$		$2,64 \pm 0,06$	
Концентрация фосфора, ммоль/л	$1,61 \pm 0,04$		$1,74 \pm 0,04$	
Активность щелочная фосфатазы, ммоль/л	$1,29 \pm 0,10$		$0,98 \pm 0,10$	

Из данных табл. 2 видно, что при специфической профилактике рахита водным раствором витамина D₃ (группа В) отмечалась меньшая частота потливости, нарушения сна, трофических изменений (облысение затылочных, височных областей) и симптомов локальной остеопении, гиперплазии остеонной ткани и др. по сравнению с группой А, получавших масляный рас-

твор витамина D₂. В группе В отмечено более высокая концентрация в сыворотке крови кальция – 2,45 ммоль/л (против 1,99 ммоль/л в группе А), неорганического фосфора – 1,69 (против 1,48 ммоль/л).

Специфическая профилактика рахита у недоношенных детей является трудной проблемой. Независимо от типа используемого препарата, рахит к одному году жизни отмечался во всех группах. Однако отмечено преимущество водорастворимой формы витамина D₃ по сравнению с масляным раствором витамина D₂. Если в первой группе к году рахитом второй степени тяжести заболело 50 %, то во второй группе (принимавших витамин D₃) только 33 %. Это объясняем тем, что водный раствор витамина D₃ лучше всасывается, чем масляный раствор. У недоношенных детей происходит недостаточное образование и поступление желчи в кишечник, что нарушает всасывание жирорастворимых витаминов. Кроме того, полученный результат можно объяснить и большей активностью витамина D₃ животного происхождения по сравнению с витамином D₂ растительного происхождения.

Имеются противоречивые взгляды на лечебные дозы витамина D. Ряд исследователей [6, 7] считают, что лечение рахита должно проводиться профилактическими дозами витамина D. Однако наши данные показывают, что это значительно увеличивает сроки лечения, возможно нарастание тяжести заболевания или непрерывно рецидивирующее течение. Поэтому лечебные дозы витамина D должны значительно превосходить профилактические и составлять не менее 4000–5000 МЕ/сут. как доношенным, так и недоношенным.

Показанием для назначения лечебных доз витамина D являются достоверно выраженные клинико-биохимические признаки активности рахита (краниотабес, симптом Лепского гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы и др.).

Таким детям с острым течением рахита, независимо от его формы, показаны достаточно высокие дозы витамина D (табл. 3).

Таблица 3

Курсовые и суточные дозы витамина D в зависимости от степени тяжести остротекущего рахита

Степень тяжести рахита	Курсовая доза	Суточная доза
I степень	300 000–400 000 МЕ	4 000–5 000 МЕ
II степень	400 000–500 000 МЕ	5 000–10 000 МЕ
III степень	500 000–800 000 МЕ	10 000–15 000 МЕ

Выводы

1. Тяжесть рахита, степень изменений в костной системе ребенка, характер течения заболевания у недоношенных детей находится в прямой зависимости от степени тяжести перинатальной гипоксии.

2. Выраженность и длительность биохимического синдрома (гипофосфатемия, гипокальциемия, повышение активности щелочной фосфатазы) определяется степенью тяжести перенесенной гипоксии.

3. Применение водорастворимой формы витамина D₃ оказывает по сравнению с масляным раствором витамина D₂ более выраженный противорахитический эффект у недоношенных детей, перенесших перинатальную гипоксию.

Список литературы

1. **Воронцов, И. М.** Некоторые аспекты современного учения о рахите / И. М. Воронцов // Педиатрическая наука практика. – М., 1981. – С. 27.
2. **Дерябина, Г. П.** Клинико-метаболические особенности рахита и оптимизация его профилактики у недоношенных детей, перенесших перенатальную гипоксию : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. П. Дерябина. – Самара, 1999.
3. **Коровина, Н. А.** Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей / Н. А. Коровина, Н. А. Захарова // Лечащий врач. – 2003. – С. 30–35.
4. **Радченко, Л. Г.** Рахит у недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Г. Радченко – М., 1992.
5. **Спиричев, В. Б.** Рахит // Росс. педиатр. журнал. – 2002. – № 2. – С. 58.
6. **Струков, В. И.** Рахит и остеопороз / В. И. Струков. – Пенза : Изд-во ПензГУ, 2004.
7. **Chesnutt, C. H.** [et al.] // Sandor revue. – 1991. – P. 24–26.

ГИГИЕНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 613/614

А. П. Дмитриев, Н. С. Зубрияднова

СТАТИСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

В статье приводятся результаты изучения динамики первичной заболеваемости для разных возрастных групп, проживающих на территории Пензенской области, методом регрессионного анализа.

Предлагаются подходы к поиску причин установленных закономерностей.

Введение

Роспотребнадзор по Пензенской области на протяжении ряда лет осуществляет мониторинг за состоянием здоровья населения Пензенской области. Накоплен значительный статистический материал по заболеваемости. Использование научной методологии для изучения динамики заболеваемости позволяет установить основные закономерности развития заболеваемости для разных возрастных групп на разных территориях Пензенской области, определить основные направления изучения причин выявленных закономерностей и разработать адекватные управленческие воздействия.

Целью данного исследования явилось установление основных закономерностей динамики заболеваемости населения Пензенской области и определение приоритетов изучения возможных причин установленных закономерностей.

В качестве задач исследования определены анализ тенденции динамики заболеваемости, колеблемости и пространственной вариации заболеваемости, выявленной впервые у детей, подростков и взрослого населения, проживающих на разных территориях Пензенской области, анализ вероятных причин и условий развития установленных закономерностей первичной заболеваемости населения Пензенской области.

Сведения о заболеваемости населения Пензенской области, выявленной впервые, получены из сводной годовой формы статистической отчетности № 12 «Заболеваемость, зарегистрированная у населения, проживающего в районе обслуживания ЛПУ».

Анализ показателя заболеваемости включал оценку тенденции динамики, колеблемости и пространственной вариации.

Тенденция динамики характеризуется трендом. Для того чтобы нагляднее представить тенденцию, необходимо абстрагироваться от колеблемости и выявить динамический ряд в форме чистого тренда. К показателям тенденции относят абсолютный прирост, темп роста, темп прироста, показатель наглядности. При обобщении характеристик тенденции за длительный период использованы средние показатели динамики: средний уровень ряда, средние аб-

солютные изменения и ускорения, средние темпы роста. Показатели рассчитаны как для эмпирического, так и для выровненного ряда

Для выявления типа тенденции динамики и измерения параметров тренда использован метод регрессионного анализа. Типы тенденции: линейная форма тренда (линейная модель I порядка), параболическая (линейная модель II порядка), экспоненциальная, логарифмическая, степенная. Оценивалась связь между реальным откликом и расчетным, значимость регрессии, значимость вклада параметров регрессии, выбросы, соответствие данных закону нормального распределения. После оптимизации регрессионной модели принималось окончательное решение о форме тренда.

Методика изучения показателей колеблемости включала определение типа колебаний (маятниковые, циклические, случайные и т.д.) и силы колебаний.

Силу колебаний оценивали через амплитуду колебаний, среднее линейное отклонение по модулю, среднее квадратичное отклонение, коэффициент колеблемости. Анализ типа колеблемости и поиск длины цикла основан на вычислении коэффициентов автокорреляции отклонений от тренда (метод Кэндела).

Для оценки устойчивости выявленных закономерностей измеряем устойчивость колеблемости и устойчивость тенденции динамики. Устойчивость колеблемости – это величина, противоположная колеблемости (100 – показатель колеблемости). Устойчивость тенденции динамики оценивается по коэффициенту корреляции рангов Ч. Спирмэна. Сравниваем выравненные значения показателя и номера периодов по хронологическому порядку. Чем выше коэффициент корреляции, тем устойчивее тенденция динамики.

Пространственная вариация измерялась отклонениями индивидуальных значений признака от среднего значения. Оценивались основные показатели, характеризующие вариацию признака (среднее, дисперсия, коэффициент вариации).

Для выделения приоритетных причин (наиболее важной или равнозначных и уравнивающих друг друга) проведена оценка эмпирических уровней показателя заболеваемости на соответствие нормальному закону: оценивались значения в динамике для территорий (для динамического ряда), в течение одного временного промежутка между разными территориями. Решение в пользу существования одной или нескольких доминирующих причин принималось при отклонении эмпирических уровней от нормального закона.

Кроме того, характер соответствия эмпирических данных нормальному закону учитывался при выборе статистических критериев. Если распределение эмпирических данных не соответствовало закону нормального распределения, использовались непараметрические методы.

Математическая обработка статистических данных проведена с использованием АС «СГМ», Microsoft Excel.

В данной статье приведены результаты анализа тенденции динамики.

