

КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**ВЯТСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

2.2003

КИРОВ

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор профессор В. С. Мельников

Заместитель главного редактора профессор Б. А. Петров

Ответственный секретарь доцент Н. К. Мазина

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Ответственный за распространение:

Г. А. Новикова

Литературное редактирование:

А. И. Крылова

Электронная версия и верстка:

А. К. Мартусевич

Учредитель Кировская государственная медицинская академия

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

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

Содержание

Высшая школа переживает.....	
Мельников В. С.	
Кировская медицинская академия в начале века.....	
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
Аммосов А. Б., Дмитриев В. В., Дмитриева О. А., Гужева А. В.	
Сравнительный анализ результатов хирургического лечения деструктивного калькулезного холецистита.....	
Бушмелев А. С.	
Триметазидин и жизнеспособный миокард.....	
Вознесенский Н. К., Ценеков А. С.	
Клинико-эпидемиологические подходы к анализу воздействия сварочного аэрозоля и промышленной древесной пыли на органы-мишени у электросварщиков низколегированных сталей и деревообработчиков.....	
Иллек Я. Ю., Погудина Е. Н., Зайцева Г. А.	
Иммуномодуляторы нового поколения в комплексном лечении детей с легким течением атопической бронхиальной астмы.....	
Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Тарасова Е. Ю., Леушина Н. П., Швецова Н. В.	
Терапевтический и иммуномодулирующий эффекты имунофана и полиоксидония при атопическом дерматите у детей раннего возраста.....	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ	
Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К., Литвинова М. А.	
Основные и дополнительные критерии оценки тезиграмм.....	
Кудрявцев В. А., Чупраков П. Г., Габдуллин М. М.	
Устройство для изучения влияния локальных вибраций на организм.....	
Кудрявцев В. А.	
Мазина Н. К., Воробьева В. В.	
О вибрационно-опосредованных перестройках в дыхательной цепи миокарда кроликов.....	
Циркин В. И., Трухин А. Н., Сизова Е. Н., Дворянский С. А.	
Повышение β -адренореактивности изолированного сердца лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови человека.....	
Циркин В. И., Трухин А. Н., Сизова Е. Н., Кононова Т. Н., Кайсина И. Г., Макарова И. А., Печенкина Н. С., Хлыбова С. В., Дворянский С. А.	
Влияние эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности на вариабельность сердечного ритма.....	
МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ	
Ценеков А. С., Вознесенский Н. К.	
Анализ свободнорадикального статуса работников пылевых предприятий - как один из патогенетических подходов к формированию групп пульмонологического риска.....	
Трушков В. Ф.	
Определение растворителей и ряда основных компонентов производства электронных схем, печатных плат методов газожидкостной хроматографии.....	
СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРАВО	
Агалаков В. И., Куковякин С. А., Куковякина Н. О.	
Качество медицинской помощи.....	

Мазин П. В., Битеев В. Х., Пономарев Г. Е., Мазин В. П.

Предмет урологии в свете современной специфики государственного и правового регулирования медицинских отношений.....

СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

Зубков И. В.

Морфофункциональная характеристика соединительной ткани печени в норме, патологии и в условиях регенерации.....

Мартусевич А. К., Колеватых Е. П., Кошкин А. Н., Литвинова М. А.

К вопросу о диагностике *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний.....

Погудина Е. Н.

Диагностика бронхиальной астмы у детей при легком варианте течения болезни.....

Политова Н. Н.

Комбинированная базисная терапия ревматоидного артрита.....

РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

Высшая школа переживает тяжелые времена. Ресурсный голод коснулся и кадрового состава: средний возраст кандидатов наук приближается к 50 годам, а докторов наук перевалил за 60.

Такая ситуация резко обозначила проблему кадров, включая подготовку руководящего резерва.

У государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования есть возможность подготовить руководителей среднего звена. Это обусловлено наличием кадров, способных выполнить следующие задачи:

1. Разработать методику по отбору кандидатов и формированию резерва на замещение вакантных должностей руководителей структурных подразделений.
2. Провести работу с резервом по профессиональному росту.
3. Разработать программу профессиональной подготовки и обучения управленческой деятельности.
4. Осуществить контроль за деловой карьерой кандидатов из числа подготовленного резерва.

Работа по планированию кадрового резерва требует этапного проведения. Определены следующие этапы:

- прогностический этап;
- информационный этап;
- отборочный этап;
- подготовительный этап.

Задача прогностического этапа - определение потребности в руководителях различного уровня на обозримое будущее. Решение данной задачи основано на анализе имеющегося руководящего состава (возраст; уровень профессиональной подготовки, потенциальные возможности - достижение своего уровня некомпетентности).

Задача следующего этапа - сбор информации о деловых, профессиональных и личностных качествах вероятного кандидата на включение в резерв.

Этап отбора кандидатов - ответственная миссия кадровой службы. На данном этапе полезно использование методологии формирования резерва, профессиограммы. Профессиограмма как компонент индивидуальной управленческой концепции включает в себя уровень профессиональных знаний, организаторские способности, новаторство, морально-этический облик руководителя.

На подготовительном этапе решается вопрос об окончательном персональном резерве и разработке программы подготовки резерва со следующими разделами:

- профессиональная подготовка;
- управленческая подготовка;
- правовая подготовка;
- морально-психологическая и этико-деонтологическая подготовка.

При подборе кандидатов в резерв необходимо принять во внимание следующие критерии:

- образовательный ценз и уровень профессиональной подготовки;
- организаторские способности;
- личностные качества;
- состояние здоровья и возраст.

Главный редактор "Вятского
медицинского вестника",
ректор КГМА,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор В. С. Мельников

КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ В НАЧАЛЕ ВЕКА

Профессор В. С. Мельников

КГМА (г. Киров)

Начало века в Российском образовании связано с очередными реформами, с принятием концепции модернизации образования до 2010 года.

Задачи государственного образовательного учреждения будут исходить из реальной позитивной роли при решении долговременных проблем развития высшей школы.

Проблемы, которые предстоит решать и Кировской государственной медицинской академии:

- повышение уровня образовательного процесса;
- улучшение материального и социального положения профессорско-преподавательского состава, сотрудников всех подразделений;
- внесение вклада в развитие здравоохранения региона посредством подготовки высококвалифицированных специалистов и оказания квалифицированной помощи населению;
- усиление влияния на социально-экономическое развитие, образовательную культуру региона.

Исходя из указанных задач, миссия Кировской государственной медицинской академии заключается в обеспечении профессионального образования высокого уровня и подготовки специалистов с высокой общей культурой и активной жизненной позицией на условиях интеграции академии в образовательное, информационное и научное пространство на основе:

- эффективного управления качеством образовательного процесса, а также научно-исследовательской деятельности в области здравоохранения, гуманитарных наук и наук о природе;
- использования нравственных, культурных и научных ценностей мирового сообщества.

Стратегию развития академии будет определять:

- модель ее развития;
- место в системе профессионального образования;
- содержание и качество образования;
- кадровая политика;
- уровень организации научно-исследовательской деятельности;
- социальная политика воспитательная работа в академии;
- финансово-хозяйственная и инвестиционная политика.

Приоритетами стратегического развития определены:

- развитие академии как государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования с ориентацией деятельности на модернизацию образовательного процесса;
- совершенствование системы непрерывного образования для обеспечения высоких качественных характеристик поступающих и подготовки востребованных здравоохранением специалистов;
- формирование современной технологической среды;
- реализация системы управления персоналом и деятельностью академии;
- активная деятельность на рынке образовательных и медицинских услуг.

Развитие требует определенной системы управления как персоналом, так и деятельностью учреждения. При реализации управления, по нашему мнению, необходимо опираться на следующие элементы: труд, персонал, руководитель, управление. Каждое положение требует более полного толкования.

Труд коллективный, труд профессиональный, труд высокооплачиваемый. Работу должен выполнять персонал. Персонал необходимый, персонал квалифицированный, персонал управляемый.

Персонал требует руководства. Руководитель должен быть демократичный, квалифицированный, ученый-организатор. Управление осуществлять через систему, им созданную, им управляемую, им контролируемую.

Управление, в свою очередь, должно быть научным, непрерывным, программно-целевым.

В управлении применяются следующие принципы:

- децентрализация с передачей ряда функций и ресурсов на уровень факультетов и структурных подразделений;
- демократизация;
- адресное управление ресурсами;
- работа с кадрами по принципу управления персоналом и человеческими ресурсами;
- внедрение информационных технологий и элементов менеджмента.

В развитии академии имеют место сдерживающие моменты:

- отдача приоритета оперативному управлению;
- ориентация на достижение краткосрочных целей;
- отсутствие системы управления персоналом и деятельностью академии;
- недостаточное развитие ряда управленческих функций, прежде всего, контроля за исполнением принятых решений;
- слабое взаимодействие с потребителями образовательных услуг (реальными и потенциальными).

Моменты, сдерживающие развитие, обусловлены рядом причин, среди которых необходимо обозначить следующие:

- декларативная государственная политика в области образования;
- формальная заинтересованность потребителя образовательной услуги (администрация субъекта Федерации в лице органа управления здравоохранением, руководителя ЛПУ);
- отсутствие системы подготовки менеджеров в области системы управления государственным образовательным учреждением и его структурными подразделениями.

Складывается непростая ситуация. При ресурсном голоде поставлена задача выполнения государственного заказа по подготовке конкурентоспособного выпускника.

Выход из ситуации - стратегическое планирование развития академии:

- планирование по принципу программно-целевого подхода к решению проблем;
- максимальное использование потенциала академии, а не отдельных, даже выдающихся руководителей;
- обеспечение более высокого уровня потребностей и ППС академии;
- реальная автономность академии, в том числе по использованию ресурсов;
- неполнота бюджетного финансирования под имеющийся государственный заказ;
- ресурсный голод, недостаток ресурсов (финансовых, материальных, человеческих);
- ограниченность рыночной активности академии.

Что следует ожидать от стратегического планирования?

- формирования четкой позиции в образовательном пространстве;
- комплексного развития академии;
- привлечения внешних ресурсов для развития образовательного процесса (как следствие привлекательного имиджа академии);
- роста качества образовательных услуг (доступность, эффективность);
- обеспечения элитного профессионального образования.

Открытым остается вопрос: как добиться этого? Здесь уместно воспользоваться опытом предшественников и коллег, а работу направить на реализацию трех компонентов развития любого процесса: стимулирующего, процессуального, результативного.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Аммосов А.Б., Дмитриев В.В., Дмитриева О. Н., Гужева А.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

ЦРБ, г. Котельнич

Цели и задачи статьи-дискуссии состоят в попытке разобраться в видоизменениях постхолецистэктомического синдрома в «век» развития эндохирургии.

История вопроса. За 120-летнюю практику хирургии билиарной патологии перечень проблем, возникающих у пациентов после удаления желчного пузыря, достаточно известен и весьма разнообразен.

Как выяснилось, все обращающиеся с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС), это не только пациенты «после плохо сделанной операции». Длительное время считавшаяся, видимо – по тяжести состояния, основной группой (группа «А» или «истинный ПХЭС»: резидуальные, рецидивные конкременты, инородные тела желчных путей; воспалительные и травматические стриктуры желчных протоков, большого дуоденального соска и т.п. – т.н. комплекс «дефектов операции» на собственно подпеченочной зоне) по количеству страдающих пациентов **от общего числа** всех, перенесших холецистэктомию, нередко уступает двум другим группам больных (группа «В»: патология гепато-панкреато-дуоденальной зоны и группа «С»: патология других органов, в т.ч. брюшной стенки), являющихся чуть ли не завсегдатаями кабинетов общих и абдоминальных хирургов, участковых терапевтов и гастроэнтерологов, зачастую требующих неоднократной госпитализации.

Соответствующие данные различных авторов приведены в таблице №1.

Таблица №1. Соотношение основных групп больных с ПХЭС

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ПХЭС		"А" (%)	"В" и "С" (%)
[7]	1972 г. 459 случаев	22,6	77,4
[1]	1988г. 700 случаев	62,15	37,85
[6]	1995г. 1358 случаев	42,3	57,7
[3]	2000г. 549 случаев	11,28	88,72
ИТОГО:	% abs	138,33	261,67
	% m	34,6	65,4

Примечание. В исследовании 1988 года основной предмет изучения - пациенты с ПХЭС, подвергшиеся хирургической коррекции. В исследовании 2000 года анкетированы и обследованы **все** пациенты после холецистэктомии вне зависимости от жалоб или госпитализаций.

Материал и методы. Общепринято, что ПХЭС чаще встречается у перенесших экстренное вмешательство при деструктивном холецистите, нежели после плановой холецистэктомии при неосложненной холелитиазе. В настоящем анализе методом анкетирования и клинко-инструментальным обследованием - ФЭГДС, УЗИ, дуоденальное зондирование с баканализом, RRS, ирригоскопия и др. (по приглашению или при спонтанном поступлении) - проведено сравнение состояния двух групп пациентов, перенесших калькулезный деструктивный холецистит и холецистэктомию:

- «традиционным» способом в «доэндохирургический период» (верхне-срединная лапаротомия; доступ Кохера или Федорова) – группа «ХЭ» (73 человека)
 - после операции эндовариантом при той же патологии – группа «ЛСХЭ» (так же 73 человека).
- Сроки наблюдения за пациентами после операции – от полугода до 4-х лет (см. таблицу №2).

Таблица №2. Сравнительный анализ результатов "ХЭ" и "ЛСХЭ"

	"ХЭ"		"ЛСХЭ"	
	Абс.	%	Абс.	%
Анкетировано:	73	100	73	100
Стац.период свыше 10 дней	71	97,26	16	21,91
Амбул. период более месяца	73	100	9	12,32
Сохранили профессию	61	83,56	73	100
Число поступавших с абдоминальными болями (проблемами)	34	46,57	5	6,84
Желтухи	4	5,48	1	1,37
Набор массы тела	14	19,17	1	1,37
Обнаружено при дообследовании:				
Холедохолитиаз	3	4,1	0	0
Стриктуры холедоха и БДС	3	4,1	1	1,37
Инородные тела холедоха	2	2,74	1	1,37
Спаечная болезнь кишечника	67	91,78	0	0
в т.ч. с непроходимостью	8	10,96	0	0
из них прооперировано	6	8,22	0	0
в т. ч. висцероадгезиолизис	1	1,37	0	0
Лигатурные инфильтраты и свищи	21	28,76	2	2,74
Вентральные грыжи брюшной стенки	18	24,65	2	2,74
Гепатиты, гепатозы, циррозы печени	11	15,06	14	19,17
Рецидивы панкреатита	17	23,28	9	12,32
Язвы желудка и ДПК	8	10,96	5	6,84
Рефлюкс-эзофагиты и СГПОД	3	4,1	4	5,48
Рефлюкс-гастриты и ХНДП	12	16,43	11	15,06
Онкопатология (органов брюшной полости)	5	6,84	2	2,74
Синдром абдоминальной ишемии	2	2,74	4	5,48
Вертебралгии (остеохондрозы, спондилёзы)	26	35,61	31	42,46
Патология почек	7	9,59	8	10,96

Деструктивная форма холецистита, в определенных пределах – механическая желтуха, ожирение, спаечная болезнь кишечника, фоновая патология, пожилой возраст на сегодня даже в условиях райбольницы, скорее показания, а не противопоказания для эндохолецистэктомии, зависящие только от профессиональной подготовки, практического опыта и технического оснащения хирурга. Интраоперационная рентгенохолангиография проведена среди пациентов группы «ХЭ» в 5,48% случаях, среди «ЛСХЭ» в 42,5%. В ведущих клиниках России этот процент выше (96,4% [5]).

Вызывает тревогу оптимизм некоторых исследований [2, 4] в пользу «традиционной» открытой холецистэктомии у пожилых пациентов с ожирением и легочно-сердечной недостаточностью: травматизм данного доступа прямо пропорционален тяжести послеоперационного периода и летальности пациентов с деструктивным холелитиазом.

Таким образом, эндохирургически выполненная холецистэктомия в сравнении с «традиционной» лапаротомией позволяет: 1) объективно сократить стационарный и амбулаторный послеоперационный период, временную нетрудоспособность у пациентов различных профессий; 2) значительно уменьшить субъективные проявления ПХЭС от дискомфорта до существенных послеоперационных проблем, что покрывает экономические затраты на данный метод; 3) практически избежать в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде развитие лигатурных инфильтратов и свищей, спаечной болезни брюшной полости, образование послеоперационных вентральных грыж; 4) интраоперационная рентгенохолангиография помогает снизить частные формы ПХЭС в группах «А» и «В».

Ключевые слова: инволюция, постхолецистэктомический синдром, постэндохолецистэктомический синдром

Литература:

1. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. 1990; М: 240.
2. Гарипов Р.М., Богдасаров Ю.В., Мусин Т.В. Выбор способа операции у больных с острым холециститом. Эндоскопическая хирургия (2002); 2: 28-29.
3. Дмитриев В.В. Комплексная профилактика постхолецистэктомического синдрома в хирургии острого калькулезного холецистита. 2000; Пермь: Дисс. канд. мед. наук: 142.
4. Кузнецов Н.А., Игнатенко С.Н., Бронштейн А.Т. и др. Современные технологии лечения острого холецистита // www.mtu-net.ru/gkb13/index.htm
5. Прудков М.И., Нишневич Е.В., Деревянко Е.В. Интраоперационная холангиография при остром калькулезном холецистите. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Екатеринбург, 19-20.09.2002, 14-15.
6. Савченко Ю.П. Причины, диагностика и методы коррекции патологических состояний после холецистэктомии. 1995; Краснодар: Автореф.дисс...док. мед.наук: 42.
7. Ситенко В.М., Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром и повторные операции на желчных путях. 1972; Л: 240.

Summary

**CATEGORIES OF COMPLEXITY OF ENDOCHOLECYSTECTOMY IN
DESTRUCTIVE CALCULOUS CHOLECYSTITIS**

*A.B.Ammosov, V.V.Dmitriev, A.V.Guzhva
Kotelinich regional hospital, Kirov- region*

The analysis of the results of 120 operations of endocholecystectomy in complicated cholelithiasis was carried out with attempt of classification of definitions "a difficult gall-bladder" by introduction of the category of complexity.

Бушмелев А.С.

ТРИМЕТАЗИДИН И ЖИЗНЕСПОСОБНЫЙ МИОКАРД

Кировская областная клиническая больница

К жизнеспособному миокарду относят такие его состояния как «оглушение» и гибернация. В последнее время активно дискутируется вопрос о роли феномена no-reflow (невозобновление кровотока) и влиянии метаболической адаптации к ишемии (прекондиционирование) на вышеназванные «особые» состояния миокарда.

В 1982 году Braunwald & Kloner объяснили феномен задержки восстановления сократимости миокарда после кратковременной ишемии с позиции состояния «оглушенности» и доказали его состоятельность в практической кардиологии [1]. По определению Bolli R., «оглушенность» миокарда – это нарушение механической функции миокарда, сохраняющееся после восстановления перфузии, несмотря на отсутствие необратимых изменений и полное или почти полное восстановление кровотока [2]. Это а) временное, полностью обратимое нарушение при условии, что имеется достаточно времени для восстановления б) это мягкое, сублетальное повреждение в) при этом сохраняется нормальный или почти нормальный кровоток, но имеется «несоответствие» кровотока и функции, то есть «нормальный» кровоток и сниженная функция. Надо особо отметить, что Braunwald E. считает, что характерной особенностью «оглушенного» миокарда является диастолическая дисфункция [1].