1 Анализ тенденции динамики

Для характеристики изменения заболеваемости населения Пензенской области, выявленной впервые (в дальнейшем – заболеваемость), анализируем заболеваемость в период с 1996 г. по 2006 г. Сравнивая уровни заболеваемости разных лет можно предположить, что заболеваемость в целом растет. Однако уровни последующих лет не всегда выше уровня предыдущего года. Следовательно, рост заболеваемости наблюдается в среднем как тенденция. Уровни за-

болеваемости колеблются, отклоняясь от основной тенденции. Эти колебания могут быть вызваны причинами, действующими одновременно на территории области и имеющими временную изменчивость.

Тенденция динамики связана с длительно существующими причинами, при изменении которых может измениться и тенденция динамики.

Колебания связаны с действием краткосрочных или циклических факторов, влияющих на отдельные уровни динамического ряда и отклоняющие уровни от тенденции в разном направлении.

При статистическом изучении динамики отделим тенденцию и колеблемость и оценим их количественно.

Для оценки тенденции динамики имеет значение изменение величины уровня показателя, характер изменения (равномерный или неравномерный) и описание тенденции в форме уравнения (тренд). Изменение уровня показателя измеряем с помощью следующих показателей: абсолютного прироста, ускорения абсолютного прироста, темпа роста, темпа прироста и средних абсолютного прироста, среднего темпа роста и среднего темпа прироста. Для выявления средней тенденции рассчитываем значения среднего абсолютного прироста, среднего темпа роста, среднего темпа прироста. Результаты в целом по Пензенской области представлены в табл. 1.

Таблица 1

Средние показатели тенденции динамики первичной заболеваемости населения Пензенской области за период 1996–2006 гг.

Возрастная группа	Средний абсолютный прирост	Средний темп роста	Средний темп прироста	Средний абсолютный прирост к уровню 1996 г., %
Дети	6320,3	104,6	4,6	5,6
Подростки	4078,9	103,4	3,4	3,9
Взрослое население	285,3	100,4	0,4	0,5

Сравнивая тенденцию динамики показателя заболеваемости, выявленной впервые, детей, подростков и взрослого населения Пензенской области следует отметить разницу в характере поведения показателя первичной заболеваемости в разных возрастных группах на разных территориях (табл. 2).

Таблица 2

Средний абсолютный прирост показателя первичной заболеваемости населения Пензенской области за период 1996–2006 гг.

Территория	Дети	Подростки	Взрослое население
Башмаковский	6605,40	2764,91	–1839,2
Беднодемьяновский	9350,60	6069,22	2471,5
Бековский	7348,30	3596,55	1844,7
Белинский	5568,60	5617,35	1987,2
Бессоновский	2907,90	6468,05	141,2
Вадинский	8619,70	1502,62	–209,2
г. Кузнецк	9374,90	2704,39	2700,6
г. Пенза	8591,30	8630,3	–47,3

Городищенский	4384,30	5204,39	893,8
Земетченский	4717,70	2431,03	-1104,5
Иссинский	5800,10	-1827,28	1506,2
Каменский	2974,20	1756,1	-2650,6
Камешкирский	7587,10	3110,96	1972,1
Колышлейский	8076,60	9492,49	390,6
Кондольский	9140,50	9297,16	1865,5
Кузнецкий	3424,80	6941,48	1585,7
Лопатинский	511,90	3146,09	597,2
Лунинский	3312,50	2529,85	1395,1
Малосердобинский	3716,70	256,56	-494,8
Мокшанский	3249,40	1283,87	-96,8
Наровчатский	6717,10	5732,55	2032,4
Неверкинский	6786,30	6164,63	1878,3
Нижеломовский	4463,10	4259,8	707,5
Никольский	3834,50	-450,89	547,6
Пачелмский	3540,70	1044,65	1368,8
Пензенский	5521,30	7199,99	173,8
Сердобский	4876,00	6685,66	1543,8
Сосновоборский	5645,00	314	1870
Тамалинский	9383,10	5844,61	-9,3
Шемышейский	845,20	5171,1	60,1

В целом по Пензенской области показатель первичной заболеваемости имеет положительную тенденцию динамики. Средние показатели, характеризующие тенденцию динамики: средний абсолютный прирост, средний темп роста, средний темп прироста, отношение среднего абсолютного прироста к уровню 1996 г. – существенно различаются в разных возрастных группах и на разных территориях. В табл. 2 дана сравнительная характеристика среднего абсолютного прироста для разных возрастных групп.

Для детского населения все средние показатели тенденции динамики указывают на ускоряющийся рост показателя первичной заболеваемости детей. При этом на тех территориях, где в 1996 г. уровень показателя первичной заболеваемости был ниже, за редким исключением, отмечается нарастание изменений с более высокой скоростью. Можно предположить, что если существующая тенденция сохранится, то с течением времени уровни показателя на разных территориях примерно выровняются.

Для подростков средние показатели тенденции динамики указывают на рост показателя первичной заболеваемости. По сравнению с показателями первичной заболеваемости у детей, скорость нарастания изменений в целом ниже. Однако изменения показателя по сравнению с уровнем 1996 г. существенно различаются на разных территориях и неоднозначны. Зависимость скорости нарастания изменения от первоначального уровня показателя не очевидна.

Изменение показателя первичной заболеваемости взрослого населения на большей части территорий указывает на рост показателя, тем не менее часть территорий имеет тенденцию к снижению показателя. Средние показатели тенденции динамики ниже, чем в других возрастных группах. Скорость нарастания изменений показателя ниже, чем в других группах, и ряд территорий имеют не значимый средний темп прироста.

Для более детальной характеристики тенденции динамики необходимо определить тип тенденции динамики – тренд, рассчитать параметры тренда.

2 Тип тенденции динамики и измерение параметров тренда

Уровень показателя складывается из базисной части, которая является результатом тенденции динамики, и отклонения от базиса в результате колебания, которое возникает в данный временной отрезок. Тенденцию динамики измеряем трендом.

Для установления типа тренда, параметров тренда был использован регрессионный анализ. Одно из обязательных условий применения регрессионного анализа является соответствие эмпирических данных закону нормального распределения. Вывод о близости распределения нормальному закону делался по значениям асимметрии и эксцесса. Распределение можно считать нормальным, если показатели асимметрии и эксцесса не превышают своих двукратных средних квадратических отклонений [1]. Для показателя асимметрии это значение равно 1,32; для показателя эксцесса – 2,56. Расчетные коэффициенты асимметрии и эксцесса меньше расчетных значений для всех возрастных категорий (дети, подростки и взрослые) и всех территориальных единиц Пензенской области, можно предположить соответствие распределения эмпирических данных закону нормального распределения, в связи с чем применение классического регрессионного анализа является обоснованным [2].

При выборе типа регрессионной модели принималось во внимание: во-первых, графическое изображение динамического ряда, во-вторых, связь между реальным откликом и расчетным, полученным в результате регрессионного анализа. Решение принималось в пользу модели с сильной связью с учетом оценки адекватности модели.

Линейный тренд (линейная модель первого порядка) отражает тенденцию изменений при действии множества разнообразных факторов, изменяющихся различным образом по разным закономерностям. Равнодействующая этих факторов выражается примерно постоянной абсолютной скоростью изменения, т.е. в прямолинейном тренде [1].

Параболический тренд или линейная модель второго порядка выражает ускоренное или замедленное изменение уровней ряда с постоянным ускорением. Такой характер развития можно ожидать при наличии ограниченного числа основных факторов, определяющих рост показателя.

Выявленные особенности тенденции динамики представлены в табл. 3.

Характеристика тенденции динамики первичной заболеваемости населения
Пензенской области

Территория	Тенденция динамики показателя первичной заболеваемости в возрастных группах		
	Дети	Подростки	Взрослые
1	2	3	4
Башмаковский	Равномерный рост	Равномерный рост	Неравномерное снижение
Беднодемьяновский	Равномерный рост	Равномерный рост	Неравномерный существенно ускоряющийся рост
Бековский	Равномерный рост с незначимым замедлением	Тенденция незначима	Равномерный рост с незначимым замедлением
Белинский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост
Бессоновский	Равномерный рост с незначимым замедлением	Равномерный рост	Тенденция незначима
Вадинский	Равномерный рост с незначимым ускорением	Равномерный рост	Неравномерный ускоряющийся рост
г. Кузнецк	Равномерный рост с незначимым ускорением	Тенденция незначима	Равномерный рост
г. Пенза	Равномерный рост	Равномерный рост	Неравномерное значимое медленное снижение
Городищенский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост
Земетченский	Неравномерный существенно ускоряющийся рост	Равномерный рост	Тенденция незначима
Иссинский	Равномерный рост с незначимым ускорением	Неравномерное ускоряющееся снижение показателя	Тенденция незначима
Каменский	Неравномерный ускоряющийся рост	Неравномерный ускоряющийся рост показателя	Неравномерный незначительно ускоряющийся рост
Камешкирский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост
Колышлейский	Равномерный рост с незначимым ускорением	Равномерный рост	Тенденция незначима
Кондольский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост с незначимым ускорением
Кузнецкий	Неравномерный замедляющийся рост	Равномерный рост	Равномерный рост с незначимым замедлением
Лопатинский	Неравномерный ускоряющийся рост	Равномерный рост	Неравномерный ускоряющийся рост
Лунинский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост

Окончание табл. 3

1	2	3	4
Малосердобинский	Равномерный рост	Неравномерный ускоряющийся рост показателя	Равномерный рост с незначимым ускорением
Мокшанский	Неравномерный замедляющийся рост	Тенденция незначима	Тенденция незначима
Наровчатский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост
Неверкинский	Равномерный рост	Неравномерный ускоряющийся рост показателя	Равномерный рост
Нижнеломовский	Равномерный рост с незначимым замедлением	Равномерный рост	Равномерный рост с незначимым ускорением
Никольский	Неравномерный существенно ускоряющийся рост	Тенденция незначима	Неравномерный ускоряющийся рост показателя
Пачелмский	Равномерный рост	Неравномерный ускоряющийся рост показателя	Тенденция незначима
Пензенский	Равномерный рост	Равномерный рост	Равномерный рост
Сердобский	Равномерный рост	Равномерный рост	Неравномерный существенно ускоряющийся рост
Сосновоборский	Равномерный рост	Тенденция незначима	Равномерный рост с незначимым замедлением
Тамалинский	Равномерный рост	Равномерный рост	Тенденция незначима
Шемышейский	Тенденция незначима	Равномерный рост	Неравномерный ускоряющийся рост показателя
По области	Равномерный рост	Неравномерный существенно ускоряющийся рост	Равномерный рост с незначимым ускорением

3 Измерение устойчивости в динамике

Для оценки устойчивости выявленной тенденции динамики показателей первичной заболеваемости по Пензенской области и оценке устойчивости уровней динамического ряда проведен ранговый корреляционный анализ (Ч. Спирмэн) [1, 2]. Устойчивость характеризует, насколько устойчив процесс роста показателя первичной заболеваемости. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Характеристика устойчивости динамики первичной заболеваемости населения Пензенской области

Территория	Коэффициент ранговой корреляции			Устойчивость динамического ряда		
	Дети	Подростки	Взрослые	Дети	Подростки	Взрослые
Башмаковский	0,90	0,83	-0,67	Сильная	Сильная	Средняя
Беднодемьяновский	0,94	0,84	0,70	Сильная	Сильная	Средняя
Бековский	0,85	0,47	0,77	Сильная	Слабая	Выше среднего

Белинский	0,95	0,60	0,93	Сильная	Средняя	Сильная
Бессоновский	0,85	0,89	0,04	Сильная	Сильная	Слабая
Вадинский	0,85	0,81	0,26	Сильная	Сильная	Слабая
г. Кузнецк	0,96	0,11	0,89	Очень сильная	Слабая	Сильная
г. Пенза	0,98	0,96	0,26	Очень сильная	Очень сильная	Слабая
Городищенский	0,96	0,93	0,89	Очень сильная	Сильная	Сильная
Земетченский	0,8	0,71	-0,16	Сильная	Выше среднего	Слабая
Иссинский	0,92	-0,34	0,55	Сильная	Слабая	Средняя
Каменский	0,48	0,31	-0,23	Слабая	Слабая	Слабая
Камешкирский	0,91	0,69	0,87	Сильная	Средняя	Сильная
Колышлейский	0,86	0,91	-0,05	Сильная	Сильная	Слабая
Кондольский	0,95	0,98	0,67	Сильная	Очень сильная	Средняя
Кузнецкий	0,71	0,86	0,48	Выше среднего	Сильная	Слабая
Лопатинский	0,25	0,86	0,23	Слабая	Сильная	Слабая
Лунинский	0,83	0,68	0,90	Сильная	Средняя	Сильная
Малосердобинский	0,88	0,00	-0,16	Сильная	Слабая	Слабая
Мокшанский	0,70	0,05	-0,11	Средняя	Слабая	Слабая
Наровчатский	0,98	0,80	0,82	Очень сильная	Сильная	Сильная
Неверкинский	0,96	0,56	0,87	Очень сильная	Средняя	Сильная
Нижнеломовский	0,79	0,79	0,72	Выше среднего	Выше среднего	Выше среднего
Никольский	0,72	0,22	0,00	Выше среднего	Слабая	Слабая
Пачелмский	0,82	0,41	0,20	Сильная	Слабая	Слабая
Пензенский	0,86	0,94	0,72	Сильная	Сильная	Выше среднего
Сердобский	0,91	0,94	0,62	Сильная	Сильная	Средняя
Сосновоборский	0,95	0,10	0,93	Сильная	Слабая	Сильная
Тамалинский	0,94	0,96	0,30	Сильная	Очень сильная	Слабая
Шемышейский	0,50	0,93	0,45	Средняя	Сильная	Слабая
По области	1,0	0,97	0,71	Очень сильная	Очень сильная	Выше среднего

Анализ устойчивости тренда выявил *полную устойчивость тренда для детей, подростков и взрослого населения*. В отличие от тренда, устойчивость уровней динамического ряда ниже.

Динамический ряд показателей первичной заболеваемости детей на большей части территорий имеет устойчивость очень сильную, сильную, выше средней, среднюю. Слабая устойчивость отмечена в Каменском и Лопатинском районах. Коэффициенты ранговой корреляции имеют положительное значение, что подтверждает наличие устойчивого роста показателя. По области получен абсолютный устойчивый рост показателя.

Устойчивость уровней первичной заболеваемости подростков ниже по сравнению с устойчивостью уровней первичной заболеваемости детей. Слабая устойчивость динамического ряда отмечена в Бековском, Иссинском, Каменском, Малосердобинском, Мокшанском, Никольском, Пачелмском, Сосновоборском районах, г. Кузнецке. По области имеем устойчивый рост показателя.

Устойчивость уровней первичной заболеваемости взрослого населения ниже по сравнению с устойчивостью уровней первичной заболеваемости детей и подростков. На большей части территорий отмечена средняя и слабая устойчивость. В Башмаковском районе получен отрицательный коэффициент корреляции, поэтому устойчивость характеризуем как устойчивое снижение показателя. На тех территориях, где получен отрицательный коэффициент корреляции менее 0,5, снижение уровня показателя неустойчивое. По области имеем устойчивый рост показателя.

Таким образом, при устойчивом тренде первичной заболеваемости анализ устойчивости уровней динамического ряда выявил существенное отклонение устойчивости динамического ряда от устойчивости тренда. Отклонение возникает за счет колеблемости уровней первичной заболеваемости.

Заключение

Качественное изучение характера тенденции динамики включает анализ типа тренда и оценку параметров тренда уровней первичной заболеваемости для разных возрастных групп на разных территориях Пензенской области. Для определения типа тренда и оценки параметров тренда использован регрессионный анализ. Для разных территорий и разных возрастных групп получены регрессионные модели тенденции динамики показателя первичной заболеваемости. В результате подбора адекватных регрессионных моделей характеру поведения показателя наилучшим образом соответствуют либо линейная модель первого порядка, либо линейная модель второго порядка (парабола или экспонента).

Подобранные с помощью регрессионного анализа модели позволили получить выровненные значения уровней показателя первичной заболеваемости, свободные от колеблемости, т.е. установить изменение заболеваемости в форме «чистого» тренда. Выровненные значения (тренд) характеризуют истинную тенденцию динамики без искажающего влияния колеблемости. Для разных территорий и разных возрастных групп тенденция динамики характеризуется направлением (рост, снижение, отсутствие динамики), характером изменений (равномерные, неравномерные изменения).

Если характеру изменения уровней заболеваемости соответствует линейная модель первого порядка, то тенденция динамики интерпретируется как равномерное изменение показателя. Если характеру изменения уровней заболеваемости соответствует линейная модель второго порядка, то основная тенденция динамики – неравномерное изменение заболеваемости.

Оценку причин изменения уровней показателя первичной заболеваемости детей, подростков, взрослого населения Пензенской области следует проводить с учетом характера тенденции динамики, устойчивости динамического ряда, колеблемости, пространственной вариации показателя первичной заболеваемости.

Линейная модель первого порядка отражает тенденцию изменения при действии множества разнообразных факторов, изменяющихся различным об-

разом по разным закономерностям. Равнодействующая этих факторов при взаимопогашении индивидуальных особенностей приводит к равномерному изменению показателя.

Линейная модель второго порядка выражает неравномерное изменение уровней. Такое поведение может возникнуть при наличии ограниченного числа факторов, определяющих изменение показателя. Следует дифференцировать по возможности приоритетные факторы, определяющие тенденцию динамики, колеблемость, пространственную вариацию показателя.

Работа выполняется в рамках программы «Совершенствование социально-гигиенического мониторинга здоровья населения Пензенской области».