С 1980 по 1986 год в практическую кардиологию входит феномен гибернации миокарда, описанный Rahimtoola S.H. [3]. В 1986 году Braunwald & Rutherford поддержали концепцию гибернации миокарда [4]. По определению Rahimtoola S.H. гибернация миокарда – это нарушение локальной сократимости миокарда и функции левого желудочка, возникающее под действием выраженного и продолжительного снижения коронарного кровотока. Настоящее определение подразумевает, что гибернация представляет: а) обратимое хроническое состояние при условии дальнейшего восстановления кровотока или снижения потребности миокарда в кислороде (в случае хронической перегрузки ЛЖ) б) характерно для жизнеспособного миокарда, обладающего остаточной сократимостью и коронарным резервом. Иными словами, отличительной чертой

этого состояния является «соответствие» между сниженным кровотоком и сниженной функцией [5]. Гибернация встречается у 40-50% больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка менее 30% [6]; у 75% больных с нестабильной стенокардией и только у 28% больных со стабильной стенокардией [7]. Гибернация может носить острый, подострый и хронический характер [8].

Феномен no-reflow был описан в 1966 г., когда в эксперименте было показано снижение коронарного кровотока без признаков обструкции сосудов. Данное явление можно определить как неадекватную перфузию миокарда без ангиографических проявлений механического препятствия прохождения сосудов [9]. В практической кардиологии данный феномен стал выявляться при проведении интервенционного лечения ИБС. Приводятся разноречивые данные встречаемости no-reflow при различных манипуляциях: от 30% и выше при успешном лизировании тромба [10] до 0,6 - 2,0% при проведении аутовенозного АКШ, баллонной ангиопластики и стентирования [9]. В механизме развития предполагают участие следующие факторы: увеличение объема клеток эндотелия с сужением и/или окклюзией микрососудов, нарушение реологии крови (образование микротромбов, локальная гиперпротеинемия, краевое стояние лейкоцитов), интрамуральное сдавление микрососудов с усугублением ишемии [11]. Существенным фактором развития данного феномена является выраженность постишемического повреждения миоцитов, нарушение образования макроэргических соединений с последующим снижением сократительной функции миокарда. Одним из вариантов исхода феномена no-reflow является «оглушение» [12] и/или гибернация миокарда [13].

Ишемическая метаболическая адаптация была открыта Murry с соавт. в 1986 году как повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с реперфузией. Было показано, что данная адаптация способствовала поддержанию уровня АТФ и задерживала появление некроза при последующей экспериментальной летальной ишемии, что привело к уменьшению зоны инфаркта на 75% по сравнению с контролем [14]. Данный феномен появляется сразу, но исчезает через 1-2 часа – «классический вариант» [15]. В 1993 году Yellon с соавт. было описано явление «второго окна» ишемической метаболической адаптации, которое характеризовалось замедленной, менее мощной, но более длительной (до 72 часов) фазой защиты, возникающей через 12-24 часа после адаптационного воздействия [16]. Полагают, что механизм ишемической адаптации запускается после ишемии под действием аденозина и связан с изменением активности митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [17]. Не совсем ясно, как функция этих каналов связана с феноменом preconditionирования. Считается, что эти процессы направлены на поддержание уровня макроэргических соединений с сохранением объема митохондрий. Явление preconditionирования объясняет такой клинический феномен как «разминка», заключающийся в постепенном уменьшении ангинальных болей в течение дня или после физической нагрузки. Есть данные, свидетельствующие о том, что в основе «разминки» лежит быстрая метаболическая адаптация [18]. Нестабильная стенокардия, развивающаяся в период за 24-48 часов до последующего инфаркта миокарда является более благоприятным фактором для исхода ИБС, чем ее отсутствие. Это время соответствует замедленной фазе защитной реакции миокарда [19]. Теоретически, повторные эпизоды ишемии миокарда могут привести к состоянию «оглушения» и/или гибернации. Явление «preconditionирования» может уменьшить это влияние.

К недавно описанным ишемическим синдромам, встречающимся у больных с тяжелой формой ИБС, Л.Н. Оріе относит и сочетанный постинфарктный ишемический синдром; это ситуация, когда в миокарде наряду с некрозом и непораженным миокардом одновременно существуют участки «оглушенного» и «уснувшего» миокарда, а так же сегменты, миокард которых находится в состоянии «preconditionирования», которое препятствует не только прогрессированию ишемии, но и трансформации «оглушения» в «гибернацию». Постинфарктное ремоделирование и дисфункция левого желудочка являются составной частью данного синдрома [20].

Наиболее распространенным методом для определения «оглушения» и гибернации является стресс-эхокардиография с низкими дозами добутина, дипиридамола (или их сочетание). Данный тест не позволяет дифференцировать «оглушение» или гибернацию, а помогает определить наличие суммы данных состояний, основной характеристикой которых является жизнеспособность. Поэтому говорят о жизнеспособном миокарде (потенциально жизнеспособном миокарде), улучшающем или восстанавливающим свою функцию при определенных обстоятельствах. Диагностическая эффективность данных методик является довольно высокой и сравнимой с использованием позитронно-эмиссионной томографии или повторными результатами ультразвукового обследования после адекватной реваскуляризации. Одним из недостатков стресс-эхокардиографии в выявлении жизнеспособного миокарда является факт влияния на гемодинамику, даже при использовании стресс-агентов в низких дозах (повышение ЧСС и АД), что обуславливает увеличение потребления кислорода (к примеру, возможность провокации ишемии при использовании дипиридамола в сверхнизких дозах – наблюдение автора). Другим недостатком является феномен «привязки» (tethering), который заключается в том, что нежизнеспособные сегменты начинают пассивно перемещаться вслед за улучшающими свою сократимость на фоне стресс-агента активными сегментами, имитируя тем самым улучшение сократимости и осложняя интерпретацию данных [21].

Вероятно, впервые влияние триметазидина на жизнеспособный миокард показал Ciavolella с соавт. в 1998 году. Радиоизотопным методом он выявил, что у больных в постинфарктном периоде однократный прием 60 мг триметазидина увеличивал площадь поглощения Тс-99m в левом желудочке при проведении повторной сцинтиграфии. Автор связал данный эффект с улучшением метаболических процессов в гибернирующем миокарде на фоне триметазидина [22].

Нами так же было исследовано влияние триметазидина на жизнеспособный миокард у 13 пациентов с Q-инфарктом миокарда в анамнезе. Сравнивались эхокардиографические показатели сегментарного нарушения сократимости левого желудочка на фоне однократного перорального приема 60 мг триметазидина до оперативного лечения ИБС (АКШ, МКШ) и после операции через 3-6 месяцев на безмедикаментозном фоне. Были определены диагностические характеристики острого триметазидинового теста в отношении потенциально жизнеспособного миокарда по сравнению с реваскуляризацией: чувствительность составила 80%, специфичность 93%, предсказательная ценность положительного результата 93%, предсказательная ценность отрицательного результата 80%, диагностическая точность 86% [23].

С. Lu с соавт. при проведении стресс-Эхо-КГ с добутамином показал уменьшение индекса нарушения локальной сократимости как в покое, так и на нагрузке по сравнению с плацебо на фоне 15-ти дневного стандартного лечения триметазидином (60 мг/сут) у больных с ИБС [24]. Улучшение эхокардиографических параметров в покое авторы связали с воздействием препарата на жизнеспособный миокард.

Бузиашили Ю.И. с соавт. была проведена оценка возможности лечения гибернирующего миокарда с помощью триметазидина (60 мг/сут) на фоне традиционной антиангинальной терапии. Испытуемым проводилась стресс-Эхо-КГ с добутамином и эхокардиография покоя исходно и на фоне лечения. Было отмечено улучшение глобальной и региональной сократимости левого желудочка, отмечалась тенденция к снижению объемов левого желудочка в покое. На фоне стандартного лечения триметазидином улучшение сегментарной сократимости происходило преимущественно за счет восстановления функций сегментов с обратимой ассинергией (выявленных при стресс-Эхо-КГ с добутамином). При этом улучшение сократимости до нормокинезии на фоне триметазидина отмечено в 81,5% сегментах с обратимой дисфункцией [25].

Триметазидин разработан в исследовательском институте Servier в 1977 г. как клеточный антиишемический агент. Препарат быстро всасывается после перорального приема ($T_{max} = 1,8 \pm 0,72$ часа), период полувыведения относительно короткий ($T_{1/2} = 6,0 \pm 1,4$ часа). При стандартном назначении (по 20 мг через 8 часов) быстро достигается состояние равновесия и остается стабильным на весь период назначения. Более 80% (триметазидин и метаболиты) выводится с мочой, причем 62% в неизменном состоянии. При одновременном назначении триметазидина с дигоксином или теофиллином фармакологического взаимодействия не определялось. LD_{50} при внутривенном введении составляет дозу в 70-120 раз превышающую терапевтическую (60 мг/сут), при пероральном назначении – превышает ее в 1600 раз. В клинической практике препарат применяется с 1980 года и на сегодняшний момент не известно случаев лекарственной несовместимости [26]. Триметазидин влияет на ключевые процессы, возникающие в клетке при ишемии путем ингибирования окисления жирных кислот вследствие селективного угнетения «длинноцепочечной» 3-кетоацилКоА-тиолазы [27] и сдвига метаболизма в сторону активации окисления глюкозы, что способствует сохранению энергетического пула клетки, уменьшению ацидоза, нормализации электролитных нарушений. То есть эффект этого препарата связан с изменением основного энергетического субстрата, благодаря чему при драматично сниженном поступлении кислорода на фоне триметазидина синтезируется большее количество АТФ. Так же получены интересные экспериментальные данные о прямом β -адреносенсибилизирующем действии триметазидина на гладкую мускулатуру [28].

В экспериментальных испытаниях на животных (2 мг/кг в/в) и пациентах (1 мг/кг в/в) доказано отсутствие влияния триметазидина на параметры гемодинамики (АД, ЧСС, сердечный индекс, легочное давление, левожелудочковое давление, давление диастолического заполнения ЛЖ, системное и легочное сосудистое сопротивление), а так же коронарный кровоток и его сопротивление [29,30,31]. В клинических испытаниях на больных ИБС так же доказано отсутствие влияния однократно принятой дозы 60 мг ТМЗ на параметры АД, ЧСС [32].

Поэтому триметазидин нельзя рассматривать в качестве истинного стресс-агента для выявления жизнеспособности, даже при назначении однократно высоких доз, так как он селективно улучшает сократимость только в «проблемном» миокарде [33] за счет увеличения образования АТФ. Таким образом, имеются «точки приложения» при наличии гибернирующего миокарда: улучшение сократимости при снижении потребности миокарда в кислороде (см. определение). Одной из важных характеристик «оглушенного» миокарда является диастолическая дисфункция. Учитывая, что в норме миокард в большей степени кровоснабжается в диастолу, когда интрамуральное давление на сосуды минимальное, то нарушение диастолической функции приводит к постоянному давлению на микрососуды извне с нарушением перфузии и ишемией соответствующего региона. Таким образом, и при данной ситуации применение триметазидина обеспечивает более благоприятные условия существования миокарда (тем более, исходя из определения «оглушенности», это мягкое, сублетальное повреждение). При феномене no-reflow

использование триметазидина так же может быть актуальным вследствие того, что одним из вариантов исхода феномена является «оглушение» [12] и/или гибернация миокарда [13]. Кроме того, в механизме развития данного явления имеет место быть ишемия из-за сужения и/или окклюзии микрососудов (вследствие увеличения объема клеток эндотелия, интрамурального сдавления микрососудов, нарушения реологии крови), то есть и здесь возможен реальный положительный эффект триметазидина. Что касается влияния триметазидина на феномен метаболической адаптации, то литературных данных на этот счет пока нет. Не исключено, что, уменьшая «ишемическую напряженность» миокарда, препарат, при определенных условиях, способен уменьшить эффект прекондиционирования. Но эта теория требует соответствующего экспериментального подтверждения.

Нами так же выявлено положительное влияние однократного перорального приема 60 мг триметазидина на сочетанный постинфарктный ишемический синдром и патологическую нагрузочную реакцию левого желудочка у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда. Данный феномен заключался в улучшении функционально-геометрических характеристик пораженной камеры как в покое так и при нагрузке [34].

Не изменяя параметров гемодинамики и не влияя на коронарные сосуды, препарат даже в высоких дозах, в отличие от истинных стресс-агентов, не может спровоцировать ишемию миокарда. Улучшая сократимость жизнеспособного миокарда и не влияя на непораженный миокард, проба с однократным пероральным приемом триметазидина лишена такого явления как феномен «привязки» (tethering), что повышает диагностическую эффективность теста в отношении определения потенциально жизнеспособного миокарда. Надо учитывать неомогенность как «оглушенного», так и гибернирующего миокарда. В первом случае это диапазон состояний от легких эпизодов с быстрым восстановлением до феномена «хронической оглушенности» или «тяжелого повреждения (maimed)» миокарда [20]. Во втором – явление острой, подострой и хронической гибернации [8]. Отличительной чертой хронического оглушения и хронической гибернации является длительное время восстановления после реваскуляризации (вплоть до года) и, наоборот, для восстановления «легких» форм требуется значительно меньше времени. Логично предположить, учитывая механизм действия триметазидина, что данный препарат будет улучшать сократимость, прежде всего в случае «легких» форм жизнеспособного миокарда и уменьшать сроки восстановления «тяжелых» форм. Это имеет большое практическое значение. Так, к примеру, наличие «легких» форм потенциально жизнеспособного миокарда способно увеличить глобальную сократимость левого желудочка в ранний послеоперационный период из-за быстрого его включения в сократительный процесс и тем самым улучшить дальнейший прогноз. И, наоборот, отсутствие «легких» форм будет свидетельствовать о том, что потребуются длительное время для включения в процесс «тяжелых» форм потенциально жизнеспособного миокарда, что потребует назначения адекватной терапии в послеоперационный период и вносит соответствующие коррективы в послеоперационный прогноз. Таким образом, применение триметазидина у больных ИБС вполне оправдано как с лечебной, так и с диагностической целью для выявления более легких форм жизнеспособного миокарда.

Список литературы:

1. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-1149.
2. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation*. 1990;82:723-738.
3. Rahimtoola SH. Consensus Development Conference on coronary Artery Bypass Surgery, Medical and Scientific Aspects. NIH, December 3-5, 1990. In: Frye RL, Frommer PL, eds. *Circulation*. 1982;65(suppl II): II1-II129.
4. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the “hibernating myocardium”. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1467-1470.
5. Rahimtoola SH. Coronary bypass surgery for chronic angina – 1981: a perspective. *Circulation*. 1982;65:225-241.
6. Al-Mohammad A, Mahy IR, Norton MY, et al. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischemic left ventricles. *Heart*. 1998;80:559-564.
7. Carlson EB, Cowley MG, Wolfgang TC, Vetrovec GW. Acute changes in global and regional left ventricular function after successful coronary angioplasty: comparative results in stable and unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1262-1269.
8. Rahimtoola SH. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium. *Am J Cardiol*. 1995;75:16E-22E.
9. Eleckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanism and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-739.
10. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:1699-1705.
11. Kloner RA, Shook T, Pruzkleuk K, et al. Previous angina in hospital outcome in TIMI-4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91:37-47.
12. Kloner RA. Does reperfusion exist in human? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:537-545.

13. Сидоренко Г.И., Островский Ю.П. Феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение. Кардиология 2002;5:74-80.
14. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986;74:1124-1136.
15. Li YW, Whittaker P, Kloner RA. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. Am. Heart J. 1992;123:346-353.
16. Yellon DM, Baxter GF. A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? J Mol Cell Cardiol. 1995;27:1023-1034.
17. Liu Y, Sato T, ORourke B, Marban E. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection. Circulation. 1998;97:2463-2469.
18. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. J Am Coll Cardiol. 1993;21:1597-1604.
19. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. Circulation. 1998;97:1042-1045.
20. Boden WE. «Maimed myocardium»: incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction. In: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opie LH, eds. New ischemic Syndromes. New York, NY: Lippincot-Raven;1997:137-157.
21. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of new method to quantify regional myocardial function. Circulation 2000;102:1158-1164.
22. Ciavolella M, Greco C, Tavoralo R, Tanzilli G, Scopinaro F, Campa P.P. Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99m sestamibi uptake in hibernating myocardium J.Nucl. Cardiol. 1998;5(2):128-133.
23. Бушмелев А.С., Тарловская Е.И., Ануфриева Е.Н., Попцова О.М. и соавт. Острый лекарственный тест с триметазидином применим для диагностики потенциально жизнеспособного миокарда. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. «Анигодоп-2001»; тезисы докладов: стр. 60.
24. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease The Am J Of Cardiol. 1998;82:898-901.
25. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К., Асымбекова Э.У. и соавт. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ИБС. Кардиология 1999;6:33-38.
26. Harpey C, Clauser P, et all. Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. Cardiovasc Drug Rev. 1990;6(4):292-312.
27. Kantor P.F, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl-Coenzym A Thiolase. Circ Res. 2000;86:580-588.
28. Сизова Е.Н., Цыркин В.И., Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В. и соавт. Способность триметазидина (предуктала) и милдроната оказывать прямое β -адреносенсибилизирующее действие на гладкие мышцы. Сообщение 2. Российский кардиологический журнал 2002;2:50-56.
29. Timour Q, Goupit P, Lang G, Durr F, et all. Anti-anginal effects of trimetazidine: mechanisms. 10th International Congress on Pharmacology, Sydney, Australia, August 23-28, 1987, abs, p. 648.
30. Takenaka F, Sacanashi M, Watanabe A. Effects of trimetazidine on coronary circulation and myocardial metabolism in the dog (in Japanese). Pharmacometrics (Tokyo) 1976;11:429-35.
31. Sellier P, Maurice P. Recherche des effets hemodinamiques de la trimetazidine en administration unique chez l'homme. Therapie 1987;42:245-6.
32. Sellier P, Audouin P, Payen B, Corona P, et all. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol 1987;33:205-207.
33. Renaud JF. Internal pH, Na⁺ and Ca⁺⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis Cardiovasc Drug Ther. 1988;1:677-86.
34. Бушмелев А.С., Ануфриева Е.Н., Тарловская Е.И. Влияние однократного перорального приема 60 мг триметазидина на сочетанный постинфарктный ишемический синдром и патологическую нагрузочную реакцию левого желудочка. Клиническая фармакология и терапия 2002;3:66-69.

Summary

TRIMETAZIDINE AND VIABLE MYOCARDIUM

Bushmelev A.S.

The trimetazidine positively influences on potentially viable myocardium. This effect is shown both at standard use (60mg per day), and at the unitary accepted doze in 60mg. This phenomenon can be used both for medical and for the diagnostic purpose. The phenomenon "no-reflow" can generate myocardial "stunning" or/and hibernating myocardium (viable myocardium). In this situation trimetazidine can also have a positive effect. The positive effect of medication on combined postinfarction ischemic syndrome and pathological exercising reaction of

the left ventricle is marked. The question of influence of trimetazidine on myocardial preconditioning remains unclear.

Key words: trimetazidine, potentially viable myocardium, myocardial "stunning", hibernating myocardium, phenomenon no-reflow, myocardial preconditioning, stress-echocardiography.

Н.К.Вознесенский, А.С.Ценеков

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВАРОЧНОГО АЭРОЗОЛЯ И ПРОМЫШЛЕННОЙ ДРЕВЕСНОЙ ПЫЛИ НА ОРГАНЫ- МИШЕНИ У ЭЛЕКТРОСВАРЩИКОВ НИЗКОЛЕГИРОВАННЫХ СТАЛЕЙ И ДЕРЕВООБРАБОТЧИКОВ

*Кировская государственная медицинская академия
Кировский областной профцентр*

В настоящее время влияние комплекса неблагоприятных воздействий современного производства как факторов риска нарушения здоровья, развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний общеизвестно (1,2). Однако, удельный вклад каждого фактора изучен недостаточно (2,4). Это связано с определенной сложностью разграничения воздействия экологических, профессиональных, социальных факторов (курения, употребления алкоголя), условий бытового характера и др. Вместе с тем, оценка влияния факторов, в том числе профессиональной природы, при использовании методов, принятых в клинической эпидемиологии, позволяет выявить преимущественную направленность их воздействия путем сравнения заболеваемости по нозологическим формам и системам, определить органы-мишени и сравнить уровни патогенности производственных факторов. Это возможно при изучении достаточно больших групп работников, сходных по возрасту, полу, условиям жизни, в т.ч. – табакокурению и употреблению спиртных напитков, а так же по продолжительности воздействия вредных профессиональных факторов.