Список литературы

- 1 **Елесева, И. И.** Общая теория статистики : учебник / И. И. Елесева, М. М. Юзбашев ; под ред. чл.-корр. РАН И. И. Елисевой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Финансы и статистика, 2001. – 480 с.
- 2 Справочник по прикладной статистике : в 2-х т. : пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, С. А. Айвазяна [и др.]. – М. : Финансы и статистка, 1990.
- 3 **Славин, М. Б.** Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М. : Медицина, 1989. – 304 с.

ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ОТДЕЛЕНИЯ ОРТОПЕДИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ И ОТДЕЛЕНИЯ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Работа посвящена научному обоснованию использования микробиологического мониторинга бактериальной флоры пациентов и объектов внешней среды в многопрофильном хирургическом стационаре с целью выявления ведущих внутрибольничных штаммов.

Проведен микробиологический скрининг раневых секретов 20 пациентов и 50 объектов внешней среды. Выявлены внутрибольничные штаммы хирургического стационара, их биологические особенности, основные места обитания, уровень контаминации различных объектов внешней среды, недостатки противоэпидемического режима.

Актуальность

Ежегодно в России регистрируется от 30 до 50 тыс. случаев внутрибольничных инфекций (ВБИ), однако по расчетным данным эта цифра в 40–50 раз выше [1]. Присоединение ВБИ к основному заболеванию увеличивает в среднем на 6–8 дней продолжительность пребывания пациента в стационаре. Летальность в группе лиц с внутрибольничными инфекциями значительно превышает таковую среди аналогичных групп больных без них [2]. Структура ВБИ в многопрофильных стационарах специфична, однако в крупных учреждениях хирургического профиля с наиболее высоким уровнем заболеваемости преобладают гнойно-септические инфекции (ГСИ), достигающие 65–75 % [3]. Основная роль в решении проблемы выявления и профилактики ГСИ отводится быстрой и надежной диагностике условно-патогенных микроорганизмов – их основных возбудителей. Оценка фенотипического спектра патогенов и их доминирующих эпидемиологических маркеров позволяет своевременно выявить госпитальные штаммы, дает возможность определить тактику лечения больных, внести коррективы в систему мер профилактики [4]. В большей степени это относится к так называемым внутрибольничным эковамам – вариантам бактерий, адаптированных к обитанию в больничных стационарах (экосистемах). Именно эти варианты в силу своих биологических свойств вызывают наиболее тяжелые клинические формы патологии, нередко приводя к вспышкам инфекции. Они характеризуются множественной резистентностью к антибиотикам, повышенной устойчивостью к дезинфектантам, более высокой вирулентностью, антагонистической активностью, внутривидовой изменчивостью, интенсивным обменом генетическим материалом и повышенной миграцией [5].

Таким образом, изучение ведущих внутрибольничных штаммов и вопросы совершенствования микробиологического мониторинга гнойно-септических инфекций в хирургическом стационаре являются актуальными.

Целью настоящего исследования явилось изучение ведущих внутрибольничных штаммов отделения ортопедии и травматологии и отделения гнойной хирургии на основе микробиологического мониторинга.

Материалы и методы исследований

Работа выполнена на базе двух структурных подразделений ведущего многопрофильного хирургического стационара Пермского края – отделения ортопедии и травматологии (первая группа наблюдения) и отделения гнойной хирургии (вторая группа наблюдения). Отделение ортопедии и травматологии рассчитано на 60 коек, включает послеоперационные палаты, процедурный кабинет, «чистую» и «гнойную» перевязочную, подсобные помещения и занимает пятый этаж типового здания хирургического корпуса. В этом же корпусе на шестой этаже расположено отделение гнойной хирургии на 60 коек. Функциональные помещения обоих отделений, включая операционные, перевязочные, процедурные, санитарные узлы, бытовые комнаты в поэтажном разрезе точно соответствуют друг другу.

В 2006 г. на базе этих отделений был организован сплошной микробиологический скрининг 20 пациентов (по десять человек из каждого отделения) и 50 объектов внешней среды (по 25 образцов). Всего было исследовано 70 проб различных материалов. В процессе скрининга у пациентов были изучены мазки из ран и дренажи. Забор материала осуществляли на момент присутствия больных в стационаре без привязки к клиническим показаниям. Забор биологических проб осуществляли стерильными ватными тампонами. Посев клинического материала проводили на плотные питательные среды (кровяной агар, агар Эндо, Сабуро, ЖСА) и в среды обогащения (глюкозный бульон, полужидкую модифицированную среду СКС-199). Оценка санитарно-гигиенического состояния внешней среды предполагала изучение обсемененности различных предметов, объединенных в группы. Первая группа включала перчатки, смывы с рук медицинского персонала и полотенец (шесть проб в первой группе наблюдения и четыре – во второй группе). Вторая – перевязочный материал и инструментарий, в том числе отработанный (четыре и две пробы). Третья – смывы с поверхностей предметов (10 и 14 проб). Четвертая – растворы для обработки пациентов и дезинфицирующие растворы, используемые в отделениях на момент проведения скрининга (по пять проб соответственно). Пробы с объектов внешней среды засеивали в среду для контроля стерильности, глюкозный бульон и среду Сабуро. Со сред первичного посева (при наличии роста микроорганизмов после суточной инкубации в стандартном режиме) производили высевы на кровяной агар с последующей идентификацией бактериальных культур до вида. Оценка биологических свойств, факторов патогенности и антибактериальную чувствительность выделенных в ходе исследований бактериальных штаммов (в том числе к дезинфицирующим растворам) осуществляли по общепринятым методикам, регламентирующим работу микробиологической лаборатории [6, 7]. В процессе идентификации штаммов были использованы тест-системы фирмы Lachema. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом проводили на среде Мюллера–Хинтона с использованием аппарата для определения стандарта мутности бактериальной взвеси (Densi-La-Meter II Lachema) и диспенсера дисков (HiDisc Dispenser Marc III HiMedia) с антибиотиками производства HiMedia [8]. Оценка чувствительности к дезинфектантам – диско-диффузионным методом и ускоренным методом в макропланшетах [9].

Критериями оценки внутрибольничных эковаров явились наличие у штаммов выраженных природных или приобретенных факторов патогенно-

сти, высокий уровень колонизации пациентов (30 % и более от числа обследованных без учета лиц, переведенных из других стационаров или отделений), устойчивость к рабочим растворам дезинфектантов.

Фенотипическую сопоставимость штаммов, выделенных от пациентов и из внешней среды, оценивали с использованием компьютерной программы HWONET 5.4, статистическую обработку материала проводили с помощью таблиц Excel и программы Biostat (2005).

Результаты и обсуждение

Сплошной микробиологический скрининг раневого отделяемого 20 пациентов и 50 проб с объектов внешней среды двух отделений хирургического стационара позволил выделить 77 штаммов микроорганизмов. Из них в первой группе 31 штамм (15 у пациентов и 16 из внешней среды), во второй группе 46 штаммов (20 и 26 соответственно). При этом у пациентов ортопедо-травматологического отделения микрофлора носила выраженную грамположительную направленность ($96,8 \pm 3,2 \%$), а у пациентов отделения гнойной хирургии – грамотрицательную ($60,0 \pm 11,0 \%$, $p < 0,0001$). Это соответствовало показателям санитарно-гигиенического состояния объектов внешней среды этих отделений. Так, из внешней среды отделения травматологии и ортопедии (первая группа наблюдения) был выделен только один грамотрицательный представитель бактериальной флоры ($4,0 \pm 3,9 \%$). Напротив, во внешней среде отделения гнойной хирургии (вторая группа наблюдения) удельный вес грамотрицательной флоры был существенным ($30,8 \pm 9,1 \%$) и достоверно ($p < 0,0001$) превысил уровень первой группы.

Этиологическая структура микрофлоры раневого отделяемого пациентов первой группы была представлена 15 штаммами микроорганизмов, относящихся к 11 фенотипам бактерий, а объектов внешней среды – 16 штаммами, представителями девяти фенотипических вариантов (стафилококки, цепочечные кокки, энтеробактерии, псевдомонады, споровые аэробы). Среди них были выделены микроорганизмы с выраженными факторами патогенности, в том числе высоко устойчивые к антибиотикам: резистентный к ампициллину, оксациллину, эритромицину, гентамицину, доксициклину, цефотаксиму *Staphylococcus epidermidis* (MRSE); плазмокоагулирующий *Staphylococcus aureus* и *S. aureus*, продуцирующий пенициллиназу; устойчивая к амоксиклаву, ципрофлоксацину, гентамицину *Serratia fonticola*; устойчивая к цефотаксиму, гентамицину и ципрофлоксацину *Pseudomonas aeruginosa*, полирезистентный штамм *Bacillus cereus* (табл. 1).

Таблица 1

Микрофлора раневых секретов пациентов и объектов внешней среды отделения ортопедии и травматологии хирургического стационара (первая группа наблюдения)

Фенотипические варианты микроорганизмов	Микрофлора пациентов ($n = 10$)		Микрофлора внешней среды ($n = 25$)	
	абс.	$M \pm m, \%$	абс.	$M \pm m, \%$
1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	4	$40,0 \pm 15,5$	6	$24,0 \pm 8,5$
<i>S. epidermidis</i> (устойчивый к пенициллину, ампициллину)	1	$10,0 \pm 9,5$	1	$4,0 \pm 3,9$

1	2	3	4	5
<i>S. epidermidis</i> (устойчивый к эритромицину)	0	0,0 ± 0,0	1	4,0 ± 3,9
<i>S. epidermidis</i>	1	10,0 ± 9,5	2	8,0 ± 5,4
<i>S. chromogenes</i>	1	10,0 ± 9,5	1	4,0 ± 3,9
<i>S. aureus</i>	1	10,0 ± 9,5	1	4,0 ± 3,9
<i>S. aureus</i> (пенициллиназа+)	1	10,0 ± 9,5	0	0,0 ± 0,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	10,0 ± 9,5	0	0,0 ± 0,0
<i>E. faecium</i>	1	10,0 ± 9,5	0	0,0 ± 0,0
<i>Streptococcus</i> (группы <i>viridans</i>)	1	10,0 ± 9,5	1	4,0 ± 3,9
<i>Serratia fonticola</i>	1	10,0 ± 9,5	0	0,0 ± 0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,0 ± 0,0	1	4,0 ± 3,9
<i>Bacillus cereus</i> (полирезистентный)	2	20,0 ± 12,6	2	8,0 ± 5,4
Итого	15	100,0 ± 0,0	16	100,0 ± 0,0

S. epidermidis (MRSE) имел самый высокий уровень колонизации пациентов (40,0 ± 15,5 %), контаминировал 24,0 ± 8,5 % проб внешней среды, в том числе перчатки после обработки ран, стерильный стол с инструментами, стол в процедурной, там же кушетку и внутреннюю поверхность ящика с бинтами и перчатками, руки медицинской сестры. Он был устойчив к 0,05 % раствору хлоргексидина и раствору перманганата калия. Высокочувствительный плазмодоагулирующий *S. aureus* был выделен из раны только у одного пациента (10,0 ± 9,5) и был обнаружен на полотенце для перчаток после обработки этого же пациента. Продуцирующий пенициллиназу *S. aureus* и полирезистентный штамм *S. fonticola* с уровнем колонизации пациентов по 10,0 ± 9,5 % каждый не встречались во внешней среде и проявляли высокую чувствительность к дезинфицирующим растворам отделения. Полирезистентный *B. cereus* колонизировал 20,0 ± 12,6 % пациентов и контаминировал 8,0 ± 5,4 % объектов внешней среды (полотенце для перчаток персонала и инструментарий до предстерилизационной очистки), но был чувствительным ко всем дезинфектантам. *P. aeruginosa* была выделена в перевязочном кабинете из канализационного отверстия в раковине и не встречалась у пациентов.

Таким образом, в отделении ортопедии и травматологии (первая группа наблюдения) единственным штаммом, соответствующим критериям «внутрибольничного эковара», был выявлен *S. epidermidis* (MRSE). Он имел выраженные патогенные факторы (продуцировал β-лактамазу), колонизировал 40,0 ± 15,5 % пациентов и был устойчив к рабочим растворам дезинфектантов изучаемого отделения (хлоргексидину и перманганату калия). Наиболее контаминированными объектами внешней среды оказались перчатки персонала (33,3 ± 19,2 %) и поверхности предметов (40,0 ± 15,5 %).

Микрофлора отделения гнойной хирургии (вторая группа наблюдения), составляющая 20 штаммов от пациентов и 26 штаммов из внешней среды, включала соответственно 10 и 13 референс-типов бактерий. В их числе неферментирующие грамотрицательные бактерии, энтеробактерии, энтерококки, стафилококки и представители споровых форм (табл. 2).

Из них семь фенотипических вариантов имели выраженные природные или приобретенные факторы патогенности: полирезистентный *A. baumannii*; устойчивая к цефотаксиму, гентамицину и ципрофлоксацину *P. aeruginosa*; устойчивый к амоксиклаву, цефотаксиму, нитрофурантоину *P. vulgaris*; полирезистентный *E. cloacae*; устойчивый к пенициллину *E. faecalis*; полирезистентный *E. faecium*; устойчивый к гентамицину MRSE.

Таблица 2

Микрофлора раневых секретов пациентов и объектов внешней среды
отделения гнойной хирургии (вторая группа наблюдения)

Фенотипы микроорганизмов	Микрофлора пациентов ($n = 10$)		Микрофлора внешней среды ($n = 25$)	
	абс.	% $\pm m$	абс.	% $\pm m$
<i>Acinetobacter baumani</i> (полирезистентный)	2	20,0 $\pm$ 12,6	0	0,0 $\pm$ 0,0
<i>A. lwoffii</i>	1	10,0 $\pm$ 9,5	0	0,0 $\pm$ 0,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,0 $\pm$ 0,0	1	4,0 $\pm$ 3,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	30,0 $\pm$ 14,5	4	16,0 $\pm$ 7,3
<i>Proteus vulgaris</i>	3	30,0 $\pm$ 14,5	1	4,0 $\pm$ 3,9
<i>Enterobacter cloacae</i> (полирезистентный)	3	30,0 $\pm$ 14,5	2	8,0 $\pm$ 5,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	20,0 $\pm$ 12,6	3	12,0 $\pm$ 6,5
<i>E. faecalis</i> (устойчивый к пенициллину)	2	20,0 $\pm$ 12,6	1	4,0 $\pm$ 3,9
<i>E. faecalis</i> (устойчивый к ампициллину)	2	20,0 $\pm$ 12,6	1	4,0 $\pm$ 3,9
<i>E. faecium</i> (полирезистентный)	0	0,0 $\pm$ 0,0	1	4,0 $\pm$ 3,9
<i>E. faecium</i>	0	0,0 $\pm$ 0,0	1	4,0 $\pm$ 3,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	10,0 $\pm$ 9,5	2	8,0 $\pm$ 5,4
<i>S. epidermidis</i>	0	0,0 $\pm$ 0,0	3	12,0 $\pm$ 6,5
<i>S. epidermidis</i> (MRSE)	1	10,0 $\pm$ 9,5	3	12,0 $\pm$ 6,5
<i>S. capitis</i>	0	0,0 $\pm$ 0,0	2	8,0 $\pm$ 5,4
Споровая палочка	0	0,0 $\pm$ 0,0	1	4,0 $\pm$ 3,9
Итого	20	100,0 $\pm$ 0,0	26	100,0 $\pm$ 0,0

Штаммы *P. aeruginosa* колонизировали 30,0 $\pm$ 14,5 % пациентов, были обнаружены в перевязочном материале от больного, на перчатках персонала, в 1 % растворе лизоформина. *P. vulgaris* с уровнем колонизации пациентов 30,0 $\pm$ 14,5 % обнаружен на контейнере с «грязным» перевязочным материалом и оказался устойчив к рабочему раствору дезинфектанта. *E. cloacae* колонизировал 30,0 $\pm$ 14,5 % пациентов, проявляя полную устойчивость к рабочему и свежеприготовленному дезинфицирующему раствору, был выделен с водопроводного крана и стерильного манипуляционного стола в процедурном кабинете. Полирезистентный *A. baumani* встретился у 20,0 $\pm$ 12,6 % пациентов, но был чувствительным ко всем дезинфицирующим растворам и не выделялся во внешней среде. *E. faecalis*, устойчивый к ампициллину и чувствительный к раствору лизоформина с уровнем колонизации пациентов 20,0 $\pm$ 12,6 %, был найден в лотке из-под смывных вод. Полирезистентный *E. faecium* во внешней среде контаминировал использованный одноразовый лоток из-под смывных вод, однако не был обнаружен у пациентов и оставался чувствительным к дезинфицирующим растворам. MRSE колонизировал 10,0 $\pm$ 9,5 % пациентов, был обнаружен на рабочем медицинском халате, процедурном столе в манипуляционной, полотенце для рук персонала, проявлял чувствительность к ведущим дезинфектантам отделения.

Таким образом, внутрибольничными штаммами отделения гнойной хирургии явились полирезистентные *P. Aeruginosa*, *P. vulgaris* и *E. cloacae*. Все они были представителями грамотрицательной условно-патогенной флоры с выраженными природными (наличие эндотоксина) и приобретенными факторами патогенности (продукция β -лактамаз), обладали высокой колонизирующей

щей способностью (встречались более чем у 30 % пациентов) и устойчивостью к рабочим растворам дезинфицирующих средств изучаемого отделения. Наиболее загрязненными объектами внешней среды оказались «грязный» перевязочный материал ($100,0 \pm 0,0$ %), перчатки медицинского персонала $75,0 \pm 21,6$ % и дезинфицирующие растворы ($60,0 \pm 21,9$ %).