Перед нами стояла задача с позиций клинической эпидемиологии определить удельный вклад каждого профессионального фактора в нарушение состояния здоровья и формирование уровней заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) среди работников сварочного и деревообрабатывающего производств, определить направленность их токсического влияния на определенные органы и системы организма.

Патогенное влияние на органы дыхания сварочного аэрозоля низколегированных сталей хорошо известно (5). Это связано с физико-химическими особенностями сварочного аэрозоля, в состав которого входят соединения железа, марганца, диоксида кремния, оксидов углерода, азота, озона и др., а так же с его ингаляционным путем поступления в организм. И хотя по данным некоторых авторов у электросварщиков низколегированных сталей отмечается более высокие уровни заболеваемости бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта (2,3,4,7,8) - эта позиция до настоящего времени не является общепризнанной. Что касается древесной пыли, то ее патогенность считается наиболее низкой. В связи с этим, присутствие ее в концентрациях, незначительно превышающих ПДК, в настоящее время как патогенный фактор практически не рассматривается.

Нами было изучено состояние ЗВУТ у 157 круглогодových электросварщиков низколегированных сталей Вятского машиностроительного предприятия «Авитек» и 127 круглогодových столяров-станочников деревообрабатывающего предприятия «Вятская Крона» в г. Кирове за период с 1996 по 2000 годы. При этом обращалось внимание на условия трудовой деятельности работников сварочного и деревообрабатывающего цехов, которые, безусловно, оказывали влияние на состояние здоровья работающих.

Проведенный нами анализ условий трудовой деятельности электросварщиков низколегированных сталей показал, что они подвержены воздействию сварочного аэрозоля, содержащего оксида железа 57-65%, марганца 8-13,7%, диоксида кремния около 5%, а также оксиды углерода и азота. Уровень запыленности воздуха рабочей зоны (ВРЗ) превышал ПДК в среднем по марганцу в 2 раза, по железу в 1,9 раза. Кроме того, в течение рабочей смены работники подвергались воздействию ультрафиолетовой и инфракрасной радиации, действию производственного шума, уровень которого составлял 78-87 Дб (ПДК – 80 Дб). Среди прочих неблагоприятных факторов на рабочих местах в холодный период года формировался микроклимат, характеризующийся чередованием переохлаждения и перегрева. Сочетание с высокой относительной влажностью воздуха создавало условия для истощения компенсаторно-приспособительных возможностей организма и развитию простудных заболеваний. Физическое напряжение и вынужденное положение во время сварки способствовали развитию заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Производственные условия станочников деревообрабатывающего предприятия характеризовались комплексом вредных производственных факторов, из них основным являлась древесная пыль, содержащая двуокись кремния менее 2%, а дисперсной средой являлись пары толуола, формальдегида, аммиак, диоксид углерода. В ряде замеров было обнаружено превышение ПДК древесной пыли в ВРЗ в 1,2 раза. Кроме того,

станочники подвергались воздействию производственного шума, уровень которого на рабочих местах составлял от 78 до 86 Дб при ПДУ – 80 Дб. Наличие на ряде участков ручных работ, занимающих до 30 – 40% рабочего времени, благоприятствовало развитию заболеваний опорно-двигательного аппарата. Охлаждающий микроклимат на участке изготовления столярных изделий способствовал росту простудных заболеваний.

Для оценки влияния сварочного аэрозоля и древесной пыли на состояние здоровья сварщиков низколегированных сталей и деревообработчиков проводилось сравнение показателей ЗВУТ в сварочном и столярном цехах со среднезаводскими. Согласно шкалы показателей ЗВУТ (по Е.Л. Ноткину, 1979) ее средний уровень по заводу оценивался ближе к низкому.

В то же время у электросварщиков низколегированных сталей за период с 1996 по 2000 годы ЗВУТ составила $93,32 \pm 7,40$ случая на 100 работающих (сл./100 раб.). В соответствии со шкалой показателей ЗВУТ (Ноткин Е.Л., 1979) ее уровень оценивался в случаях как средний и был статистически достоверно выше, чем в среднем по заводу ($60,31 \pm 3,84$ сл./100 раб.; $p < 0,001$).

На болезни органов дыхания приходилось $43,71 \pm 1,96$ сл./ 100 раб. (в среднем по заводу $34,76 \pm 3,75$ сл./100 раб.; $p < 0,05$). Следовательно, контакт со сварочным аэрозолем приводил к повышению ЗВУТ по органам дыхания на 25,7%. При этом, частота острых респираторных заболеваний у сварщиков составляла $34,90 \pm 1,91$ сл./ 100 раб. (в среднем по заводу $28,45 \pm 2,48$ сл./100 раб.; увеличение на 22,7%, $p < 0,05$). Частота бронхита у работников сварочного производства составляла $0,29 \pm 0,02$ сл./100 раб. (среднезаводской уровень- $0,23 \pm 0,03$ сл./100 раб, увеличение на 26,1%, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии сварочного аэрозоля на заболеваемость органов дыхания. Однако этим ее патогенные свойства не исчерпываются. Об этом свидетельствуют следующие показатели; ЗВУТ по болезням сердечно-сосудистой системы у электросварщиков была выше среднезаводской на 24,8% (соответственно, $4,99 \pm 0,12$ и $4,00 \pm 0,20$ сл./100 раб.; $p < 0,001$), по заболеваниям костно-мышечной системы – на 22% (соответственно, $8,36 \pm 0,57$ и $6,85 \pm 0,17$ сл./100 раб.; $p < 0,05$), по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на 67,6% (соответственно, $5,28 \pm 0,37$ и $3,15 \pm 0,23$ сл./100 раб.; $p < 0,001$).

Полученные данные представляют несомненный интерес в связи с тем, что, согласно широко укоренившемуся мнению органом-мишенью при воздействии СА является дыхательная система (1,5). И лишь некоторые исследователи указывают на высокую частоту заболеваемости органов сердечно-сосудистой (2, 8) и пищеварительной систем (3) у этих контингентов работающих. Как показано в наших исследованиях, патогенное воздействие сварочного аэрозоля значительно более широкое. Об этом свидетельствует тот факт, что ЗВУТ по органам ЖКТ возрастает в данных производственных условиях более, чем на 60%, по органам дыхания - на 26%, по органам ССС – на 25%, опорно-двигательного аппарата – на 22%.

При анализе общей ЗВУТ у столяров-станочников деревообрабатывающего цеха было обнаружено, что она в среднем составляла $73,32 \pm 5,83$ сл./ 100 раб/ и была близка к среднезаводской ($60,31 \pm 3,84$ сл./100 раб.; $p > 0,05$ при $t=1,86$). Однако, при этом показатель ЗВУТ по заболеваниям органов дыхания был равен $47,80 \pm 5,00$ сл. / 100 раб., что на 37,5% выше среднезаводского уровня ($34,76 \pm 3,75$ сл./100 раб.; $p < 0,05$). Частота острых респираторных заболеваний у деревообработчиков составила $44,77 \pm 4,57$ сл./ 100 раб., т.е. была на 57,4% выше среднезаводской ($28,45 \pm 2,48$ сл./100 раб.; $p < 0,01$). Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что влияние древесной пыли на органы дыхания более выражено, нежели сварочного аэрозоля. Это, вероятно, связано с травмирующим и раздражающим действием древесной пыли на верхние дыхательные пути, а также воздействием адсорбированных на пылинках микробов, грибов и токсических веществ(6).

Более высокая ЗВУТ по органам костно-мышечной системы у деревообработчиков объясняется значительными физическими нагрузками и составляла $10,12 \pm 0,60$ сл./100 раб., на 47,7% выше среднезаводского уровня - $6,85 \pm 0,17$ сл./100 раб. ($p < 0,001$). Что касается ЗВУТ по заболеваниям ССС и ЖКТ, то условия трудовой деятельности в деревообрабатывающем цехе не оказывали на них существенного влияния.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у сварщиков и деревообработчиков, работающих в условиях ингаляционного воздействия производственных пылей и неблагоприятного микроклимата, отмечались более высокие уровни заболеваемости с временной утратой трудоспособности, соответственно, $93,32 \pm 7,40$ и $73,3 \pm 5,83$ сл./100 раб., по сравнению со среднезаводским. Этот рост был обусловлен в электросварочном цехе увеличением ЗВУТ по органам дыхания на 26 %, ССС на 25% , костно-мышечной системы на 22% и ЖКТ более 60%, а в цехе деревообработки –по заболеваниям органов дыхания на 37,8% и костно-мышечной системы на 47,7%.

Более высокий уровень заболеваемости у сварщиков, связанный с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, вероятно, обусловлен такими компонентами пылегазовой смеси сварочного аэрозоля, как марганец, железо, фтор и окись углерода.

При сравнении ЗВУТ у электросварщиков и деревообработчиков видно, что она у работников сварочного производства достоверно выше, чем у столяров-станочников. Это, очевидно, обусловлено более высокой агрессивностью сварочного аэрозоля, чем древесной пыли.

При анализе ЗВУТ по органам дыхания было обнаружено, что у работников деревообрабатывающих цехов заболеваемость несколько выше, чем у сварщиков, в основном за счет ЗВУТ по ОРВИ ($44,77 \pm 4,57$ и $34,90 \pm 1,91$ сл./100 раб., соответственно; $p < 0,05$). Это объясняется влиянием древесной пыли на слизистые оболочки бронхов, оказывающим на них травмирующее и раздражающее действие, а также бактериальной и грибковой обсемененностью пыли (6). Адсорбированные на пылинках раздражающие и токсические вещества, микробы и грибы при попадании в организм могут способствовать развитию отдельных заболеваний или отягощать основное заболевание (6).

Что касается ЗВУТ по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, то она существенно выше у электросварщиков, чем у деревообрабочников ($4,99 \pm 0,12$ и $0,66 \pm 0,07$ сл./100 раб., соответственно; $p < 0,001$). Это свидетельствует о прямом кардио-токсическом действии сварочного аэрозоля, на что неоднократно указывали многие авторы (2,7,8).

Более высокий уровень ЗВУТ по заболеваниям костно-мышечной системы у деревообрабочников ($10,12 \pm 0,60$ сл./ 100 раб.), чем у электросварщиков ($8,36 \pm 0,57$ сл./ 100 раб.; $p < 0,05$) объясняется значительно большей долей физического труда и наличием монотонных движений у столяров-станочников, чем у работников сварочного производства.

Уровень ЗВУТ по заболеваниям желудочно-кишечного тракта у электросварщиков более чем в 4 раза превышал заболеваемость у деревообрабочников, что может быть объяснено прямым токсическим действием оксидов металлов СА на слизистую оболочку органов пищеварения.

Таким образом, при ингаляционном воздействии промышленных пылей органической и неорганической природы были обнаружены более высокие уровни ЗВУТ по сравнению с среднезаводским: на 54,7 % у электросварщиков низкоквалифицированных сталеи и на 21,6 % у деревообрабочников. Следовательно, рост ЗВУТ у работников сварочного производства в 2,5 раза выше, чем у работников деревообрабатывающих цехов. При этом различными оказались не только удельный вклад сварочного аэрозоля и древесной пыли в повышении ЗВУТ, но и структура заболеваемости, зависящая от поражения органов – мишеней.

Уровень ЗВУТ по ОРВИ у деревообрабочников оказался достоверно выше, чем у электросварщиков. Вероятной причиной этого является, помимо волокнистой физико-химической структуры древесной пыли, так же наличие в ней примесей химического (формальдегид, аммиак, синтетические смолы, фенолы) и биологического происхождения (бактериальное и грибковое обсеменение), обладающие высокой токсичностью и иммуноотропностью.

У электросварщиков низкоквалифицированных сталеи прямое кардиотоксическое действие и токсическое влияние сварочного аэрозоля на пищеварительную систему подтверждается существенно более высокой по сравнению с лицами, не имеющими контакта с вредными производственными факторами, ЗВУТ по заболеваниям сердечно – сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Подходы, применяемые в клинической эпидемиологии, при сравнении ЗВУТ у электросварщиков низкоквалифицированных сталеи и деревообрабочников позволили получить новые данные, подтверждающие

- токсическое влияние сварочного аэрозоля, помимо органов дыхания, так же на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт;
- наглядно продемонстрировать более высокую, по сравнению со сварочным аэрозолем, патогенность древесной пыли деревообрабатывающего производства для органов дыхания.

Список литературы:

1. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 10. С.28-38.
2. Вознесенский Н.К., Чепурных А.Я. Клинико-эпидемиологическая и свободнорадикальная характеристика заболеваний сердечно-сосудистой системы у электросварщиков. // Антропогенные воздействия и здоровье человека. Тез. докл. 3 Всероссийская научно-практическая конф. с межд. участием. – Калуга. – 1996. – С.276-277.
3. Краснюк Е.П. Заболевания пищеварительной системы у электросварщиков. // Гигиена труда. К. – 1989. – № 25. – С. 9-10.
4. Кудрявцева Е.В., Вознесенский Н.К., Шешукова С.Д., Чичерина Е.Н., Хазова Л.С. Структурно-функциональное состояние бронхолегочной системы у электросварщиков низкоквалифицированных сталеи. // Десятый национальный конгресс по болезням органов дыхания. Пульмонология. – Санкт-Петербург. – 2000. – С.358.
5. Лубянова И.П. Влияние железосодержащих сварочных дымов на характер и частоту патологических изменений в организме (обзор литературы). // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 9. – С. 27-37.
6. Пастухов В.В., Конев В.П., Конвай В.Д. К механизму повреждающего действия смешанной древесной пыли. // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 5. – С. 8 – 12.
7. Чепурных А.Я., Вознесенский Н.К., Журавлева П.К., Таева Т.Н., Ценеков А.С. Лечение артериальной гипертензии и нарушений ритма у электросварщиков. // "Человек и лекарство" – тезисы доклада 4 Национального конгресса. – Москва. – 1997. – С.303.
8. Чепурных А.Я., Вознесенский Н.К., Манеркина Н.С., Кудрявцева Е.В., Шешукова С.Д. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у электросварщиков

низколегированных сталей.//Всероссийская конференция «Новые направления в клинической медицине». Тез. докл.- Ленинск-Кузнецкий.-2000. С.321.

N.K. Voznesenskiy, A.S. Tsenekov

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL APPROACHES TO ANALYSIS OF EFFECTS OF WELDING SPRAY AND INDUSTRIAL WOOD DUST ON TARGET-ORGANS IN LOW-ALLOYED STEEL ELECTRIC WELDERS AND WOODWORKERS

Aims of research. To study from the viewpoint of clinical epidemiology specific role of various occupational factors making contribution on morbidity with temporary disability of low-alloyed steel electric welders and machine-operators of woodworking industry.

Materials and methods. The research involves 157 low-alloyed steel electric welders working all-the-year-round and 127 machine-operators of woodworking industry. The analysis of morbidity was made according to the Form № 16 "Information of reasons of temporary disablement" during the period from 1996 to 2000.

Results. Morbidity with temporary disability exceeds average index at the plant:

among low-alloyed steel arc welders by 54,7%,

among machine-operators of woodworking industry – by 21,6%.

At that morbidity with temporary disability caused by acute respiratory viral infections is virtually higher among machine-operators of woodworking industry, than among low-alloyed steel electric welders. The sickness rate with temporary disablement caused by cardiovascular system and gastrointestinal tract diseases is, on the contrary, higher among low-alloyed steel electric welders.

Conclusion: The comparative analysis of morbidity with temporary disablement from clinical epidemiology viewpoint proves that a welding spray, in addition to its affecting respiratory organs, has a cardiotoxic effect and also is toxic for gastrointestinal tract. Wood dust affects respiratory organs morbidity to greater extent than a welding spray, probably because of chemical and fungous bacterial admixtures present in it.

Key words: morbidity with temporary disablement, low-alloyed steel electric welders, machine-operators of woodworking industry

Профессор Я.Ю. Иллек, Е.Н. Погудина, профессор Г.А. Зайцева

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЛЕГКИМ ТЕЧЕНИЕМ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Кировская государственная медицинская академия
КНИИ ГИПК*

Введение

Современное противорецидивное лечение детей с atopической бронхиальной астмой предусматривает применение базисной терапии, антилейкотриеновых препаратов, специфической иммунотерапии. Базисная терапия проводится с учётом тяжести течения заболевания

[10, 1, 9, 7] и основана на использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (при лёгком и среднетяжёлом течении бронхиальной астмы), ингаляционных или системных кортикостероидов (при тяжёлом течении болезни). Вместе с тем, в процессе лечения больных бронхиальной астмой, используют иммуномодулирующие средства - левамизол, тактивин, тимоген, миелопид, лейкинферон, рибомунил [3,16, 2, 4, 13]. В литературе представлены данные [14, 15, 6] о высокой эффективности базисной терапии (кромогликат натрия, беклометазон) в сочетании с иммуномодуляторами нового поколения (имунофан, полиоксидоний) при среднетяжёлом и тяжёлом течении atopической бронхиальной астмы у детей, но отсутствуют сообщения о результатах применения этих иммуномодуляторов при лёгком течении заболевания.

В настоящей работе приведены данные, полученные нами у детей с легким течением atopической бронхиальной астмы при базисной терапии недокромилом натрия (тайлед) в сочетании с имунофаном и полиоксидонием, которые обладают иммунокорригирующим, противовоспалительным, детоксикационным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действиями, регулируют продукцию цитокинов [5, 11, 12]. Следует отметить, что имунофан и полиоксидоний не имеют противопоказаний к применению, не вызывают

развития осложнений и побочных реакций, они могут назначаться в сочетании с другими лекарственными средствами; эффект от применения этих иммуномодуляторов сохраняется в течение 3-4 месяцев.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 77 детей (51 мальчик и 26 девочек) в возрасте 5-14 лет с atopической бронхиальной астмой (БА). Длительность заболевания у пациентов колебалась от I до 5 лет; у всех больных были выявлены признаки поливалентной сенсибилизации к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам. В соответствии с классификацией БА у детей [8] у всех пациентов констатировалось лёгкое течение болезни. Обострения БА отмечались у них 6-12 раз в году и проявлялись астматическими приступами лёгкой степени тяжести, возникновение которых было связано с воздействием причинно-значимых аллергенов или респираторной инфекцией.

Наблюдаемые больные БА были подразделены на три группы в зависимости от проводимой терапии. Первой группе пациентов (37) назначался тайлед по две дозированные ингаляции (4 мг) два раза в день; всего было проведено три трёхмесячных курса лечения тайледом с интервалами между ними в один месяц. Второй группе пациентов (20) тайлед назначался одновременно с имунофаном (0,005% раствор в дозе 0,1 мкг/кг, подкожно, один раз в день, через два дня на третий, 5 инъекций; всего проведено три курса лечения имунофаном). Третьей группе пациентов (20) тайлед назначался одновременно с полиоксидонием (в дозе 1 мг/кг в 1-1,5 мл воды для инъекций, внутримышечно, один раз в день, через два дня на третий, 5 инъекций; всего проведено три курса лечения полиоксидонием). Никаких осложнений и побочных реакций при лечении имунофаном и полиоксидонием у больных не возникало.