Сплошной микробиологический скрининг пациентов и объектов внешней среды многопрофильного хирургического стационара явился эффективным методом по выявлению госпитальных экovarов в его структурных подразделениях. Видовой состав и фенотипические свойства этих штаммов были специфичны для каждого отделения. Вместе с тем все их представители обладали измененными биологическими свойствами, выраженными факторами патогенности, были обнаружены во внешней среде, отличались от других фенотипических вариантов условно-патогенной микрофлоры высоким уровнем колонизации пациентов и устойчивостью к дезинфектантам. А часть из них ($20,0 \pm 12,6$ %) находилась в самих дезинфицирующих растворах. Наиболее загрязненными объектами внешней среды явились перчатки персонала ($57,1 \pm 18,7$ %). Отметим, что внутрибольничные штаммы отделения гнойной хирургии («грязного» отделения) были также нами обнаружены в отделении ортопедии и травматологии («чистого» отделения), которое расположено этажом ниже. Так, внутрибольничный экovar *P. aeruginosa*, колонизирующий большинство пациентов и загрязняющий многочисленные объекты внешней среды (включая дезинфицирующие растворы) отделения гнойной хирургии, был выделен из канализационного стока в отделении ортопедии и травматологии. Учитывая высокую вирулентность выделенного штамма и его способность к быстрому распространению во внешней среде, при неудовлетворительном противоэпидемическом режиме в ортопедическом отделении этот микроорганизм в течение короткого промежутка времени может колонизировать большое количество пациентов и объектов внешней среды, превратившись во внутрибольничный штамм отделения ортопедии и травматологии, и привести к вспышке ВБИ. Это еще раз подтверждает значимость соблюдения архитектурно-планировочных стандартов при размещении отделений в хирургическом стационаре.

Проведенные исследования позволили нам выявить ведущие внутрибольничные штаммы хирургического стационара, их биологические особенности, основные места обитания, уровень контаминации различных объектов внешней среды, недостатки противоэпидемического режима внутри каждого изучаемого структурного подразделения и в учреждении в целом. Принятие своевременных управленческих решений, направленных на прерывание эпидемического процесса после всестороннего анализа результатов микробиологического мониторинга, будет способствовать снижению гнойно-септической заболеваемости в хирургическом стационаре.

Выводы

1. Внутрибольничные штаммы хирургического стационара специфичны для каждого структурного подразделения и представлены измененными биологическими вариантами микроорганизмов с выраженными природными и(или) приобретенными факторами патогенности, включающими продукцию β -лактамаз.

2. В отделении гнойной хирургии внутрибольничными штаммами являются представители грамотрицательной флоры: полирезистентные *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* и *Enterobacter cloacae*, а в отделении травматологии и ортопедии – грамположительный метициллинрезистентный *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

3. Наиболее высокий уровень контаминации ($57,1 \pm 18,7 \%$) внутрибольничными штаммами среди объектов внешней среды имеют перчатки персонала.

4. Внутрибольничные штаммы имеют высокую ($100,0 \pm 0,0 \%$) устойчивость к рабочим растворам дезинфектантов, используемых в отделениях, а в $20,0 \pm 12,6 \%$ случаев сами контаминируют дезинфицирующие растворы.

5. В условиях многопрофильного стационара при нарушении архитектурно-планировочных стандартов и неудовлетворительном санитарно-противоэпидемическом режиме внутрибольничные штаммы одного отделения могут колонизировать другие отделения.

Список литературы

1. **Добрынин, В. М.** Микробиологическая диагностика гнойно-септических инфекций: Рекомендации для врачей / В. М. Добрынин, Н. М. Каргальцева, И. А. Добрынина. – СПб, 1996. – 53 с.
2. **Garner, M.** Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals / M. Garner // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 1996. – V. 17. – P. 53–80.
3. **Брусина, Е. Б.** Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии / Е. Б. Брусина, И. П. Рычагов. – Новосибирск : Наука, 2006. – 176 с.
4. **Брико, Н. И.** Контроль внутрибольничных инфекций / Н. И. Брико. – М. : Русский врач, 2003. – 96 с.
5. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. – М. : Минздрав России, 2004. – 75 с.
6. **Красильников, А. П.** Микробиологический словарь-справочник / А. П. Красильников, Т. Р. Романовская. – Минск : Асар, 1999. – С. 67.
7. **Хоулт, Д.** Определитель бактерий Берджи : в 2-х т. / Д. Хоулт, Н. Криг, П. Снит [и др.]. – М. : Мир, 1997. – 799 с.
8. Методические указания по ускоренному определению устойчивости бактерий к дезинфекционным средствам №1100-26-0-117 от 10.01.2000 г.
9. **Покровский, В. И.** Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В. И. Покровский, Н. А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 12–14.

О КОРПОРАТИВНОЙ КУЛЬТУРЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Целью настоящей публикации является попытка автора ответить на простой, на первый взгляд, вопрос: «Представляет ли в современной России система здравоохранения как отрасль социальной специфической деятельности общества корпоративную структуру с внутрикорпоративными отношениями и корпоративной культурой?».

Слово «корпорация» (*corporatio*) означает объединение, общество, союз. В современном значении это понятие означает оптимальную форму организации крупномасштабного производства товаров и услуг *в условиях рыночной экономики* [1].

Следуя представленному определению, признавая факт формирующихся рыночных отношений в государстве как определенной внешней среды существования организации (в самом широком смысле ее понимания), казалось бы, можно соотнести существующую систему отечественного здравоохранения и наличествующие взаимоотношения в медицине с корпоративными категориями и сущностями.

Вместе с тем преимущественный государственный характер внутриотраслевых производственных отношений в здравоохранении России начала XXI в., крайне слабое развитие действительно реального цивилизованного рынка медицинских услуг, а следовательно, и маркетинговых отношений в медицине не позволяют сегодня рассматривать отрасль здравоохранения с точки зрения классического понимания корпорации и корпоративных отношений.

В лучшем случае можно говорить о некой профессиональной (медицинской) корпоративности, не связывая это понятие с рыночными характеристиками, присущими истинной корпорации, в частности такой сущности, как предпринимательская деятельность. Предпринимательство в медицине и здравоохранении – категории, слабо исследованные даже на уровне понятий, не говоря уже о прикладном приложении к отрасли производства и потребления медицинских услуг.

При организации внутрикорпоративных отношений в медицине и здравоохранении на рыночных принципах необходимо соблюдать целый ряд условий:

- превращение всех подразделений корпорации в сравнительно самостоятельные хозяйствующие объекты, законодательно обретающие права свободно распоряжаться, пользоваться и владеть средствами производства, самим выбирать формы организации и оплаты труда, технологию и управление производством медицинских услуг;
- замена структур прямого директивного управления на внутрикорпоративные подразделения, такие как маркетинговые службы, инвестиционные, инновационные, расчетно-финансовые, информационные;
- организация эффективных внутрифирменных единиц предпринимательства;
- расширение и интенсификация внутрикорпоративных отношений;
- разработка внутрикорпоративного хозяйственного механизма, создание системы стратегического, ситуационного и оперативного планирования, установление контрактно-договорных отношений между различными

подразделениями, введение системы внутрикорпоративных мотиваций, стимулов, санкций [1].

Признавая или нет профессиональное медицинское сообщество в рамках корпоративных или иных производственных отношений, необходимо подчеркнуть, что правила поведения, как писанные, так и неписанные, сложились и складываются в профессиональной среде независимо от той или иной формы такого сообщества. Такие отношения могут характеризоваться понятиями «организационная культура», «производственная культура», «деловая культура», «корпоративная культура».

В целом такую культуру отношений (корпоративную культуру) можно характеризовать как комплекс разделяемых членами организации мнений, эталонов поведения, настроений, символов, отношений, в совокупности определяющих индивидуальный облик организации.

В медицинском сообществе, как ни в каком другом, глубоки корни корпоративной этики и корпоративной культуры.

С именем Гиппократом связано представление о высоком моральном облике и образце этического поведения врача. В клятве Гиппократов как в своеобразном кодексе корпоративных отношений нашли отображение правила и нормы поведения, своеобразный нравственный и этический стандарт взаимоотношений между самими медицинскими работниками, а также между ними и пациентами.

Помимо прочего, в корпоративной культуре немаловажное значение имеют символы. Как известно, одним из традиционных медицинских символов является эмблема, изображающая ядовитую змею, обвивающую чашу с противоядием.

Корпоративную культуру во внутренней и внешней среде системы здравоохранения в социалистический период развития страны отчасти формировали продекларированные основные принципы советского здравоохранения, по существу действующие и сегодня: государственность, общедоступность и бесплатность медицинской помощи населению, единство медицинской науки и практики, профилактическое направление [2].

Коллегиальность в диагностике и лечении, медицинские коллоквиумы, врачебно-консультативные комиссии и подобные формы корпоративного принятия решений испокон веков были и остаются в традициях медицины.

С другой стороны, при государственной системе здравоохранения с ее жесткими принципами административной вертикали управления, бюрократической структурой организации, профессиональные корпоративно-коллегиальные исторически сложившиеся отношения входят в противоречие с административно-командными методами управления отраслью. Разрешение подобного противоречия в сторону управленческих структур в конечном итоге приводит к подмене истинной профессиональной корпоративности суррогатными формами насаждаемых сверху директив, лозунгов, принципов, якобы подразумевающих корпоративность профессионального сообщества.