У наблюдаемых больных БА в первые 1-2 дня наблюдения (период обострения) и через один месяц от начала лечения (период ремиссии)

изучали показатели иммунологической реактивности. У них определяли содержания популяций (СД3- и СД22- клетки) и субпопуляций (СД4- и СД8-клетки) лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител ИКО-90, ИКО-12, ИКО-86, ИКО-31), исследовали уровни иммуноглобулинов G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и общего иммуноглобулина E (метод иммуноферментного анализа) в сыворотке крови. Вместе с тем у больных исследовали концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (унифицированный метод с раствором полиэтиленгликоля) в сыворотке, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса и НСТ-теста (с использованием частиц латекса), уровни интерферона-альфа, интерлейкина-1бета и фактора некроза опухолей-альфа (метод иммуноферментного анализа) в сыворотке крови. Контрольную группу составили 532 практически здоровых ребёнка того же возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области.

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что у наблюдаемых детей с бронхиальной астмой в периоде обострения болезни отмечались выраженные изменения параметров иммунологической реактивности. У них констатировалось уменьшение относительного количества СД3-лимфоцитов ($p < 0,001$) и увеличение абсолютного количества СД22-лимфоцитов ($p < 0,01$) в крови, повышение уровней иммуноглобулинов G ($p < 0,001$), A ($p < 0,001$), M ($p < 0,001$) и резко выраженное повышение уровня общего иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке крови, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и значений

НСТ-теста ($p < 0,001$), снижение уровня интерферона-альфа ($p < 0,001$), повышение уровней интерлейкина-1бета ($p < 0,001$) и фактора некроза опухолей-альфа ($p < 0,001$) в сыворотке.

Таким образом, у детей с лёгким течением бронхиальной астмы в периоде обострения болезни регистрировались признаки относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, повышение уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке и гипериммуноглобулинемия E, снижение показателей неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности, высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

При осмотре и обследовании, проведённом через месяц от начала наблюдения, было установлено, что у детей с лёгким течением бронхиальной астмы за указанный промежуток времени возникновения астматических приступов не отмечалось, жалоб они не предъявляли, у них констатировалось удовлетворительное общее состояние и отсутствие клинических проявлений болезни. Однако у группы пациентов, получавших базисную терапию тайледом, и у групп пациентов, получавших тайлед в сочетании с имунофаном и полиоксидонием, регистрировались неодинаковые изменения параметров иммунитета.

Так, у первой группы детей с лёгким течением бронхиальной астмы, получавших базисное лечение тайледом, в периоде ремиссии констатировались сдвиги показателей иммунологической реактивности, близкие по своему характеру тем, которые отмечались в периоде обострения болезни. У больных этой группы обнаруживалось уменьшение относительного количества СД3-лимфоцитов ($p < 0,001$) и абсолютного количества СД8-лимфоцитов ($p < 0,01$) в крови, повышение уровней сывороточных иммуноглобулинов G ($p < 0,01$) и M ($p < 0,02$), гипериммуноглобулинемия E ($p < 0,001$), снижение показателей фагоцитарной

активности нейтрофилов ($p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,01$), уровня интерферона-альфа ($p < 0,001$), повышение уровней интерлейкина-1бета ($p < 0,001$) и фактора некроза опухоли-альфа ($p < 0,001$) в сыворотке крови.

В то же время, у второй группы детей с лёгким течением бронхиальной астмы, получавших базисную терапию тайледом в сочетании с имунофаном, в периоде ремиссии отмечалось увеличение абсолютного количества СД8-лимфоцитов ($p < 0,05$) в крови, повышение уровня иммуноглобулина Е ($p < 0,01$) и снижение уровня интерферона-альфа ($p < 0,01$) в сыворотке, а у третьей группы пациентов, получавших базисную терапию тайледом в сочетании с полиоксидонием - увеличение абсолютного количества СД8-клеток ($p < 0,05$) в крови, повышение уровня иммуноглобулина Е ($p < 0,01$) в сыворотке, снижение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,01$) и уровня интерферона-альфа ($p < 0,01$) в сыворотке крови. Другие показатели иммунитета у больных второй и третьей группы существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей. Следует также отметить, что уровни общего иммуноглобулина Е у второй и третьей групп больных бронхиальной астмой, получавших базисную терапию тайледом в сочетании с имунофаном и полиоксидонием, оказались ниже ($p < 0,001$, $p < 0,001$) его уровня у пациентов первой группы, получавших базисную терапию тайледом.

Наблюдение за больными бронхиальной астмой осуществлялось в течение года. За указанный промежуток времени у пациентов первой группы, получавших базисную терапию тайледом, было зарегистрировано 3-4 астматических приступа лёгкой степени тяжести, которые были связаны с респираторной инфекцией. У пациентов второй и третьей группы, получавших базисную терапию тайледом в сочетании с имунофаном и полиоксидонием, за время наблюдения случаев заболеваемости респираторной инфекцией и возникновения астматических приступов не отмечалось.

Высокая терапевтическая эффективность комбинированной терапии тайледом и иммуномодуляторами нового поколения объясняется тем, что противовоспалительное действие недокромила натрия дополняется противовоспалительным действием имунофана и полиоксидония, которые обладают также выраженными иммуномодулирующими и другими важными свойствами.

Выводы

1. У детей с лёгким течением atopической бронхиальной астмы, получавших базисную терапию тайледом, количество астматических приступов сокращалось в два-три раза, но в периоде ремиссии болезни сохранялись выраженные изменения показателей иммунологической реактивности.

2. Использование тайледа в сочетании с имунофаном и полиоксидонием при лёгком течении atopической бронхиальной астмы у детей способствовало нормализации большинства параметров иммунитета, предотвращало заболеваемость респираторной инфекцией и обеспечивало наступление длительной ремиссии болезни.

Список литературы:

1. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В., Юхтина Н.В., Клинико-функциональные критерии тяжести бронхиальной астмы у детей и эффективность базисной терапии// Педиатрия.-2001.-№5.-с.4-9.
2. Дзеранова Р. Г., Ревазова А. А., Албегова Д. В., Цалялова Р.Б., Скокова Ю. В., Иммуномодулирующая терапия при лечении детей с синдромом бронхиальной обструкции/ Мат. 3-й Всероссийской научно-практ. конф. "Эфферентная и иммунокорригирующая терапия в клинической практике". - Ижевск, 1998.-с.64-65.
3. Золотев В. И., Земсков А. М., Ступницкий А. А., Горланова Т.А. Лечение тимогеном и миелипидом больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. -1995.-№6.-с.43-44.
4. Кузнецова В. П., Маркелова Е. В., Беляев Д. Л., Просекова Е. В., Бабаян А. А., Долгина Е. Н., Кузнецова С.Ю. Влияние иммунокоррекции на динамику цитокинов при инфекциях и atopических состояниях/ Мат. 8-го Международного конгресса по иммунореабилитации "Аллергия, иммунология и глобальная сеть". - Канны, 2002.-с.43.
5. Лебедев В. В., Шелепова Т. М., Степанов О. Г., Тутельян А. В., Доминина В. В., Имунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. - Москва, 1998.-120 с.
6. Лобастова Н. В. Влияние базисного лечения и иммуномодулирующей терапии на показатели иммунитета при бронхиальной астме у детей: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Пермь, 2002.-20 с.
7. Мачарадзе Д. Ш., Сепиашвили Р. И. Эффективность комбинации зафир-лукаста и будесонида у детей с астмой/ Мат. 8-го международного конгресса по иммунореабилитации "Аллергия, иммунология и глобальная сеть".-Канны, 2002.-с.53.
8. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". - Москва, 1997.-96 с.
9. Нишева Е. С., Кириллов М. А., Арутюнян И. В., Каплин Н.Н., Колобова Н.В., Пешехонова Ю. В., Валетова Л. Г., Галустян А.Н., Авакумова А.В. Исследование механизмов хронического воспаления при аллергических заболеваниях у детей: центральная роль моноцитов/макрофагов// Педиатрия .-2001.-№5.-с.9-14.

10. Петров В. И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Аликова О.А. Сравнительная эффективность монтелукаста и кромогликата натрия у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести// Аллергология.-1999.-№3.-с.17-22.

11. Петров Р.В., Хаитов Р. М., Некрасов А. М. Полиоксидоний - препарат нового поколения иммуномодуляторов с известным механизмом действия// Иммунология.-2000.-№5.-с.19-24.

12. Пинегин Б. В., Сараф А. С. Отечественный иммуномодулятор "Полиоксидоний": механизмы действия и клиническое применение. - Москва, 2000.-84 с.

13. Просекова Е. В., Дергач В. В., Маркелова Е. В., Шестаковская Т. Н., Костюшко А. В. Иммунотропная терапия аллергических заболеваний у детей: клинические и экономические аспекты эффективности/ Мат.8-го Международного конгресса по иммунореабилитации "Аллергия, иммунология и глобальная сеть".-Канны, 2002. - 46 с.

14. Токарев А. Н. Влияние базисной и иммуномодулирующей терапии на показатели иммунологической реактивности у детей с бронхиальной астмой: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Москва, 1999. - 24 с.

15. Токарев А. Н., Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Вязникова М. Л. Использование имунофана в комплексном лечении детей с тяжелой бронхиальной астмой// Педиатрия. -2001. -№2. -с. 65-67.

16. Тюрин Н. А., Пушко Л. В., Кузьменко Л. В., Зайцева Г. П., Петрук Н.И., Муравьев А. А. Тактивин в комплексном лечении больных с бронхиальной астмой// Педиатрия. -1996.- №4. - с. 46-48.

Summary

IMMUNOMODULATORS OF THE NEW GENERATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH MILD ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

*Ya. Yu. Illek, Ye. N. Pogudina, G. A. Zaitseva
Kirov State Medical Academy,
Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion*

The current study revealed that in case of mild bronchial asthma the use of tiled in combination with imunofan and polioxydonium contributes to improvement and normalization of the majority of immunity parameters, prevents respiratory infections and results in long-term remission of the disease.

Профессор Иллек Я.Ю., профессор Зайцева Г.А., к. м. н. Тарасова Е.Ю., к. м. н. Леушина Н.П.,
к. м. н. Швецова Н.В.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ ИМУНОФАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Кировская государственная медицинская академия
КНИИ ГиПК*

Введение

В развитии atopического дерматита у детей ведущая роль принадлежит эндогенным факторам (наследственность, атопия, гиперреактивность кожи), которые при воздействии причинно значимых аллергенов и неспецифических факторов внешней среды приводят к клинической манифестации заболевания. У больных atopическим дерматитом, наряду с аллергическим воспалением кожи, выявляется расстройство обмена веществ, дисфункция многих органов и систем, иммунологические сдвиги. В комплексном лечении детей с atopическим дерматитом применяются гипоаллергенная диета и наружная терапия, проводятся мероприятия, направленные на коррекцию нарушенного метаболизма и детоксикацию организма, используются антигистаминные и иммуномодулирующие препараты [11, 4, 1, 2, 3, 10, 9, 5].

В настоящей работе приведены данные, полученные нами у детей с atopическим дерматитом, при проведении комплексной терапии в сочетании с иммуномодуляторами нового поколения – имунофаном и полиоксидонием, которые обладают иммунокорригирующим, противовоспалительным, детоксикационным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действиями, регулируют продукцию цитокинов [6, 8]. Следует отметить, что имунофан и полиоксидоний не имеют противопоказаний к применению, не вызывают развитие осложнений и побочных реакций, они могут назначаться в сочетании с другими лекарственными средствами; эффект от применения этих иммуномодуляторов сохраняется в течение 3 – 4 месяцев.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 105 детей в возрасте от 8 месяцев до 3 лет, страдающих atopическим дерматитом; развитие заболевания у них проходило на фоне экссудативно-катаральной аномалии конституции. У всех больных были выявлены признаки поливалентной сенсибилизации организма к

пищевым, бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам. В соответствии с классификацией [7] у пациентов констатировалось тяжёлое течение распространённого атопического дерматита. Обострения аллергического воспаления кожи возникали у них каждые 1 – 1,5 месяца и были связаны с воздействием причинно – значимых аллергенов или респираторной инфекцией.

У наблюдаемых детей с атопическим дерматитом в периодах обострения и клинической ремиссии болезни изучали показатели иммунологической реактивности. У них определяли содержание CD3-, CD22-, CD4- и CD8-лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами ИКО-90, ИКО-12, ИКО-86, ИКО-31), исследовали уровни иммуноглобулинов G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и общего иммуноглобулина E (метод иммуноферментного анализа), концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (унифицированный метод с раствором полиэтиленгликоля) в сыворотке крови, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса и НСТ-теста (с использованием частиц латекса), уровни интерферона-альфа, интерлейкина-1бета и фактора некроза опухолей-альфа (метод иммуноферментного анализа) в сыворотке крови. Контрольную группу составили 80 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г.Кирове и Кировской области.

Результаты и их обсуждение

В периоде обострения заболевания у наблюдаемых нами детей с тяжёлым течением распространённого атопического дерматита отмечалась эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, моторное возбуждение, беспокойный сон. У больных на коже щёк, волосистой части головы и шеи, за ушными раковинами обнаруживалась гиперемия и отёчность, микровезикулы, мелкие точечные эрозии ("экзематозные колодцы") с капельками серозного экссудата, микротрещины. Наряду с экзематозными изменениями и шелушением кожи у них отмечалась лихенизация с локализацией в локтевых и подколенных сгибах, тыла кистей, лучезапястных суставов; вокруг этих очагов отмечалось наличие папулёзных элементов или бляшек. Больных беспокоил сильный зуд кожных покровов, на поражённых участках кожи обнаруживались следы расчёсов. На непоражённых участках кожи у 73% больных выявлялся красный, а у 27% - белый дермографизм. У 92% пациентов пальпировались периферические лимфатические узлы (затылочные, подчелюстные, подмышечные, паховые), величиной с лесной или грецкий орех, которые имели мягкую консистенцию и не были спаяны с окружающими тканями. У 29% пациентов в периоде обострения болезни выслушивался функциональный систолический шум на верхушке сердца, на ЭКГ регистрировались признаки обменно - дистрофических изменений в миокарде. У 40% больных отмечалось небольшое увеличение печени, которая выступала из-под края рёберной дуги на 1 - 2 см и имела мягкую консистенцию, у 4% больных отмечалось небольшое увеличение селезёнки, выступавшей из-под края рёберной дуги на 0,5 - 1 см. При ультразвуковом исследовании у 71% больных обнаруживались признаки реактивных изменений ткани печени, у 63% - гипотонической дискинезии желчевыводящих путей, у 40% - реактивных изменений ткани поджелудочной железы. Со стороны показателей периферической крови у детей с атопическим дерматитом в периоде обострения болезни отмечалось небольшое увеличение общего количества лейкоцитов, повышение абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, выраженная эозинофилия.

Исследования показали, что у наблюдаемых детей в периоде обострения атопического дерматита констатировались выраженные изменения параметров иммунологической реактивности (таблица). Так, у них обнаруживалось уменьшение относительного количества CD3- и CD8-лимфоцитов, увеличение абсолютного количества CD22 - клеток в крови, снижение уровней иммуноглобулинов (ИГ) G, A, M на фоне резко выраженного повышения уровня ИГ E в сыворотке крови, снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста, значительное повышение уровня интерферона-альфа (ИФН-α) и резко выраженное повышение уровня интерлейкина-1бета (ИЛ-1β) в сыворотке крови ($p < 0,05 - 0,001$).

Таким образом, у наблюдаемых пациентов в периоде обострения болезни регистрировались признаки недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, гипериммуноглобулинемия E, снижение неспецифической резистентности, высокий уровень провоспалительного цитокина (ИЛ-1β) в сыворотке крови.

Наблюдаемые дети с атопическим дерматитом были подразделены на три группы в зависимости от проводимой терапии. Первой группе больных (45 пациентов) проводилось традиционное лечение - индивидуальная гипоаллергенная диета, наружная терапия (мазь адвантан), назначались антигистаминные препараты (супрастин, фенкарол), налкрон (по 100 мг внутрь, 3-4 раза в день) и др. Второй группе больных (30 пациентов) назначалась комплексная терапия в сочетании с имунофаном (0,005% раствор в дозе 0,1 мкг/кг, подкожно, один раз в день, через два дня на третий, 5 инъекций). Третьей группе больных (30 пациентов) назначалась комплексная терапия в сочетании с полиоксидонием (в дозе 1 мг/кг в 1-1,5 мл воды для инъекций, внутримышечно, один раз в день, через два дня на третий, 5 инъекций). Лечение имунофаном и полиоксидонием начинали со второго дня наблюдения, никаких осложнений и побочных реакций у больных не возникало.

На фоне проводимого лечения у всех трёх групп больных атопическим дерматитом улучшалось самочувствие, нормализовывался сон, отмечалось уменьшение, а затем исчезновение зуда и воспалительных

изменений на коже, уменьшение размеров периферических лимфоузлов, исчезновение функционального систолического шума на верхушке сердца и других клинических проявлений заболевания. Однако в периоде клинической ремиссии у пациентов сохранялось небольшое увеличение общего количества лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в крови. Период клинической ремиссии у первой группы больных atopическим дерматитом, получавших традиционное лечение, наступал спустя $28,0 \pm 0,7$ суток, у второй группы больных, получавших комплексную терапию в сочетании с имунофаном - спустя $24,7 \pm 1,2$ суток, а у третьей группы больных, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием - спустя $23,0 \pm 0,7$ суток от начала наблюдения. Таким образом, у пациентов второй и третьей групп клиническая ремиссия болезни наступала в среднем на 3-5 суток раньше, нежели у пациентов первой группы.

В периоде клинической ремиссии у наблюдаемых групп детей с atopическим дерматитом констатировались неоднозначные сдвиги показателей иммунологической реактивности.

У первой группы больных atopическим дерматитом, получавших традиционное лечение (таблица), в периоде клинической ремиссии регистрировались изменения показателей иммунитета, близкие по своему характеру тем, которые отмечались в периоде обострения заболевания. У них констатировалось уменьшение относительного количества CD3- и CD8-лимфоцитов в крови, снижение уровней ИГ G, A, M на фоне высокого уровня ИГ E в сыворотке, снижение ФАН, ФИ и значений НСТ - теста, повышение уровней ИФН - α и ИЛ-1 β в сыворотке крови ($p < 0,05 - 0,001$).

У второй группы детей с atopическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с имунофаном (таблица), в периоде клинической ремиссии болезни отмечалось увеличение абсолютного количества CD3 -, CD8 - и CD22 - лимфоцитов в крови, снижение уровня ИГ G и тенденция к снижению исходно высокого уровня ИГ E, повышение уровня ИФН- α в сыворотке крови ($p < 0,05 - 0,001$) при отсутствии существенных сдвигов других показателей иммунитета. У третьей группы детей с atopическим дерматитом, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием (таблица), в периоде клинической ремиссии заболевания имело место уменьшение относительного количества CD8-лимфоцитов в крови, снижение уровня ИГ G и повышение уровня ИГ E, повышение уровня ИФН- α и тенденция к снижению исходно высокого уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови ($p < 0,05 - 0,001$), тогда как другие параметры иммунитета у них достоверно не отличались от этих показателей у практически здоровых детей контрольной группы.

У пациентов первой группы, получавших традиционное лечение, спустя $30,5 \pm 0,7$ суток от начала ремиссии вновь появлялись признаки аллергического воспаления кожи в виде экземы и папулезной сыпи, хотя изменения кожных покровов были ограниченными и менее выраженными, чем в начале наблюдения; рецидивы заболевания у них были связаны с нарушением диеты, воздействием причинно - значимых аллергенов или наслоением ОРВИ. У пациентов второй и третьей групп, получавших комплексную терапию в сочетании с имунофаном и полиоксидонием, обострений atopического дерматита не регистрировалось в течение 6 - 9 месяцев от начала наблюдения.

Выводы

1. У детей раннего возраста с тяжёлым течением распространённого atopического дерматита, получавших традиционное лечение, в периоде клинической ремиссии болезни сохранялись выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности.

2. Включение имунофана и полиоксидония в комплексное лечение детей с тяжёлым течением распространённого atopического дерматита способствовало более быстрому наступлению продолжительной клинической ремиссии и обеспечивало нормализацию большинства показателей иммунитета.

3. Высокая терапевтическая и иммуномодулирующая эффективность имунофана и полиоксидония, отсутствие осложнений и побочных реакций при их применении позволяют рекомендовать широкое использование этих препаратов в комплексном лечении детей раннего возраста с тяжёлым течением atopического дерматита.

Таблица. Характер изменений показателей иммунитета у больных atopическим дерматитом, получавших традиционное лечение, и у больных, получавших комплексную терапию в сочетании с имунофаном и полиоксидонием

Показатели	У больных в периоде обострения, n = 105	У больных в периоде ремиссии, n = 105		
		У получавших традиционное лечение, n = 45	У получавших терапию с имунофаном, n = 30	У получавших терапию с полиоксидонием, n = 30

Показатели клеточного иммунитета:	↓	↓	—	↓
CD3 – лимфоциты, %	—	—	↑	—
CD3 – лимфоциты, 10 ⁹ /л	—	—	—	—
CD4 – лимфоциты, %	—	—	—	—
CD4 – лимфоциты, 10 ⁹ /л	↓	↓	—	—
CD8 – лимфоциты, %	—	—	↑	—
CD8 – лимфоциты, 10 ⁹ /л	—	—	—	—
Показатели гуморального иммунитета:	—	—	—	—
CD22 – лимфоциты, %	↑	↑	↑	—
CD22 – лимфоциты, 10 ⁹ /л	↓	↓	↓	↓
ИГ G, г/л	↓	↓	—	—
ИГ A, г/л	↑	↑	↓	↑
ИГ M, г/л	—	—	—	—
ИГ E, МЕ/мл	—	—	—	—
ЦИК, ед.отп.пл.	—	—	—	—
Показатели неспецифической резистентности:	↓	↓	—	—
ФАН, %	↓	↓	—	—
ФИ	↑	↑	↑	↑
НСТ – тест, %	↑	↑	—	↓
ИФН – α, пкг/мл	—	—	—	—
Провоспалительные цитокины:	—	—	—	—
ИЛ - 1β, пкг/мл	—	—	—	—
ФНО – α, пкг/мл	—	—	—	—

Примечание: «↓» – снижение значений показателя, «↑» – повышение значений показателя, «↑↓» – тенденция к нормализации показателя, «—» - отсутствие достоверной разницы между значениями показателя у здоровых и больных детей.

Summary

THERAPEUTIC AND IMMUNOMODULATING EFFECTS OF IMUNOFAN AND POLYOXIDONIUM IN ATOPIC DERMATITIS IN EARLY AGE CHILDREN

Ya.Yu.Illek, G.A.Zaitseva, E.Yu.Tarasova, N.P.Leushina, N.V.Shvetsova

Complex treatment with imunofan and polyoxidonium of early age children with a severe course of diffuse atopic dermatitis contributed to a more rapid onset of a long term clinical remission of the disease and provided normalization of the majority of immunity parameters.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Профессор Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К., Литвинова М. А.

ОСНОВНЫЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЕЗИГРАММ

Кировская государственная медицинская академия

Для современного этапа развития науки характерны разработка и достаточно широкое применение диагностических тестов, направленных на возможно более раннее выявление формирующегося патологического процесса. Причем необходимо отметить наблюдающуюся тенденцию к повышению скорости получения результатов, уменьшению требований к оборудованию и используемым реактивам. Этим требованиям наиболее удовлетворяет внедрение метода кристаллизации биологических субстратов организма человека, все чаще изучаемого в последнее время [1, 4, 5, 8-11, 13-18], характеризующегося неинвазивностью и ранее применяемого лишь фармацевтами и специалистами по судебной экспертизе [12], в клиническую практику.

Общие закономерности, характеризующие данный комплексный физико-химический процесс, были рассмотрены С. Н. Шатохиной и В. Н. Шабалиным в монографии "Морфология биологических жидкостей организма человека" [14]. Однако в каждом из известных ныне подходов к проведению кристаллизации и интерпретации ее результатов можно выделить определенные стороны, требующие доработки и совершенствования.

К наиболее ранним и описанным более 30 лет назад методам относится "классическая" тезиграфия. Согласно традиционным представлениям специалистов МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, впервые обратившимся к исследованию данной проблемы [4, 5, 8, 13-18], восприятие образующейся в результате дегидратации системы базисного вещества и изучаемого субстрата осуществляется путем целостной оценки полученной тезиграфической фации ("фотографический" подход). Несмотря на возможность производить учет взаимодействий компонентов картины, этот способ приобретает некоторый детерминистский оттенок. Для качественного и четкого распознавания диагностической кристалло-аморфной картины необходимо сопоставление последней с образцами типичных тезиграмм, что требует наличия соответствующего атласа, который на настоящий момент не составлен. Кроме того, важным представляется указать на значительную субъективность результатов такого анализа. В связи с этим, возникает острая необходимость объективизации зашифрованной в фации информации.

Целью работы являлось установление возможных критериев оценки тезиграмм, способных объективизировать интерпретацию метаболической информации о соответствующих сдвигах, ассоциированных с прогрессирующим заболеванием.

Материал и методы исследования

Проводился анализ многочисленных образцов, выполненных по методу тезиокристаллоскопии [6], более подробно рассмотренному в предыдущей работе [7]. Рассматривались биологические жидкости более 200 людей с различной патологией и более 150 здоровых лиц. Особое внимание было оказано изучению свойств и состава тезиграфических картин.

В целях повышения точности и нивелированию комплекса экстернатальных воздействий (давление, температура, влажность окружающей среды, локомоции воздушных потоков, состав воздуха, условия проведения кристаллизации) [2, 3] был введен контрольный образец, представляющий собой чистое базисное вещество. Данный подход к проведению иницированной кристаллизации биологических жидкостей назван нами "сравнительной" тезиграфией.

Как количественный критерий оценки тезиграмм был выбран подсчет центров кристаллизации, а также характеристика состава тезиграфической картины в соответствии с идентификационной таблицей, применяемой в анализе микропрепаратов, приготовленных по методу классической кристаллоскопии [6, 7]. Затем был введен основной тезиграфический коэффициент (Q), отражающий отношение количества центров кристаллизации в поле зрения (среднее значение по трем полям) опытного образца к аналогичному показателю контрольного.

Одновременно следует отметить возможность выделения других критериев, способных характеризовать тезиграфические фации. Эмпирически найдено, что к таковым принадлежат, в частности, плотность распределения центров кристаллизации и ячеистость структуры. Они и были использованы в данном исследовании в качестве дополнительных критериев оценки тезиграмм.

Полученные результаты и их обсуждение

Производился анализ тезиграфических картин с позиций рассмотренных выше основных и дополнительных критериев.

Прежде всего рассматривалось использование основного тезиграфического коэффициента Q в отношении некоторых заболеваний бронхо-легочной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит, пневмокониоз) (таблица 1 и 2).

Таблица 1. Тезиграфия сыворотки крови пациентов с бронхо-легочной патологией

Заболевание	Q
I	$1,197 \pm 0,205$
II	$1,211 \pm 0,160$
III	$2,564 \pm 0,234$

Примечание: I – бронхиальная астма, II – хронический бронхит, III – хронический обструктивный бронхит

Таблица 2. Тезиграфия мочи пациентов с бронхо-легочной патологией

Заболевание	Q
I	$0,260 \pm 0,025$
II	$0,572 \pm 0,068$

Примечание: I – пневмокониоз, II – хронический обструктивный бронхит

По результатам тезиграфического анализа рассмотренных биожидкостей (сыворотка крови и моча) установлено, что основной критерий оценки – коэффициент Q , являющийся отношением количества центров кристаллизации в пробе к их числу в фоновом микропрепарате, приготовленном из чистого 0,9%-ного раствора NaCl без добавления биожидкости – достоверно ($p < 0,05$) отличался при всех изучаемых патологиях. Благодаря нивелированию опытных показателей фоновыми исследованиями количества кристаллов при изучении относительного коэффициента, а не абсолютных значений, достигалась повышенная точность методики. Получение данных паттернов исследованных заболеваний позволяет говорить о возможной применимости тезиграфического теста как в диагностической практике рассматриваемых патологий.

Как уже указывалось, кроме основных характеристик, предлагается применение дополнительных критериев. К числу наиболее постоянных из них можно причислить плотность рассматриваемой тезиграфической картины и наличие ячеистости фации. Градацию данных показателей представляется возможным продемонстрировать на примере язвенного поражения органов гастродуоденальной зоны (рисунок 1 и 2).

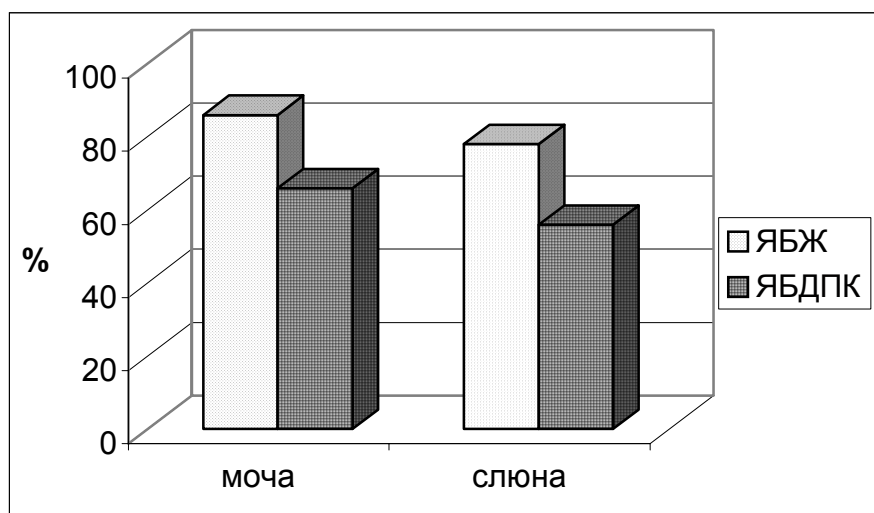


Рис. 1. Выявляемость неравномерной плотности тезиграфической картины при язвенном поражении желудка и двенадцатиперстной кишки

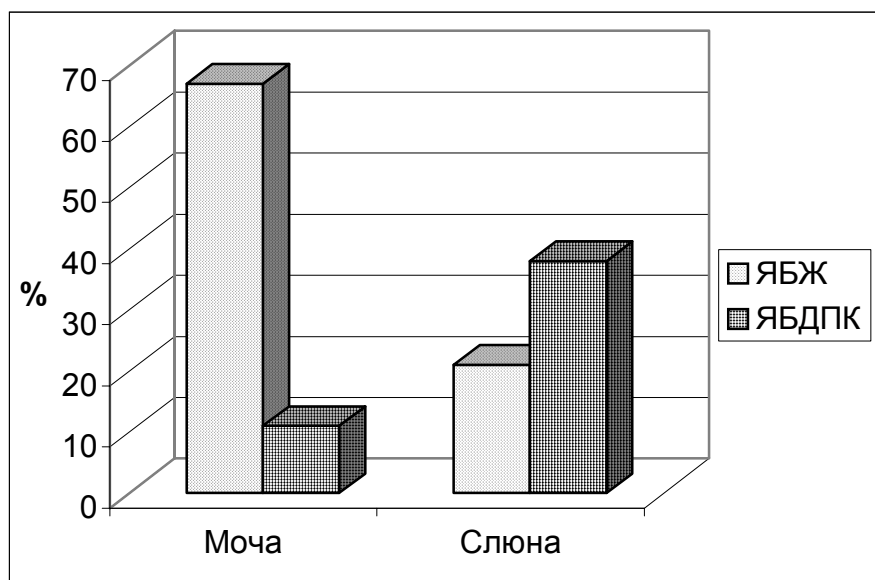


Рис. 2. Выявляемость ячеистости тезиграфической фации рассматриваемых биожидкостей при язвенной патологии гастродуоденальной зоны

Из представленных выше рисунков 1 и 2 четко можно проследить значительные различия степени проявления дополнительных признаков индуцированной кристаллизации базисного вещества под действием органических и минеральных компонентов биожидкости. Так, процент выявляемости различной плотности тезиграфической картины изучаемых биологических жидкостей организма достаточно высок и различается при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в отношении мочи в 1,30 раза ($p < 0,05$), по слюне – в 1,41 раза ($p < 0,01$). В то же время ячеистость регистрируется более чувствительным индикатором поражения данного отдела желудочно-кишечного тракта. Различия составляют 6,09 раза ($p < 0,001$) в тезиграфической картине мочи и 0,55 раза ($p < 0,01$) в фации слюны. Все это указывает на потенциальную возможность использования исследованных признаков с целью дифференциации заболеваний кристаллографическими методами.

Кроме того, нами рассматривалось изменение основного тезиграфического коэффициента в ходе развития патологического процесса при некоторых заболеваниях, в частности, острого бронхита (рисунок 3).

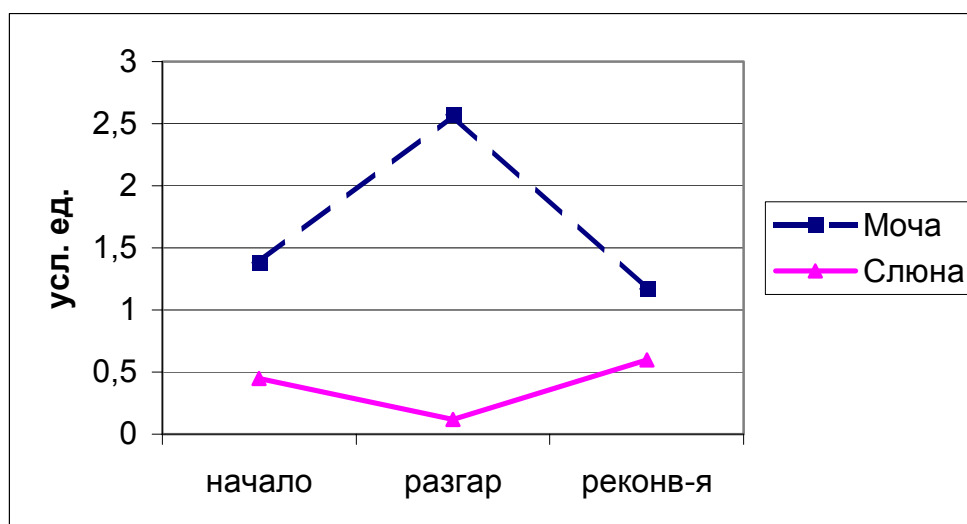


Рисунок 3. Динамика изменения основного тезиграфического коэффициента биожидкостей при остром бронхите

Как можно видеть из рисунка 3, наблюдается закономерная, на наш взгляд, динамика коэффициента Q, демонстрирующая прямую связь активизации патологического процесса с удалением значений Q от свойственного здоровым лицам уровня (тезиграфический коэффициент мочи $1,18 \pm 0,12$; слюны – $0,87 \pm 0,07$). В период реконвалесценции же отмечается возврат показателя к нормальным цифрам.

Выводы:

1. В качестве наиболее информативного критерия оценки тезиграфических фаций рекомендуется подсчет центров кристаллизации в них;
2. Для нивелирования различных внешних воздействий считаем возможным применять контрольный образец, являющийся чистым базисным веществом ("сравнительная" тезиграфия);
3. Как критерий оценки при "сравнительной" тезиграфии можно рассматривать основной тезиграфический коэффициент Q, исчисляющийся как отношение центров кристаллизации в опытном и контрольном образцах.

Заключение.

При использовании тезиграфии в целях дифференциальной диагностики необходимо подключение дополнительных критериев оценки (плотность распределения, ясность и другие). Тезиграфический метод диагностики при определенных заболеваниях (острый бронхит, бронхиальная астма), по нашему мнению, позволит установить стадийность процесса и может служить ранним тестом идентификации патологии.

Список литературы:

1. Антропова И. П., Габинский Я. Л. Кристаллизация биожидкости в закрытой ячейке на примере слюны // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - №8. - С. 36-38.
2. Барер Г. М., Денисов А. Б., Михалева И. Н., Ревокатова И. П. Кристаллизация ротовой жидкости. Состав и чистота поверхности подложки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1998. - Т. 126, №12. - С. 693-696.
3. Денисов А. Б. Слюнные железы. Слюна. М., 2000. - 340с.
4. Каликштейн Д. Б., Мороз Л. А., Квитко Н. Н., Шмелева Н. Е., Павлов Б. А. Кристаллографическое исследование биологических субстратов // Клиническая медицина. - 1990. - №4. - С. 28-31.
5. Каликштейн Д. Б., Мороз Л. А., Черняков В. Л. Значение тезиграфического метода исследования мочи // Лабораторное дело. - 1981. - №2. - С. 79-81.
6. Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К. К методике тезиокристаллоскопии биожидкостей // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - №10. - С. 3.
7. Мартусевич А. К. Кристаллографический анализ: общая характеристика // Вятский медицинский вестник. - 2002. - №3. - С.
8. Плаксина Г. В., Римарчук Г. В., Бутенко С. В., Горчакова Л. Н. Клиническое значение кристаллографического и кристаллоскопического метода исследования мочи // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - №10. - С. 34.
9. Савина Л. В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови в клинике внутренних болезней: Автореф. дисс... д. м. н. - Пермь, 1992.
10. Савина Л. В. Структурообразование сыворотки крови в условиях вакуума // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - №11. - С. 48.
11. Савина Л. В., Конуева О. В., Коротко Г. Г., Яковенко М. С., Новоселя Н. В. Кристаллоскопическая диагностика нарушений экзокринной функции поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом / IV Международный конгресс "Парентеральное и энтеральное питание". - Москва, 2000. - С. 98.
12. Фигуровский Н. А. // Аптечное дело. - 1962. - №6. - С. 37.
13. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - №3. - С. 25-32.
14. Шатохина С. Н., Шабалин В. Н. Морфология биологических жидкостей организма человека. М.: Наука. - 2001 - 361с.
15. Шатохина С. Н., Шабалин В. Н. Профильная дегидратация биологических жидкостей // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - №9. - С. 38.
16. Daems W. F. - Р. Ж. Биол. химия. - 1965. - №9. - С. 4-5.
17. Daems W. F. Thesigrafie. - Chem. courant. - 1964, 1963, 1970, 1977.
18. Shabalin V. N., Shatokhina S. N., Yakovlev S. A. // Phys. Chem. Biol. Med. - 1995. - Vol. 2, № 1. - P. 37-49.

Доц. Кудрявцев В. А., к. б. н. Чупраков П. Г., Габдуллин М. М.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ВИБРАЦИИ НА ОРГАНИЗМ

Кировская государственная медицинская академия

Патологии, связанные с воздействием вибрации на человека занимают одно из ведущих мест среди профессиональных заболеваний. Изучению вредного влияния этого фактора на организм посвящено много работ. При этом отмечается, что при действии вибрации, в процессе профессиональной деятельности, на весь организм, патологические изменения в некоторых органах наступают раньше чем в других. Поэтому исследования влияния локальной вибрации на отдельные органы и ткани играет важную роль.

В Кировской государственной медицинской академии на лабораторных животных проводятся исследования влияния локальной вибрации на организм. Для этого на кафедре медицинской и биологической физики создано специальное устройство, позволяющее осуществлять воздействие вибрации на отдельные участки тела животного (структурная схема приведена на рисунке).