Подобные директивы, спущенные сверху, а не правила, выработанные и установленные сложившимися в команде корпоративными отношениями, становятся формальными лозунгами, а не сущностью профессиональных отношений. Административными методами, как показывает практика, не всегда удается сформировать настоящее, а не лицемерное чувство принадлежности сотрудника к единой корпорации.

Как известно, немаловажное значение для формирования истинной корпоративной культуры имеет привлечение к активному участию в делах сообщества всех без исключения работников. Одним из путей достижения этой цели являются различные формы децентрализации, такие как передача полномочий низшим звеньям управления, перераспределение полномочий в пользу исполнителей, предоставление им реальной самостоятельности, реинжиниринг, переход от пирамидальных, иерархически-административных к горизонтальным демократическим организационно-управляющим структурам, которые могут способствовать все более тесной связи всех работников корпорации, увеличению их преданности ее духу, миссии и целям.

В действующей модели российской государственной системы здравоохранения, являющейся, по существу, функционально-структурной моделью, формы и методы корпоративной культуры не являются определяющими в обеспечении управленческих решений. И достижение целевой функции системы здравоохранения (производство и предоставление качественных медицинских услуг) сегодня зависит от иных факторов: либо волевого управленческого воздействия руководителя определенного уровня с его возможностями административного распределения материальных, финансовых и кадровых ресурсов, либо от личных профессиональных и моральных качеств самого медицинского работника.

Процессно-ролевая модель системы здравоохранения на любом уровне, включая муниципальный, по мнению ряда исследователей, является определяющим фактором формирования истинной корпоративной культуры, способной наряду с прочими формами и методами корпоративного управления обеспечить повышение эффективности медицинской помощи.

Список литературы

1. **Кукура, С. П.** Теория корпоративного управления / С. П. Кукура. – М. : Экономика, 2004.
2. Социальная гигиена и организация здравоохранения / под ред. А. Ф. Серенко, В. В. Ермакова. – М. : Медицина, 1977.

АННОТАЦИИ

Теоретическая и экспериментальная медицина

УДК 612.1

Ионичева, Л. В.

К проблемам антиоксидантной коррекции цитостатической супрессии гемопоэза / Л. В. Ионичева, Н. И. Микуляк, И. Я. Моисеева, И. Н. Кустикова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 3–12.

После химиотерапии обычно серьезно нарушена кроветворная функция костного мозга. Это повышает риск осложнений применения химиопрепаратов. В данной работе изучены миелопротекторные свойства мексидола, нового соединения этилметилгидроксипиридина гемисукцината и нооклерина.

УДК 616. 153.915:612(085)

Микуляк, Н. И.

Экспериментальная фармакологическая коррекция сосудистотромбоцитарных и коагуляционных реакций при введении нооклерина / Н. И. Микуляк, Л. В. Ионичева, А. И. Микуляк, А. В. Антропова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 13–20.

Изучено влияние нооклерина (деанола ацеглумата) – ноотропного препарата, по химической структуре близкого к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Показано влияние препарата на сосудистотромбоцитарные и коагуляционные реакции крови. Изменение гемостаза объясняется гепатозащитными и антиоксидантными свойствами препарата, что создает резервы функциональной активности системы свертывания.

УДК 616

Мозеров, С. А.

Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при термическом ожоге и острой кровопотере / С. А. Мозеров, А. Н. Мялин, А. А. Чекушкин, И. М. Кузнецов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 21–25.

Изучены морфофункциональные особенности щитовидной железы при шоке. Установлено, что при ожоговом шоке и острой кровопотере морфологические признаки через 24 ч после травмы характеризуют гипофункцию щитовидной железы.

УДК 615.3:616-022

Семенова, Е. Ф.

Микробиологические исследования семян и плодов некоторых лекарственных культур / Е. Ф. Семенова, В. Л. Мельников, Е. В. Преснякова, Н. Г. Жукова, Г. А. Осадча, Т. М. Фадеева, И. А. Вилкова, Н. А. Морозкина, Н. Н. Митрофанова, Н. А. Правосудова, Е. Е. Митина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 26–37.

С использованием микробиологического и фитопатологического мониторинга катрана абиссинского, рыжика обыкновенного, мака, льна культурного определены основные возбудители заболеваний в условиях Средневолжского региона. Проведена сравнительная оценка способов поверхностной стерилизации плодов и семян лекарственных культур для последующего скрининга патогенов. Исследованы макро- и микроморфологические особенности идентифицированных микроорганизмов в условиях *in vitro*.

УДК 577.7:612.67-019

Григорьев, П. Е.

Простые и системные реакции организма пожилых людей на квазипериодические гелиогеофизические события / П. Е. Григорьев, М. В. Рагульская, Ю. П. Горго, И. Б. Куцевол, А. М. Вайсерман // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 38–44.

По результатам многолетнего мониторинга артериального давления и пульса у пожилых людей без установленных острых сердечно-сосудистых заболеваний выявлены индивидуальные паттерны вегетативных реакций на выделенные квазипериодические гелиогеофизические события – геомагнитные возмущения, геомагнитные штили, смену знака межпланетного магнитного поля с «+» на «–» и с «–» на «+».

К л и н и ч е с к а я м е д и ц и н а

УДК 616.12

Буданова, В. А.

Оценка клинической эффективности селективных бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертонией 1–2 степени / В. А. Буданова, А. В. Кулюцин, М. В. Лукьянова, И. В. Елисеева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 45–52.

Проводилось сравнительное исследование двух бета-блокаторов – бетаксолола (Локрен®, Sanofi-Aventis, Франция) и метопролола тартрата (Эгилор ретард®, Egis, Венгрия) у 68 человек с АГ 1–2 степени, I–II стадии в возрасте от 40 до 59 лет. Оценивались показатели СМАД, вариабельности сердечного ритма с помощью суточного мониторирования ЭКГ, диастолическая функция по данным эхокардиографии, а

также учитывалось качество жизни методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов. Был проведен фармакоэкономический анализ препаратов с использованием анализа минимизации затрат, стоимости и эффективности.

УДК 616.4+613.9

Ворошилова, И. И.

Ожирение как физиологическая адаптация человека к старению / И. И. Ворошилова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 53–59.

В статье исследуются причины ожирения в пожилом возрасте, заболевания, провоцируемые ожирением; рассмотрены признаки ожирения и различные методы профилактики и лечения этого заболевания.

УДК 616.3:612.014.464

Мельников, В. Л.

Применение озонотерапии в лечении хеликобактерзависимых заболеваний / В. Л. Мельников, С. Д. Каратаев, М. Г. Горбунова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 60–67.

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. Применение озонотерапии в сочетании с общепринятыми медикаментозными методами лечения приводит к повышению эффективности лечения по ряду показателей.

УДК 616.1

Миролюбов, Б. М.

Все о сосудистой недостаточности / Б. М. Миролюбов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 68–78.

В статье представлены этиология, патогенез различных вариантов сосудистой недостаточности (СН), система СН, рациональная универсальная структура диагноза СН, способная отразить состояние сосудистого русла и состояние органов, а также классификации методов лечения СН некоторых органов и частей тела. Обоснована необходимость концепции СН.

УДК 616.9–053.2–08:615.33

Струков, В. И.

Краткодозовая продолжительность лечения антибиотиками проблемных инфекций у детей / В. И. Струков, М. Н. Гербель, В. Н. Попков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 79–83.

Развитие резистентности микроорганизмов к ряду антибактериальных препаратов является одной из актуальных проблем медицины. С каждым годом число антибиотикоустойчивых бактерий неуклонно растет. В связи с этим во всем мире проводятся многочисленные исследования, направленные на разработку принципиально новых антибактериальных препаратов без указанных недостатков. На примере сумамеда (азитромицина) авторы рассматривают возможность использования этого препарата для проведения минимально продолжительных курсов лечения.

УДК 616.391:577.161.2:616–053.32–039.71

Струков, В. И.

Актуальные проблемы рахита у недоношенных детей и его профилактики / В. И. Струков, В. Н. Попков, Л. Г. Радченко, Л. В. Камардина, Г. П. Дерябина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 84–88.

Обследовано 129 недоношенных детей 29–36 недель гестации с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Изучены клинико-метаболические особенности рахита у недоношенных детей первого года жизни с перинатальным постгипоксическим поражением центральной нервной системы для оптимизации профилактики заболевания. Анализ полученных данных выявил прямую зависимость клинических проявлений рахита у недоношенных детей первого года жизни от степени тяжести перенесенной гипоксии.

Г и г и е н а и о р г а н и з а ц и я з д р а в о о х р а н е н и я

УДК 613/614

Дмитриев, А. П.

Статистическое изучение динамики первичной заболеваемости населения Пензенской области / А. П. Дмитриев, Н. С. Зубрианова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 89–98.