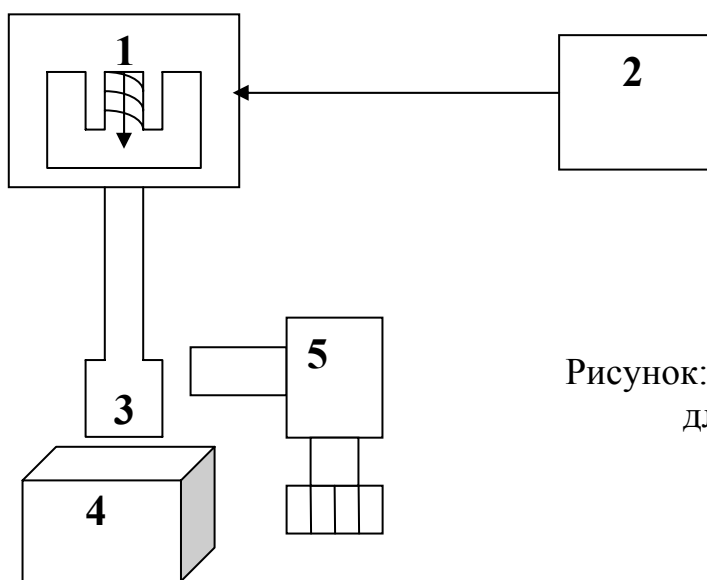


Рисунок: Структурная схема устройства для изучения влияния локальной вибрации на организм.

- 1- якорь
- 2- генератор
- 3- рабочий орган
- 4- объект исследования
- 5- окуляр-микрометр

Устройство содержит электромагнитный привод с подвижным якорем, регулируемый генератор переменного тока (с изменением частоты от 5 до 1000 Гц), рабочий орган (с изменяемой площадью контактной поверхности от 1 до 100 мм²), жёстко связанный с подвижным якорем, посредством которого осуществляется механическое воздействие на объект исследования.

Все основные параметры работы устройства задаются генератором колебаний (частота и амплитуда) при этом, амплитуда колебаний контролируется при помощи оптического окуляр-микрометра с 20-кратным увеличением.

Перед началом работы устанавливают необходимую частоту и начальную амплитуду колебаний генератора. Переменный ток, проходя через катушку электро-магнитного преобразователя вызывает механические перемещения подвижного якоря и связанного с ним рабочего органа, площадь контактной поверхности которого выбирается исходя из условий эксперимента. После контакта с объектом исследования соответствующей регулировкой генератора устанавливают необходимую рабочую амплитуду вибрации. В ходе эксперимента ведётся периодический контроль амплитуды вибрации оператором через окуляр-микрометр.

Профессор Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., профессор Дворянский С.А.

ПОВЫШЕНИЕ β -АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА ЛЯГУШКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

*Кировская государственная медицинская академия
Вятский государственный гуманитарный университет
Вятский социально-экономический институт*

Введение. Ранее было установлено [10,11], что под влиянием 10-, 50-, 100-, 500- и 1000-кратных разведений сыворотки крови человека, в том числе пуповинной крови в 10-100 раз быстро и обратимо возрастает β -адренореактивность миометрия крысы. Подобный эффект оказывают 50- и 100-кратные разведения сыворотки пуповинной крови человека при их воздействии на гладкие мышцы коронарной артерии свиньи и трахеи коровы [8,10,11]. Такая β -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови объясняется наличием в ней эндогенного сенсибилизатора β -адренорецепторов (ЭСБАР), основными компонентами которого, вероятно, являются гистидин, триптофан и тирозин [5,11].

Установлено также [11], что невысокие (1:10, 1:50, 1:100) разведения сыворотки крови рожениц и пуповинной крови могут быстро и обратимо снижать β -адренореактивность миометрия крысы, что объясняется наличием в крови эндогенного блокатора β -адренорецепторов (ЭББАР), наиболее вероятным компонентом которого, является дофамин [11]. Считается, что ЭСБАР и ЭББАР изменяют эффективность взаимодействия агонистов с β -адренорецепторами за счет влияния на активность ферментов, участвующих в фосфорилировании или дефосфорилировании β -адренорецепторов, либо за счет воздействия на пострецепторные процессы [8,11].

До настоящего времени вопрос о влиянии ЭСБАР и ЭББАР на β -адренореактивность сердечной мышцы не изучался, хотя он представляет определенный интерес в виду широкой распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, гипертонической болезни [12], при которых, как известно [3], эффективность адренергических воздействий снижена. Поэтому в работе была поставлена цель изучить влияние сыворотки крови на β -адренореактивность миокарда.

МЕТОДИКА

Опыты проведены на изолированных сердцах 34 озерных лягушек (*Rana ridibunda*). Регистрацию их сократительной активности проводили по модифицированной методике Циркина В.И. и соавт. [10] на «Миоцитографе», состоящем из рабочей камеры (объемом в 1 мл), механотрона типа 6MX1C, предусилителя, самопишущего прибора типа Н-3020 и шприцевого дозатора. На изолированное сердце накладывали две лигатуры. Первую - в область венозного синуса (в том числе для подавления пейсмекерной активности); ее присоединяли к специальному держателю, на котором сердце укреплялось в рабочей камере. Вторую - на верхушку сердца; ее присоединяли к механотрону, фиксированному на микроманипуляторе, с помощью которого создавали исходное натяжение сердца, равное 4,9 мН (500 мг). Во всех опытах сокращения сердца вызывали стимулами (для этого один из электродов укрепляли на держателе, второй - погружали в рабочую камеру) от электростимулятора типа ЭСЛ-1. Их наносили периодически в виде двух 30-секундных пачек (1-я и 2-я электростимуляция; в каждой - частота генерации импульсов - 1Гц, их длительность - 5 мс, их амплитуда - 5-10 В, интервал между пачками - 4-5 минут). Сердце перфузировали при 16-22°C со скоростью 0,7 мл/мин раствором Рингера для холоднокровных (рН=7,4), содержащим (в мМ): NaCl - 114,4; KCl - 1,6; CaCl₂-1,8; NaHCO₃ - 2,4. После вработывания препарата, т.е. через 15-20 мин от начала перфузии, на фоне полного отсутствия спонтанных сокращений исследовали характер вызванной сократительной активности при различных условиях, в том числе при воздействии адреналина в одной из исследуемых концентраций - 5×10^{-8} (серия 1), 5×10^{-7} (серия 2) и 5×10^{-6} г/мл (серия 3) до, во время и после воздействия 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови. При этом использовали следующую схему опытов (рис.1): раствор Рингера → адреналин (в одной из исследуемых концентраций) → раствор Рингера → сыворотка (1:100) → сыворотка + адреналин → раствор Рингера → адреналин (наличие 1-й и 2-й электростимуляций на каждом из семи 10-минутных этапов опытов позволяло оценить динамику сократимости на протяжении каждого этапа). По механограммам рассчитывали абсолютные (в мН) и относительные (в %) значения амплитуды минимального (т.е. 1-го вызванного) и максимального сокращения, а также длительность (с, %) достижения максимальной амплитуды, т.е. период между минимальным и максимальным сокращениями.

Сыворотку получали путем 15-минутного центрифугирования (2000 об/мин) пуповинной крови; ее разводили раствором Рингера. Кровь исследовали спустя 2-24 часа от момента ее забора. По большинству из клинических показателей серии 1, 2 и 3 не отличались между собой. При этом почти все женщины имели осложненное течение беременности (100%) и родов (91,2%).

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке. Достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента и по критерию Уилкоксона, считая их достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1-м этапе экспериментов, т.е. в условиях перфузии сердца раствором Рингера во всех трех сериях опытов при 1-й и 2-й электростимуляции на каждый стимул возникало сокращение (табл., рис.1). Амплитуда первого из 30 сокращений всегда была минимальной. В серии 1 при 1-й и 2-й электростимуляции она составила соответственно 4,63мН и 4,41мН, в серии 2 - 1,5мН и 2,12мН, а в серии 3 - 1,25мН и 1,25мН ($P_{1-2,3} < 0,05$). Амплитуда последующих сокращений возрастала и достигала максимальных значений (в сериях 1, 2 и 3 соответственно через 13, 19 и 21с от начала стимуляции). В серии 1 при 1-й и 2-й электростимуляциях она составила соответственно 11,18мН и 10,65мН, в серии 2 - 6,53мН и 6,94мН, а в серии 3 - 5,61мН и 5,57мН ($P_{1-2,3} < 0,05$). Таким образом, судя по минимальной и максимальной амплитуде сокращений при 1-й и 2-й электростимуляциях, в сериях 2 и 3 исходная сократимость миокарда была ниже, чем в серии 1. В тоже время во всех сериях различия между соответствующими показателями, регистрируемые при 1-й и 2-й электростимуляции, носили недостоверный характер ($p > 0,5$), что свидетельствует о стабильности сократимости сердца при 10-минутной его перфузии раствором Рингера.

На 2-м этапе экспериментов, т.е. при действии адреналина сократимость сердца изменялась: в низкой (5×10^{-8} г/мл; серия 1) концентрации адреналин, как правило, уменьшал ее, а в более высоких (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл; серии 2 и 3) увеличивал ее (рис.1,2). Так, в серии 1 минимальная и максимальная амплитуды при 1-й электростимуляции составили соответственно 66,0%* и 89%* от исходного уровня (здесь и далее* означает достоверное различие по сравнению с 1-м этапом эксперимента, $p < 0,05$), в серии 2 - 223,8%* и 149,8%*, а в серии 3 - 288,5%* и 289,2%*. Во всех сериях различия между соответствующими показателями, регистрируемые при 1-й и 2-й электростимуляции, были недостоверны ($p > 0,5$), что указывает на стабильность соответствующих эффектов адреналина. Индивидуальный анализ результатов 1-го тестирования адреналином подтвердил, что характер инотропного эффекта адреналина зависит от его концентрации в среде. Так, судя по изменению минимальной и максимальной амплитуд при 1-й электростимуляции, в серии 1 адреналин уменьшал сократимость сердца соответственно в 81,8% и 63,6% опытов, не изменял ее - в 18,2% и 18,2% опытов и повышал ее, судя по максимальной амплитуде, в 18,2% опытов; в серии 2 адреналин повышал сократимость сердца соответственно в 83,3% и 91,7% опытов и не изменял ее в 16,7% и 8,3% опытов; в серии 3 он повышал ее в 90,9% и 100,0% опытов и снижал ее, судя по минимальной амплитуде, в 9,1% опытов.

На 3-м этапе экспериментов, т.е. после удаления адреналина, происходило частичное (серии 1 и 3) или полное (серия 2) восстановление исходной сократимости миокарда. Так, значения минимальной и максимальной амплитуды сокращений при 1-й электростимуляции в серии 1 составили соответственно 55,0%* и 76,6%* от 1-го этапа (*- означает достоверное различие с 1-м этапом), в серии 2 - 107,1% и 99,2%, а в серии 3 - 222,7%* и 191,0%*. Различия между соответствующими показателями, регистрируемые при 1-й и 2-й электростимуляции, носили достоверный характер ($p < 0,05$) лишь в серии 3, что указывает на постепенное снижение положительного инотропного эффекта высокой (5×10^{-6} г/мл) концентрации адреналина после его удаления из среды. Представленные данные также свидетельствуют об относительно длительном сохранении отрицательного инотропного эффекта, характерного для низкой (5×10^{-8} г/мл) концентрации адреналина.

На 4-м этапе экспериментов, т.е. при воздействии 100-кратного разведения сыворотки крови, в сериях 1 и 2, как правило, не выявлено существенных изменений амплитуды сокращений сердца, в то время как в серии 3 установление ее достоверное снижение, которое, однако, расценивается как следствие прекращения положительного инотропного эффекта высокой (5×10^{-6} г/мл) концентрации адреналина. Так, значения минимальной и максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции в серии 1 составили соответственно 140,8% и 100,3% от 3-го этапа эксперимента, в серии 2 - 129,0% и 99,0%, а в серии 3 - 47,3%** и 43,5%** (** означают достоверное различие с 3-м этапом, $p < 0,05$). Различия между показателями, регистрируемые при 1-й и 2-й электростимуляции, наблюдались лишь в серии 3, но они носили мало достоверный ($p > 0,05$) характер и косвенно указывали на кратковременность «ингибирующего влияния» 100-кратного разведения сыворотки крови. Результаты индивидуального анализа показали, что, судя по изменению минимальной и максимальной амплитуд при 1-й электростимуляции, повышение сократимости при действии 100-кратного разведения в серии 1 наблюдается в 45,5% и 27,3% опытов, ее уменьшение - в 27,3% и 27,3% опытов и отсутствие изменений - в 27,3% и 45,5% опытов; в серии 2 эти значения составили соответственно 41,7% и 33,3% опытов, 33,3% и 25,0% опытов и 25,0% и 41,7% опытов, а в серии 3 - соответственно 9,1% и 0,0% опытов, 90,9% и 90,9% опытов и 0,0% и 9,1% опытов. Все представленные данные позволяют заключить, что 100-кратное разведение сыворотки крови не влияет на сократимость изолированного сердца лягушки.

На 5-м этапе экспериментов, т.е. при совместном действии адреналина и 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови, показано (табл., рис.1,2), что это разведение существенно повышало способность адреналина (особенно при использовании его в низкой концентрации, т.е. 5×10^{-8} г/мл) оказывать положительный инотропный эффект: на фоне этого разведения адреналин в концентрации 5×10^{-8} г/мл (серия 1) вместо отрицательного инотропного эффекта, наблюдаемого при 1-м тестировании, как

правило, оказывал положительный эффект, а в концентрациях 5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл он вызывал более выраженный положительный инотропный эффект, чем при 1-м тестировании. Так, значения минимальной и максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции в серии 1 составили 190,9%^{***a} и 127,3%^{***a&} от значений 3-го этапа, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем на 2-м (^a), 3-м (^{**}) и 4-м ([&]) этапах эксперимента; в серии 2 эти показатели составили соответственно 217,6%^{**} и 188,2%^{***a&}, а в серии 3 - 293,9%^{***&} и 386,9%^{***&}. Различия между соответствующими показателями, регистрируемыми при 1-й и 2-й электростимуляции, носили достоверный характер ($p < 0,05$) лишь в серии 3, что указывает на постепенное повышение положительного инотропного эффекта высокой (5×10^{-6} г/мл) концентрации адреналина. Индивидуальный анализ результатов исследования также подтверждает, что 100-кратное разведение сыворотки крови повышает способность адреналина (особенно при использовании его в концентрации 5×10^{-8} г/мл) оказывать положительный инотропный эффект. Так, судя по изменению минимальной и максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции, повышение сократимости в серии 1 отмечено в 72,7%^a и 72,7%^a опытов (^a достоверно чаще, чем при 1-м тестировании), а в сериях 2 и 3 – соответственно в 83,3%, и 100,0% опытов и в 100,0% и 100,0% опытов (т.е. также часто, как и при 1-м тестировании). При этом, судя по изменению минимальной и максимальной амплитудам при 1-й электростимуляции 100-кратное разведение в серии 1 проявляло β-адреносенсибилизирующее действие (т.е. повышало стимулирующее действие адреналина, или превращало его первоначальный ингибирующий эффект в стимулирующий) в соответственно в 100% и 81,8% опытов; в серии 2 оно проявляло β-адреносенсибилизирующее действие (т.е. повышало положительный инотропный эффект адреналина) соответственно в 50,0% и 83,3% опытов, при этом в 41,7% и 16,7% опытов оно оказывало β-адреноблокирующий эффект, т.е. снижало выраженность положительного инотропного эффекта адреналина, что вероятно, обусловлено наличием в крови ЭББАР; в серии 3 β-адреносенсибилизирующее действие этого разведения отмечено соответственно в 27,3% и 54,5% опытов, т.е. намного меньше, чем в серии 2 и особенно в серии 1), а β-адреноблокирующий эффект - в 45,5% и 36,4% опытов (это выше, чем в серии 2 и особенно серии 1).

Представленные данные демонстрируют, что вероятность проявления β-адреномодулирующих эффектов 100-кратного разведения крови зависит от концентрации адреналина – с ее повышением вероятность проявления β-адреносенсибилизирующего эффекта снижается (это, вероятно, обусловлено тем, что с повышением концентрации адреналина увеличивается выраженность его положительного инотропного эффекта), а вероятность наблюдения β-адреноблокирующего эффекта возрастает. Например, судя по минимальной и максимальной амплитуде при 1-й электростимуляции, β-адреносенсибилизирующий эффект при действии адреналина в концентрациях 5×10^{-8} , 5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл наблюдается соответственно в 100%, 50% и 27,3% опытов и в 81,8%, 83,3% и 54,5% опытов, а β-адреноблокирующий эффект - соответственно в 0,0%, 41,7% и 45,5% опытов и в 0,0%, 16,7% и 36,4% опытов.

В целом, результаты 5-го этапа исследования свидетельствуют о способности 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови (за счет наличия в нем ЭСБАР) оказывать β-адреносенсибилизирующее влияние на миокард, что особенно проявляется при использовании адреналина в низких (5×10^{-8} г/мл) концентрациях и значительно меньше при использовании его в высоких (5×10^{-6} г/мл) концентрациях. Это влияние проявляется в увеличении вероятности наблюдения положительного эффекта низких (5×10^{-8} г/мл) концентраций адреналина и в росте выраженности этого эффекта высоких (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл) его концентраций. Кроме того, 100-кратное разведение сыворотки крови (вероятно, за счет наличия ЭББАР) в отдельных случаях может оказывать и β-адреноблокирующее влияние на миокард, что преимущественно проявляется при использовании адреналина в высоких (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл) концентрациях.

На 6-м этапе экспериментов, т.е. после удаления 100-кратного разведения сыворотки крови и адреналина наблюдалось полное (серии 1 и 2) или частичное (серия 3) восстановление сократимости миокарда. Так, значения минимальной и максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции в серии 1 составили соответственно 131,2% и 95,5% от значений 3-го этапа, в серии 2 - 116,7% и 117,4%, а в серии 3 – 162,2% и 105,8%. Различия между показателями, регистрируемые при 1-й и 2-й электростимуляции, носили достоверный характер ($p < 0,05$) лишь в серии 3, что свидетельствует об относительно низкой скорости восстановления исходной сократимости после воздействия высоких (5×10^{-6} г/мл) концентраций адреналина.

На 7-м этапе экспериментов, т.е. при 3-м тестировании адреналином, установлено (табл.), что в низкой концентрации (5×10^{-8} г/мл) адреналин, как и при 1-м тестировании, в основном, снижал сократимость миокарда, а в более высоких (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл) концентрациях (в отличие от первых двух тестирований) он не изменял ее либо увеличивал, но в меньшей степени, чем при первых двух тестированиях. Так, значения минимальной и максимальной амплитуд сокращений при 1-й электростимуляции в серии 1 составили соответственно 54,9%^{***c} и 84,4%^{***c} от значений 6-го этапа, т.е. они были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем на 5-м (^c) и 6-м (^{***}) этапах эксперимента; в серии 2 они составили соответственно 91,7%^{bc} и 74,6%^{***bc}, т.е. были достоверно ниже, чем на 2-м (^b), 5-м (^c) и даже 6-м (^{***}) этапах эксперимента, а в серии 3 эти показатели составили соответственно 83,7%^{bc} и 96,5%^{bc}, т.е. они были достоверно ниже, чем на 2-м (^b) и 5-м (^c) этапах эксперимента. Отметим, что в серии 3 адреналин повышал сократимость, но это имело место на втором 5-минутном отрезке, т.е. наблюдалось при 2-й

электростимуляции, при котором значения минимальной и максимальной амплитуд составили соответственно 188,3%^b и 174,7%***^{bc}. Именно в серии 3 отмечено достоверное различие по сократимости между 1-й и 2-й электростимуляциям, если судить по максимальной амплитуде. Индивидуальный анализ также подтверждает представление о существенном снижении β -адренореактивности миокарда на 7-м этапе эксперимента. Так, судя по изменению минимальной и максимальной амплитуды сокращения при 1-й электростимуляции, в серии 1 адреналин преимущественно снижал эти показатели (соответственно в 81,8%^c и 72,7%^c опытов), а в остальных случаях либо не изменял их (18,2% и 9,1% опытов), либо повышал (18,2%^c опытов в отношении максимальной амплитуды). В серии 2, значения минимальной и максимальной амплитуд при 1-й электростимуляции снижались соответственно в 25,0% и 91,7%^{bc} опытах, отсутствие их изменений отмечено в 58,3%^{bc} и 8,3%^c опытов, а их рост - в 16,7%^{bc} и 0,0%^{bc} опытов; в серии 3 указанные три эффекта наблюдались соответственно в 72,7%^{bc} и 0,0%^c опытов, в 9,1%, и 18,2% опытов и в 18,2%^{bc} и 81,8% опытов. На 7-м этапе экспериментов существенно снизилось число опытов, в которых сохранялось проявление β -адреносенсибилизирующего эффекта 100-кратного разведения сыворотки крови: судя по минимальной амплитуде при 1-й электростимуляции, в серии 1 и 2 этот эффект вообще не наблюдался, а в серии 3 он отмечен в 9,1% опытов, а судя по максимальной амплитуде при 1-й стимуляции, в серии 1 он отмечен в 27,3% опытов, а в сериях 2 и 3 он отсутствовал. Но вместе с тем на 7-м этапе значительно возросло число опытов, в которых отмечается β -адреноблокирующее действие предшествующего воздействия 100-кратного разведения крови (т.е. случаи, при которых стимулирующие эффекты адреналина, наблюдаемые при 1-м тестировании, не проявлялись, либо они становились ингибирующими, либо усиливался первоначальный ингибирующий эффект): судя по минимальной амплитуде при 1-й электростимуляции этот эффект в серии 1 отсутствовал, а в сериях 2 и 3 он выявлялся в 58,3% и 81,8% опытов; судя же по максимальной амплитуде при 1-й электростимуляции, в сериях 1, 2 и 3 он наблюдался соответственно в 27,3%, 100,0% и 18,2% опытов.

В целом, результаты, полученные на 7-м этапе экспериментов, указывают на быструю обратимость β -адреносенсибилизирующего действия 100-кратного разведения сыворотки крови, а также на снижение β -адренореактивности миокарда после двух воздействий адреналина (это особенно ярко проявилось в сериях 2 и 3), что, вероятно, обусловлено, десенситизацией β -адренорецепторов.

Анализ кривых «доза-эффект». Кривые «концентрация адреналина – амплитуда сокращений» (рис.2), построенные для каждого из четырех показателей (минимальная и максимальная амплитуды сокращений при 1-й и 2-й электростимуляциях, в %) при трех тестированиях адреналином (до, на фоне и после воздействия 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови), показывают, что это разведение обратимо сдвигает соответствующие кривые «доза-эффект» вверх и влево и снижает (табл.) константу диссоциации (K_d) для адреналина в 1,8 раза (с 684 до 382 нг/мл). Это позволяет утверждать, что 100-кратное разведение сыворотки крови обратимо повышает эффективность взаимодействия адреналина с β -адренорецепторами и одновременно обратимо повышает (в 1,8 раза) сродство этих рецепторов к адреналину, т.е. увеличивает β -адренореактивность кардиомиоцитов (их чувствительность к адреналину).

Влияние адреналина и 100-кратного разведения сыворотки крови на проявление хроноинотропных отношений. Для каждого из 7 этапов трех серий была проведена оценка времени достижения максимальной амплитуды (табл.). Этот показатель, как известно [1,13], отражает характер хроноинотропных отношений, в основе которых лежит скорость накопления свободных ионов Ca^{2+} в межфибрилярном пространстве. Установлено, что при 1-м тестировании адреналин изменяет хроноинотропные отношения – в низкой (5×10^{-8} г/мл) концентрации он снижает их, а в более высоких (5×10^{-7} , 5×10^{-6} г/мл) - повышает (достоверно - в отношении 5×10^{-7} г/мл). В то же время, как показывает 2-е тестирование адреналином, 100-кратное разведение сыворотки крови обратимо усиливает способность адреналина повышать хроноинотропные отношения, что особенно ярко проявляется при использовании адреналина в концентрации 5×10^{-8} и 10^{-7} г/мл.

Так, в серии 1 установлено, что адреналин (5×10^{-8} г/мл) при 1-м тестировании, снижая сократимость миокарда, одновременно увеличивал время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (до 111,6% от исходного уровня), т.е. снижал хроноинотропные отношения; при 2-м тестировании (т.е. на фоне 100-кратного разведения сыворотки крови), повышая сократимость сердца, он достоверно уменьшал этот показатель (до 88%*), т.е. увеличивал хроноинотропные отношения, в то время, как при 3-м тестировании (т.е. после удаления этого разведения), снижая сократимость миокарда, адреналин не изменял этот показатель (он составил 98,9% от исходного уровня), т.е. прекращал усиливать хроноинотропные отношения.

В серии 2 установлено, что адреналин (5×10^{-7} г/мл) при 1-м тестировании, повышая сократимость миокарда, снижал (хотя и недостоверно, $p > 0,05$) время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (до 83,2% от исходного уровня), т.е. усиливал хроноинотропные отношения; при 2-м тестировании, повышая сократимость миокарда, он достоверно уменьшал время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (до 80,8%**), т.е. усиливал хроноинотропные отношения, а при 3-м тестировании, не вызывая существенного повышения сократимости миокарда, адреналин и не влиял на время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (оно недостоверно возрастало до 116% от исходного уровня).

В серии 3 установлено, что адреналин (5×10^{-6} г/мл) при 1-м тестировании, вызывая значительное повышение сократимости миокарда, адреналин не изменял достоверно время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (оно составило соответственно 115,0%), что косвенно указывает на повышение хроно-инотропных отношений под влиянием адреналина (очевидно, что для достижения более высокой амплитуды сокращения даже в условиях повышенной скорости накопления свободных ионов Ca^{2+} требуется больше времени, чем при сокращении с меньшей амплитудой); при 2-м тестировании, существенно повышая сократимость миокарда, одновременно адреналин достоверно повышал время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (до 139,8%***), что, вероятно, не противоречит представлению о положительном влиянии 100-кратного разведения сыворотки крови на способность адреналина увеличивать хроно-инотропные отношения; при 3-м тестировании, повышая сократимость миокарда, адреналин повышал и время достижения максимальной амплитуды при 1-й электростимуляции (до 132,7%***), что, вероятно, тоже не противоречит представлению о повышении хроно-инотропных отношений под влиянием высоких концентраций адреналина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, эксперименты показали, что стимуляция сердца одиночными импульсами при отсутствии у него спонтанной активности индуцирует сокращения, амплитуда которых постепенно возрастает до определенного уровня (лестница Боудича), после чего сохраняется на этом уровне до окончания периода электростимуляции. Адреналин в низкой (5×10^{-8} г/мл) концентрации обратимо снижал сократимость кардиомиоцитов, а в более высоких (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл) концентрациях дозозависимо и обратимо повышал ее. В концентрации 5×10^{-7} г/мл адреналин уменьшал время достижения максимальной амплитуды сокращений, вызываемых повторными электростимулами, т.е. усиливал хроно-инотропные взаимоотношения. 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови не влияло на силу сердечных сокращений, но существенно повышало способность адреналина оказывать положительный инотропный эффект: оно обратимо реверсировало отрицательный инотропный эффект адреналина, используемого в концентрации 5×10^{-8} г/мл, в положительный эффект, и существенно усиливало выраженность положительного инотропного эффекта адреналина, применяемого в концентрации 5×10^{-7} г/мл и (в меньшей степени) в концентрации 5×10^{-6} г/мл. При этом 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови смещало кривую «доза-инотропный эффект» влево и вверх, а также снижало константу диссоциации (K_d) для адреналина (с 684 нг/мл до 381 нг/мл), что указывает на почти 2-кратный рост сродства β -адренорецепторов к адреналину, т.е. на повышение β -адренореактивности кардиомиоцитов и рост эффективности взаимодействия адреналина с β -адренорецепторами кардиомиоцитов. Кроме того, 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови усиливало способность адреналина (5×10^{-8} , 5×10^{-7} , и в меньшей степени - 5×10^{-6} г/мл) повышать скорость достижения максимальной амплитуды сокращения при последовательной стимуляции миокарда одиночными электроимпульсами, обусловленное, вероятно, повышением скорости накопления в кардиомиоцитах свободных ионов Ca^{2+} . Все эти данные свидетельствуют о способности 100-кратно разведенной сыворотки пуповинной крови за счет наличия в ней ЭСБАР оказывать β -адренсенсбилизирующее действие по отношению к миокарду. Установлено, что это действие особенно выражено при использовании адреналина в низких концентрациях. В то же время показано, что 100-кратное разведение сыворотки крови способно в ряде случаев проявлять и β -адреноблокирующее действие, вероятность наблюдения которого повышается с увеличением концентрации адреналина. Косвенно это подтверждает наличие в сыворотке пуповинной крови ЭББАР. Таким образом, впервые показано, что сыворотка крови человека за счет наличия в ней эндогенных модуляторов β -адренореактивности прямого действия способна модулировать (как правило, повышать) эффективность β -адренергического воздействия на сердце.

Итак, результаты наших исследований подтверждают данные литературы [1] о наличии у сердца лягушки лестницы Боудича, т.е. хроно-инотропных взаимоотношений, что проявляется в постепенном росте (до определенной величины) амплитуды вызванных электростимулами сокращений изолированного сердца, утратившего способность к автоматии.

В наших опытах подтверждены данные литературы [1,2,3,13,14,15,17] о том, что адреналин в высоких концентрациях (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл) дозозависимо и обратимо повышает сократимость миокарда человека и животных. Такое действие адреналина объясняется его взаимодействием с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, соотношение которых в сердце млекопитающих составляет 80:20 [14,13]. В то же время в низких (5×10^{-8} г/мл) концентрациях адреналин, согласно нашим данным, как правило, снижает сократимость миокарда. С учетом того, что кардиомиоциты помимо β_1 - и β_2 -адренорецепторов содержат α_1 - и α_2 -адренорецепторы, при активации которых сила сердечных сокращений снижается [14,16], полагаем, что отрицательный инотропный эффект адреналина, наблюдаемый в наших опытах, обусловлен активацией α_1 -адренорецепторов (для которых, вероятно, характерно более высокое сродство к адреналину).

Это принято объяснять повышением скорости накопления свободных ионов Ca^{2+} внутри кардиомицита под влиянием катехоламинов [13,14], которое возникает вследствие повышения входящего тока ионов Ca^{2+} (за счет активации аденилатциклазного механизма) или вследствие повышения скорости его высвобождения из внутриклеточных депо.

Результаты наших исследований подтверждают данные литературы [1,13,14] о способности адреналина повышать эффективность хроно-инотропных взаимоотношений, что объясняется повышением скорости накопления свободных ионов Ca^{2+} внутри кардиомицита [13,14]. В частности, нами показано, что адреналин в концентрации 5×10^{-7} г/мл достоверно уменьшает время достижения максимальной амплитуды при проведении 30-секундных электростимуляций сердца лягушки.

Ранее в опытах с миометрием крысы было показано [6], что 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови женщин с неосложненным течением беременности и родов повышает (в 81,5% опытов) его сократительную активность и это объяснялось наличием в крови эндогенного утеростимулятора, или эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ); при осложненном течении беременности или родов вероятность наблюдения этого эффекта снижена. Нами впервые показано, что 100-кратное разведение сыворотки крови, независимо от состояния матери или ребенка, не влияет на амплитуду сокращений изолированного сердца. Это означает, что содержащийся в крови ЭАСМ не способен влиять на сократимость миокарда лягушки.

Ранее было показано [6,7,11], что 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови человека за счет наличия в нем ЭСБАР повышает способность адреналина угнетать сократительную активность гладких мышц матки крысы, коронарной артерии свиньи и трахеи коровы; при этом, как установлено [7] K_d для адреналина у миометрии крысы снижается с 40-650 нг/мл до 4,2-7,3 нг/мл, то указывает на 10-100 кратное повышение сродства β -адренорецепторов к адреналину. В нашей работе впервые удалось показать, что 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови повышает способность адреналина оказывать положительный инотропный эффект (при использовании адреналина в концентрации 5×10^{-7} г/мл, и в меньшей степени - 5×10^{-6} г/мл), а также превращает отрицательный инотропный эффект адреналина, используемого в концентрации 5×10^{-8} г/мл, в положительный. Кроме того, это разведение сдвигало кривую «доза-инотропный эффект» влево и вверх и снижало K_d для адреналина (с 684 нг/мл до 381 нг/мл), т.е. в 1,8 раза повышало сродства β -адренорецепторов миокарда к адреналину. Одновременно это разведение повышало способность адреналина, используемого в концентрациях 5×10^{-8} , 5×10^{-7} , 5×10^{-6} г/мл, увеличивать эффективность хроно-инотропных взаимоотношений, т.е. ЭСБАР повышает способность адреналина увеличивать максимальную концентрацию свободных ионов Ca^{2+} в межфибрилярном пространстве и скорость ее достижения.

Таким образом, впервые показано, что содержащийся в пуповинной крови ЭСБАР повышает β -адренореактивность не только миоцитов матки, коронарной артерии и трахеи, как это было установлено ранее [6,7,11], но и кардиомиоцитов лягушки, и, что весьма вероятно, других животных и человека. С учетом данных Сизовой Е.Н. [7], полученных в опытах с миометрием крысы и свидетельствующих о способности ЭСБАР повышать релаксирующие эффекты всех основных катехоламинов, полагаем, что и в отношении миокарда ЭСБАР усиливает действие не только адреналина, но и норадреналина, повышая при этом не только инотропный эффект катехоламинов, но и все остальные их эффекты (хроно-, батмо- и дромоторпный). В свою очередь, это означает, что эффективность β -адренергического влияния на деятельность сердца в условиях целостного организма должна зависеть не только от интенсивности воздействия симпатических воздействий на сердце и/или уровня циркулирующих в крови катехоламинов, но и от содержания в крови ЭСБАР. Данные литературы о вариабельности сердечного ритма свидетельствует о том, что при остром инфаркте миокарда и гипертонической болезни [3] эффективность β -адренергического влияния на сердце снижена. Не исключено, что это может быть следствием низкого уровня ЭСБАР в организме. Действительно, в наших исследованиях показано [4], что у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, содержание ЭСБАР в венозной крови достоверно ниже, чем у практически здоровых пожилых людей, а улучшение состояния пациентов под влиянием физических тренировок, применяемых в реабилитационном периоде, сопровождалось восстановлением содержания ЭСБАР.

Учитывая данные литературы [13,14], можно предположить, что способность ЭСБАР повышать положительный инотропный эффект катехоламинов обусловлена соединением этого фактора с сайтом, расположенном на внеклеточных петлях β -адренорецептора, благодаря чему возникают конформационные изменения этого рецептора, повышающие его сродство к катехоламинам. Кроме того, в основе этого влияния, вероятно, лежит способность ЭСБАР повышать эффективность процессов, происходящих на пострецепторных этапах передачи сигнала от β -адренорецепторов к внутриклеточным эффекторам, в том числе связанных с накоплением свободных ионов Ca^{2+} в межфибрилярном пространстве.

Вопрос о природе ЭСБАР, в том числе повышающем эффективность β -адренергических влияний на сердце, остается открытым. Хотя в литературе имеются сообщения о способности кокаина [15] и ингибитора тирозинкиназ генистеина [15] повышать β -адренореактивность миокарда морских свинок, мы склонны считать, что основным компонентами ЭСБАР является ароматические аминокислоты - гистидин, триптофан и тирозин, которые, как известно [5,11] повышают β -адренореактивность гладких мышц матки крысы, коронарной артерии свиньи и трахеи коровы, а также (это показано в отношении гистидина) миокарда лягушки [9]. Поэтому вопрос о целесообразности определения их содержания в крови у больных с низкой эффективностью β -адренергических влияний на сердце и о возможности клинического применения этих аминокислот заслуживает, на наш взгляд, пристального внимания.

Ранее в опытах с миометрием крысы было показано [6,11], что 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови человека снижает β -адренореактивность миометрии крысы, что объясняется наличием в

сыворотке крови ЭББАР, который появляется накануне родов, возможно, с целью индукции родовой деятельности. Предполагается, что этот фактор, функцию которого, возможно, выполняет дофамин, имеется и в крови мужчин [11]. Нами впервые показано, что 100-кратное разведение пуповинной крови в ряде случаев способно снижать и β -адренореактивность миокарда лягушки. Таким образом, результаты наших исследований подтверждают существование этого фактора и указывают на его причастность к регуляции β -адренореактивности кардиомиоцитов. Следует отметить, что уже сообщалось о снижении β -адренореактивности миокарда под влиянием ряда эндогенных факторов, включая лей-энкефалин [17], нейропептид Y [16], β -эстрадиолсульфат и карбахол [2]. Поэтому дальнейшее изучение вопроса о природе и физиологической роли ЭББАР (как и ЭСБАР) представляется весьма перспективным.

ВЫВОДЫ

1. Адреналин в низкой (5×10^{-8} г/мл) концентрации (вероятно, за счет активации α -адренорецепторов) обратимо снижает сократимость кардиомиоцитов, а в более высоких (5×10^{-7} и 5×10^{-6} г/мл) концентрациях (возможно, за счет активации β_1 - и β_2 -адренорецепторов), дозозависимо и обратимо повышает ее. В концентрации 5×10^{-7} г/мл адреналин уменьшает время достижения максимальной амплитуды сокращений, вызываемых повторными электростимулами, т.е. усиливает хроно-инотропные взаимоотношения.

2. 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови человека (а следовательно, и содержащийся в сыворотке эндогенный активатор сократимости миоцитов) не влияет на силу сердечных сокращений.

3. 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови человека превращает отрицательный инотропный эффект низких (5×10^{-8} г/мл) концентраций адреналина в положительный и усиливает положительный инотропный эффект его высоких (5×10^{-7} г/мл; в меньшей степени - 5×10^{-6} г/мл) концентраций; оно сдвигает кривую «доза-инотропный эффект адреналина» влево и вверх, при этом в 1,8 раза снижая константу диссоциации (K_d) адреналина (с 684 нг/мл до 381 нг/мл), т.е. повышая сродство β -адренорецепторов к адреналину, а также увеличивает способность адреналина (5×10^{-8} , 5×10^{-7} и, в меньшей степени, 5×10^{-6} г/мл) повышать хроно-инотропные взаимоотношения. Следовательно, содержащийся в крови эндогенный сенситизатор β -адренорецепторов (ЭСБАР) может (как и в отношении гладких мышц матки крысы, коронарных сосудов свиньи и трахеи коровы) повышать β -адренореактивность миокарда лягушки и эффективность β -адренергических воздействия на него.

4. В отдельных случаях 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови снижает β -адренореактивность сердца лягушки. Это означает, что содержащийся в пуповинной крови эндогенный блокатор β -адренорецепторов (ЭББАР) способен оказывать свой β -адреноблокирующий эффект не только в отношении миоцитов матки крысы, но и в отношении кардиомиоцитов лягушки.