В статье приводятся результаты изучения динамики первичной заболеваемости для разных возрастных групп, проживающих на территории Пензенской области, методом регрессионного анализа.

Предлагаются подходы к поиску причин установленных закономерностей.

УДК 579.84.017

Захарова, Ю. А.

Особенности госпитальной микрофлоры отделения ортопедии и травматологии и отделения гнойной хирургии в условиях многопрофильного стационара / Ю. А. Захарова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 99–105.

Работа посвящена научному обоснованию использования микробиологического мониторинга бактериальной флоры пациентов и объектов внешней среды в многопрофильном хирургическом стационаре с целью выявления ведущих внутрибольничных штаммов.

Проведен микробиологический скрининг раневых секретов 20 пациентов и 50 объектов внешней среды. Выявлены внутрибольничные штаммы хирургического стационара, их биологические особенности, основные места обитания, уровень контаминации различных объектов внешней среды, недостатки противоэпидемического режима.

УДК 331.2

Тогунов, И. А.

О корпоративной культуре в здравоохранении / И. А. Тогунов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 106–108.

Целью настоящей публикации является попытка автора ответить на простой, на первый взгляд, вопрос: «Представляет ли в современной России система здравоохранения как отрасль социальной специфической деятельности общества корпоративную структуру с внутрикорпоративными отношениями и корпоративной культурой?».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Антропова Алена Андреевна – студентка четвертого курса Медицинского института Пензенского государственного университета.

Буданова Вера Александровна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Вайсерман Александр Михайлович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГУ «Институт геронтологии АМН Украины» (г. Киев).

Вилкова Ирина Анатольевна – инженер лаборатории бюро охраны окружающей среды ОАО «Пензадизельмаш».

Ворошилова Ирина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций Сахалинского государственного университета (г. Южно-Сахалинск).

Гербель Маргарита Нораировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Горбунова Мария Геннадьевна – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Горго Юрий Павлович – доктор биологических наук, профессор Национального технического университета Украины (КПИ) (г. Киев).

Григорьев Павел Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент Таврического гуманитарно-экологического института (г. Симферополь).

Дерябина Галина Петровна – кандидат медицинских наук, главный врач Кузнецкой городской детской больницы, врач-педиатр высшей категории, заслуженный врач РФ.

Дмитриев Александр Павлович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гигиены, общественного здоровья и здравоохранения Медицинского института Пензенского государственного университета.

Елисеева Ирина Владимировна – аспирант кафедры терапии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Жукова Наталья Германовна – младший научный сотрудник лаборатории масличных культур Пензенского НИИ сельского хозяйства.

Захарова Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая центральной лабораторией клинической микробиологии МУЗ «Медико-санитарная часть № 9» (г. Пермь).

Зубриядова Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, общественного здоровья и здравоохранения Медицинского института Пензенского государственного университета.

Ионичева Любовь Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии человека Медицинского института Пензенского государственного университета.

Камардина Лариса Викторовна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Кузнецкой городской детской больницы, врач высшей категории.

Каратаев Сергей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника межотраслевого научно-технического общества «Гранит» (г. Пенза).

Кузнецов Иван Михайлович – врач диагностического отделения Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко.

Кулюцин Алексей Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Кустикова Ирина Николаевна – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Куцевол Ирина Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент Крымского государственного медицинского университета (г. Симферополь).

Лукьянова Марина Владимировна – ординатор второго года обучения кафедры терапии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Мельников Виктор Львович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института Пензенского государственного университета.

Микуляк Артур Иванович – студент пятого курса Медицинского института Пензенского государственного университета.

Микуляк Надежда Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии человека Медицинского института Пензенского государственного университета.

Миролюбов Борис Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Казанского государственного медицинского университета.

Митина Елена Евгеньевна – документовед кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института Пензенского государственного университета.

Митрофанова Наталья Николаевна – старший преподаватель кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института Пензенского государственного университета.

Мозеров Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Моисеева Инесса Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Морозкина Наталья Александровна – инженер центральной заводской лаборатории ОАО «НИИПТхиммаш» (г. Пенза).

Мялин Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Осадча Галина Андреевна – старший научный сотрудник лаборатории гидробиологии Пензенского НИИ сельского хозяйства.

Попков Владимир Николаевич – главный врач Лопатинской ЦРБ, врач-педиатр высшей категории.

Правосудова Наталья Александровна – ассистент кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института Пензенского государственного университета.

Преснякова Елена Викторовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинских приборов и оборудования Пензенского государственного университета.

Рагульская Мария Валерьевна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н. В. Пушкова РАН (г. Троицк, Московская область).

Радченко Лариса Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Пензенского института усовершенствования врачей, доцент кафедры педиатрии Медицинского института Пензенского государственного университета, врач-педиатр высшей категории.

Семенова Елена Федоровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института Пензенского государственного университета.

Струков Вилорий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Тогунов Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры управления Владимирского филиала Российской академии государственной службы при Президенте Российской Федерации, профессор кафедры биомедицинской инженерии Владимирского государственного университета.

Фадеева Татьяна Михайловна – заведующая отделом аттестации учащихся и педагогических кадров Пензенского института развития образования.

Чекушкин Александр Александрович – старший преподаватель кафедры патологической анатомии Медицинского института Пензенского государственного университета.

Вниманию авторов!

Редакция журнала «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Гуманитарные науки» приглашает специалистов опубликовать на его страницах оригинальные статьи, содержащие новые научные результаты в области истории, философии, филологии, педагогики, а также обзорные статьи по тематике журнала.

Статьи, ранее опубликованные, а также принятые к опубликованию в других журналах, редколлегией не рассматриваются.

Редакция принимает к рассмотрению статьи, подготовленные с использованием текстового редактора Microsoft Word for Windows версий 97 или выше. Необходимо представить статью в электронном виде (дискета 3,5'', CD-диск) и дополнительно на бумажном носителе в двух экземплярах с указанием даты написания и личной подписью автора, заверенной в установленном порядке.

Оптимальный объем рукописи 10–14 страниц формата А4. Статья должна сопровождаться краткой аннотацией и индексом УДК. Основные разделы статьи, кроме введения и заключения, следует пронумеровать. Основной шрифт статьи – Times New Roman, 14 pt через полуторный интервал. Тип файла в электронном виде – RTF. Рисунки и таблицы должны быть размещены в тексте статьи и предоставлены в виде отдельных файлов (растровые рисунки в формате TIFF, BMP с разрешением 600 dpi, векторные рисунки в формате Corel DRAW с минимальной толщиной линии 0,75 pt). Рисунки должны сопровождаться подрисуночными надписями. Формулы в тексте статьи выполняются в редакторе формул Microsoft Word Equation, версия 3.0 и ниже. Допускается вставка в текст специальных символов (с использованием шрифтов Symbol).

В библиографическом списке нумерация источников должна соответствовать очередности ссылок на них в тексте. Номер источника указывается в квадратных скобках. В списке указывается:

- для книг – фамилия и инициалы автора, название, город, издательство, год издания, том, количество страниц;
- для журнальных статей, сборников трудов – фамилия и инициалы автора, название статьи, полное название журнала, серия, год, том, номер, выпуск, страницы;
- для материалов конференций – фамилия и инициалы автора, название статьи, название издания, время и место проведения конференции, город, издательство, год, страницы.

В конце статьи допускается указание наименования программы, в рамках которой выполнена работа, или наименования фонда поддержки.

К материалам статьи прилагается информация для заполнения учетного листа автора: фамилия, имя, отчество, место работы и должность, ученая степень, ученое звание, адрес, телефон, e-mail.

Рукопись, полученная редакцией, не возвращается.

Редакция оставляет за собой право проводить редакторскую и допечатную правку текстов статей, не изменяющую их основного смысла, без согласования с автором.

Уважаемые читатели!

Для гарантированного и своевременного получения журнала «**Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки**» рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по тематике:

- *теоретическая и экспериментальная медицина*
- *клиническая медицина*
- *общие вопросы здравоохранения*
- *организация здравоохранения*

Стоимость одного номера журнала – 250 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс (841-2) 56-34-96, тел.: 36-82-06, 56-47-33; E-mail: VolgaVuz@mail.ru

Подписку на второе полугодие 2008 г. можно также оформить по каталогу агентства «РОСПЕЧАТЬ» «Газеты. Журналы» тематический раздел «Известия высших учебных заведений». Подписной индекс – 36949.

ЗАЯВКА

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 2008 г.

№ 1 – _____ шт., № 2 – _____ шт., № 3 – _____ шт., № 4 – _____ шт.

Наименование организации (полное) _____

ИНН _____ КПП _____

Почтовый индекс _____

Республика, край, область _____

Город (населенный пункт) _____

Улица _____ Дом _____

Корпус _____ Офис _____

ФИО ответственного _____

Должность _____

Тел. _____ Факс _____ E-mail _____

Руководитель предприятия _____

(подпись)

(ФИО)

Дата «____» _____ 2008 г.