Список литературы:

1. Изаков В.Я. Медиаторные механизмы симпатического контроля деятельности сердца // Физиология кровообращения. Физиология сердца. В серии: «Руководство по физиологии». - Л., «Наука», 1980. - 598с.
2. Кобрин В.И., Маноах М., Гольдберг Г., Варон Д., Белокопытов М., Порман Е.Е., Матюшин А.И., Действие адреналина и 17 β -эстрадиолсульфата на трансмембранные потенциалы кардиомиоцитов сердца морской свинки // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1996, - №12. - С.611-613.
3. Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. β -адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. - 2000. - Т.31. - №2. - С.35-50.
4. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А. Содержание в сыворотке крови больных, перенесших острый коронарный инцидент, эндогенных факторов, изменяющих сократительную активность, β -адрено- и М-холинореактивность гладких мышц, и влияние на него физических тренировок // Вятский медицинский вестник. - 2002. - № 3. - С.42-54.
5. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А., Циркин В.И., Дармов И.В., Дробков В.И. Активность ряда аминокислот как возможных сенситизаторов β -адренорецепторов гладкой мышцы // Доклады РАН. - 1998. - Том. 363, № 1. - С.133-136
6. Сазанова М.Л. Влияние сыворотки пуповинной крови человека на гладкие мышцы матки и сосудов пуповины // Автореф. ... канд. биол. наук. - Киров, 2002. - 17с.
7. Сизова Е.Н. Физиологическая характеристика эндогенного сенситизатора β -адренорецепторов и других гуморальных компонентов β -адренорецепторного ингибирующего механизма. // Автореф. дисс. канд. биол. наук. - М., 1998. - 16с.
8. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А. Изучение роли эндогенных модуляторов хемореактивности в регуляции коронарного кровотока // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т.88. - №7. - С.856-864.
9. Трухин А.Н., Анисимова О.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Исследование способности эндогенного сенситизатора β -адренорецепторов изменять β -адренореактивность сердечной мышцы // Адренергический механизм как компонент системы регуляции сократительной деятельности матки при беременности и в родах - физиологические и клинические аспекты: Сборник научных трудов, посвященных 10-летию кафедры акушерства и гинекологии КГМА - Киров, 2001. - С.80-85.
10. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Доклады РАН. - 1997. - Т.352, № 1. - С.124-126.

11. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции).- Киров, 1997.- 270с.
12. Чазов Е.И., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А. Нарушения рецепции гормонов и внутриклеточной сигнализации при гипертензии.// Усп. физиол. наук.- 2000.- Т.31.- № 1.- С.3-17.
13. Fischmeister R., Vandecasteele G., Abi-Gerges N., Verde I., Eschenhagen T., Mery P.F., Muscarinic regulation of the heart: NO news is bad news//Pap. Jt Meet. Physiol. Soc. (Gr. Brit.) with Czech Physiol. Soc., Prague, 22-24 June, 1998.- J. Physiol. Proc.- 1998.- P.2-3.
14. Hirst G.D., Bramich N.J., Cousins H.M., Edwards F.R., Sympathetic neuro-effector transmission to pacemaker cells of the toad heart//Abstr. Symp. Physiol. Soc. "Diversity and Plast. Autonom. Func", Leeds, 1996.- J. Physiol. Proc.- 1996.- P.29-39.
15. Hool L.C., Middleton L.M., Harvey R.D., Genistein increases the sensitivity of cardiac ion channels to β -adrenergic receptor stimulation//Circ. Res.- 1998.- №1.- P.33-42.
16. Wood N.D., Ganguly P.K., Neuropeptide Y prevents agonist-stimulated increases in contractility//Hypertension.- 1995.- №3.- P.480-484.
17. Xiao R.-P., Pepe S., Spurgeon H.A., Capogrossi M.C., Lakatta E.G. Opioid peptide stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells //Am. J. Physiol.- 1997.- V.272.- P.H797-H805.

Summary

Enhance of β -adrenoreactivity of isolated frog heart by human umbilical blood serum

V.I. Tsirkin, A. N. Truhin, Ye.N. Sizova, S.A. Dvoryansky

The influence of the human umbilical blood serum (1:100) as source a endogenic sensibilizator of β -adrenoreceptors on display of adrenaline inotropic effect was studied in experiments with isolated hearts of 34 frogs. In low (5×10^{-8} gr/ml) concentration adrenaline reversibly reduced amplitude of contraction caused by electrostimulation (30s, 1Hz, 5ms, 5-10V), and in high concentration (5×10^{-7} and 5×10^{-6} gr/ml) adrenaline dozedependently raised it and enhanced (5×10^{-7} gr/ml) the chrono-inotropic relation. The serum did not change amplitude of contraction, but really raised myocardium β -adrenoreactivity and shifted a curve doze-effect to the left and upwards, thus in 1,8 times reducing K_d for adrenaline. In particular, serum transformed a negative inotropic effect of low adrenaline (5×10^{-8} gr/ml) concentration in positive effect, and enhanced a positive effect of high adrenaline (especially, 5×10^{-7} gr/ml) concentration and increased ability of adrenaline (5×10^{-7} and 5×10^{-8} gr/ml) to raise the chrono-inotropic relation. The ability of endogenic β -adrenoreceptor sensibilizator to raise myocardium β -adrenoreactivity is discussed.

Key words: myocardium, adrenaline, modulators of β -adrenoreactivity

Профессор Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Кононова Т.Н., Кайсина И.Г., Макарова И.А.,
Печенкина Н.С., Хлыбова С.В., профессор Дворянский С.А.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ МОДУЛЯТОРОВ β -АДРЕНО- И М-ХОЛИНОРЕАКТИВНОСТИ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

*Кировская государственная медицинская академия
Вятский государственный гуманитарный университет
Вятский социально-экономический институт.*

Ранее в опытах с гладкими мышцами матки крысы, коронарной артерии свиньи и трахеи коровы было установлено наличие в организме человека эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия [6, 8, 9, 11, 12, 13], в том числе эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов (ЭСБАР), основными компонентами которого являются гистидин, триптофан и тирозин, эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР), функцию которого, вероятно, выполняет лизофосфатидилхолин, и эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР), природа которого остается неизвестной. Показано [10], что 100-, 500- и 1000-кратные разведения сыворотки крови беременных женщин и пуповинной крови (как источник ЭСБАР), а также гистидин, повышают β -адренореактивность сердца. В связи с этим возникло предположение о том, что известная [1, 2, 4, 5, 7, 14] вариабельность сердечного ритма (ВСР), в определенной степени, зависит от содержания этих факторов. Для его доказательства с помощью медицинской диагностической системы «Валента» (С-Петербург, НПП «Нео») проведена оценка ВСР по общепринятым параметрам [2] у 218 человек (семь групп), в том числе у 7-8, 11-, 12- и 13-летних школьников (соответственно 39, 31, 28, 31 человек; группы 1, 2, 3 и 4), у студенток вузов ($n=40$, 17-21 год; группа 5), у юных

первобеременных (n=26; 15-19 лет, 38-40 нед.; группа 6) и у беременных женщин (n=23; 17-39 лет, 21-40 нед.; группа 7). При этом в группах 5 и 6 одновременно с регистрацией ВСР оценивали содержание ЭСБАР и ЭБМХР в венозной крови (1:50, 1:100, 1:500, 1:10³, 1:10⁴) по методу [12], используя в качестве тест-объекта продольные полоски рога матки небеременных крыс, обладающие спонтанной сократительной активностью, а в группе 7 определяли содержание в венозной крови (1:100, 1:500, 1:10³, 1:10⁴) ЭСБАР, ЭБМХР и ЭСМХР, применяя дополнительно еще один тест-объект - изолированное сердце озерной лягушки (*Rana ridibunda*), сокращение которого вызывали 30-секундной серией импульсов от электростимулятора ЭСЛ-1 (1Гц, 5 мс, 5-10В).

Установили, что у девочек (группы 1-5) с возрастом увеличивается продолжительность кардиоинтервалов и их вариабельность, а также относительная мощность быстрых (HF-) волн, что указывает на повышение М-холинергических влияний на сердце (в зимний период их влияние более выражено, чем в другие сезоны года). При беременности (группы 6 и 7) наблюдаются выраженные изменения ВСР, свидетельствующие о снижении М-холинергических и повышении β-адренергических влияний на сердце. Это коррелирует с данными, полученными нами ранее [3,11], а также в этой работе (группы 5 и 6) об увеличении при беременности содержания в материнской крови эндогенных агонистов β-адренорецепторов и ЭСБАР, содержание которых оценивалось при биотестировании на миометрии крысы. В определенной степени это свидетельствует о влиянии указанных факторов на ВСР.

В то же время сопоставление параметров ВСР с содержанием эндогенных модуляторов, проведенное для каждой из трех групп в отдельности (группы 5, 6 и 7), показало, что если это содержание оценивалось при использовании в качестве тест-объекта миометрия крысы, то в этом случае не удастся получить достоверных доказательств влияния содержания эндогенных модуляторов на ВСР. Если же оценка содержания ЭСБАР, ЭБМХР и ЭСМХР в венозной крови беременных женщин (группа 7) осуществлялась в опытах с сердцем лягушки (по изменению его минимальной амплитуды сокращения), то в этом случае наблюдается достоверная зависимость параметров ВСР от содержания этих факторов, а именно высокому уровню ЭСБАР и/или ЭБМХР и/или низкому уровню ЭСМХР соответствуют низкая ВСР и низкая относительная мощность быстрых (HF-) волн, т.е. признаки, свидетельствующие о снижении эффективности М-холинергических влияний на сердце, а низкому уровню ЭСБАР и/или ЭБМХР и/или высокому уровню ЭСМХР соответствуют противоположные изменения.

Представленные данные позволяют предположить, что в организме человека имеются селективные эндогенные модуляторы, в том числе тропные к β₁-АР и М₂-ХР сердца (это - ЭСБ₁АР, ЭБМ₂ХР и ЭСМ₂ХР) и к β₂-АР и М₁-ХР гладкомышечных клеток (это - ЭСБ₂АР, ЭБМ₁ХР и ЭСМ₁ХР), причем на ВСР существенное влияние, вероятно, оказывают преимущественно модуляторы первой группы. О наличии селективных модуляторов свидетельствует тот факт, что триметазидин, согласно нашим данным [9,13], повышает β-адренореактивность гладких мышц матки крысы, коронарной артерии свиньи и трахеи коровы, но не влияет на β-адренореактивность сердца лягушки. Не исключено, что влияние эндогенных модуляторов хемореактивности на ВСР реализуется на уровне сердца, т.е. оно отражается на эффективности воздействия эфферентных нервов сердца и катехоламинов. С этих позиций можно полагать, что ВСР отражает не столько взаимоотношения между «автономными» и «центральными» механизмами регуляции деятельности сердца, как это принято считать [1,2,4,5,7,14], сколько эффективность воздействия на сердце симпатических и парасимпатических воздействий, которая во многом зависит от содержания ЭСБ₁АР, ЭБМ₂ХР и ЭСМ₂ХР. Полагаем, что такой взгляд на природу ВСР, с одной стороны, расширяет представление о роли эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности в условиях нормы и патологии, а с другой – создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы:

1. Баевский Р.М. // Физиология человека, 2002. Т.28, №2.- С.70-82.
2. Березный Е.А., Рубин А.М. Практическая кардиоритмография.- С-Петербург, НПП «Нео», 1997.- 143 с
3. Братухина С.В. // Автореф. дисс....канд. мед. наук. М., 1997.- 22 с.
4. Жемайтис Д., Варонекас Г., Жилукас Г. // Физиология человека. 1999. Т. 25. № 3. С. 79 -90.
5. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и соавт. // Физиология человека. 2002. Т.28, № 1.- С. 130-143
6. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И. и соавт. // Вятский медицинский вестник. 2002. № 3.- С. 42-54.
7. Михайлов В.Н. Вариабельность ритма сердца. - Иваново, 2000.- 182с.
8. Сазанова М. Л. //Автореф.... канд. биол. наук. Киров, 2002.- 17с.
9. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Подтетнев А.Д. и соавт. //Российский кардиолог. журнал. 2002. №2 (34).- С.50-56.
10. Трухин А.Н., Анисимова О.В. //Материалы IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации»- М., 2000.- С.194-195.
11. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции).- Киров, 1997.- 270 с

12. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и соавт. // Доклады РАН.- 1997. Т352, № 1.- С.124-126.
13. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Подтетенев А.Д. и соавт. // Российский кардиолог. журнал . 2002. № 1 (33).- С.45-52.
14. Явелов И.С., Деев АД, Травина Е.Е. и соавт. // Кардиология.- 1999. Т.39, №6.- С.6-15.

Summary

INFLUENCE OF ENDOGENIC MODULATORS OF β -ADRENO- AND M-CHOLINOREACTIVITY ON THE HEART RATE VARIABILITY

V.I. Tsirkin, A.N. Trukhin, E. N. Sizova, T. N. Kononova, I.G. Kaisina, I.A. Makarova, N.S. Pechyenkina, S.V. Hlybova, S. A. Dvoryansky

The variability of heart rate was investigated in 218 humans, which included girls, nonpregnant and pregnant females. The content of endogenic modulators of β -adreno- and M-cholinoreactivity in 89 nonpregnant and pregnant females was also assessed by biometrical method in experiments with rat myometrium and frog myocardium. Results of investigation show the influence of endogenic sensitizing agent of β_1 -adrenoreceptors and endogenous modulators of M_2 -cholinoreceptors (blocker and sensitizing agent) on the heart rate variability.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Ценеков А.С., профессор Вознесенский Н.К.

ИЗМЕНЕНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОБМЕНА - КРИТЕРИЙ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ВЫСОКОГО ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА У РАБОТНИКОВ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ

*Кировская государственная медицинская академия
Кировский областной профцентр*

Согласно современным представлениям в патогенезе заболеваний легких – не только пневмокониозов, но и пылевых бронхитов ведущая роль отводится активации свободнорадикального окисления (СРО). Пылевые частицы способны в разной степени стимулировать фагоцитирующие клетки и вызывать образование активных форм кислорода (АФК). Интенсивность этого процесса зависит от свойств поверхности, химического состава, кристаллического строения и дисперсности пылевых частиц (1,2,4). Различия в активации фагоцитов и генерации ими АФК определяют характер биохимических, иммунологических, морфологических и функциональных изменений, лежащих в основе заболевания.

При активации фагоцитов любой фиброгенной пылью в них развивается энергодефицитное состояние. Стимуляция генетического аппарата фагоцита, вызванная дефицитом энергии (5), приводит, прежде всего, к образованию новых и увеличению размеров существующих митохондрий, что, с одной стороны, увеличивает продукцию АТФ, а с другой – усиливает синтез активных форм кислорода на единицу массы клетки. Это влечет за собой включение второго этапа адаптационных изменений – повышение количества и активности антиоксидантных ферментов: СОД, каталазы, пероксидазы, глутатион-пероксидазы, а также низкомолекулярных эндогенных антиоксидантов: глутатиона, убихинона и др. Если пылевая нагрузка не велика или пыль обладает слабой активирующей способностью (низкой цитотоксичностью), то в результате описанных адаптационных процессов жизнеспособность макрофага увеличивается. Однако, при большой пылевой нагрузке и/или высокой активирующей способностью и цитотоксичности вдыхаемой пыли все задействованные адаптационные механизмы оказываются недостаточными. Кониофаги начинают продуцировать медиаторы, формирующие воспалительную реакцию.

Полученные данные позволяют сделать важное заключение: безвредной пыли нет. Гибель кониофага может произойти под влиянием любых нерастворимых пылевых частиц. Для этого требуются только различные уровни запыленности воздуха и различная длительность пребывания в запыленной атмосфере. В этом плане представляет интерес изучение влияния низкотоксичных пылей: сварочного аэрозоля и мелкодисперсной древесной пыли на состояние свободнорадикального окисления у работников в зависимости от длительности производственного контакта.

Материалы и методы. В исследование были включены 157 круглогодových электросварщиков низколегированных сталей и 127 круглогодových деревообработчиков. Критерием включения являлось отсутствие в амбулаторной карте указаний на хронические заболевания бронхолегочной системы и клинических признаков острых респираторных заболеваний, своевременное прохождение периодического медицинского осмотра и допуск к работе в условиях запыленности.

Анализ условий трудовой деятельности электросварщиков показал, что они подвержены воздействию сварочного аэрозоля с содержанием в дисперсной фазе оксида железа 57-65%, оксида марганца 8 – 13,7%, диоксида кремния – около 5%, а в дисперсной среде оксид углерода, азота, озона и др. Уровень запыленности воздуха рабочей зоны (ВРЗ) превышал ПДК по железу в 1,9 раза, по марганцу – в 2 раза. Плотность сварочных работ составляла до 90% рабочего времени за смену. Средствами индивидуальной защиты органов дыхания сварщики не были обеспечены.

В процессе деревообработки столяры-станочники подвергались воздействию ряда вредных производственных факторов, из них основным являлась древесная пыль, содержащая диоксида кремния менее 2%, толуол, формальдегид и др. Запыленность ВРЗ по древесной пыли в среднем превышала ПДК в 1,2 раза. Плотность работ по изготовлению столярных изделий и мебели составляла 80% продолжительности рабочей смены. Средствами индивидуальной защиты органов дыхания деревообработчики не были обеспечены.

Таким образом, работники обеих групп были подвержены влиянию пылей, способных вызывать активацию свободнорадикального окисления, что у электросварщиков можно объяснить воздействием прооксидантов – оксидов металлов переменной валентности (железа, марганца), оксидов азота, озона, углерода. У деревообработчиков способностью активизировать СРО обладают компоненты мелкодисперсной древесной пыли, пары толуола, формальдегида и др.(3,4).

Для изучения свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности использовался метод индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) [1,3]. В сыворотке крови регистрировали максимальное

значение интенсивности железо-индуцированного свечения ($I_{\max}$) и суммарное значение хемилюминесценции – светосуммы за 30 секунд ($S_{\text{ср.30сек.}}$). Максимальная интенсивность свечения прямо пропорциональна содержанию в сыворотке липоперекисей в момент исследования, суммарный показатель интенсивности свечения прямо пропорционален концентрации липоперекисей в субстрате и обратно пропорционален содержанию антиоксидантов. Для расчета антиоксидантной активности сыворотки нами использовался коэффициент (К) равный отношению максимального значения интенсивности свечения к суммарному значению свечения за 30 секунд ($I_{\max}/S_{\text{ср.30сек.}}$) [3].

При изучении уровня свободнорадикального окисления у сварщиков низколегированных сталей выявлено (табл. 1), что при стаже от 0 до 5 лет максимальное значение интенсивности свечения составляло $25,03 \pm 0,32 \cdot 10^3$ имп/сек и достоверно не отличалось от показателей контрольной группы: $25,60 \pm 0,60 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^* > 0,05$). Суммарный показатель интенсивности свечения – светосумма за 30 секунд был существенно выше контрольных показателей ($33,60 \pm 0,60 \cdot 10^3$ имп/сек) и составил $36,03 \pm 0,53 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^* < 0,01$), что является косвенным указанием на угнетение антиоксидантной системы. Антиоксидантная активность составила в среднем $0,69 \pm 0,01$ условных единиц, что достоверно ниже показателя в контрольной группе $0,76 \pm 0,01$ усл.ед. ($p^* < 0,01$). Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение, что при минимальном стаже оптимальное содержание свободных радикалов (СР) в сыворотке крови, адекватно отражаемое показателем $I_{\max}$, обеспечивается за счет повышенного расхода антиоксидантов с развитием дефицита в АО-системе. Это сопровождается увеличением суммарной хемилюминесценции.

Таблица 1. Состояние свободнорадикального окисления липидов у электросварщиков низколегированных сталей в зависимости от стажа трудовой деятельности.

Показатель	Контрольная группа	Стажевые группы			
		До 5 лет	5-10 лет	10-15 лет	Более 15 лет
	n = 45	n = 69	n = 28	n = 30	n = 30
$I_{\max} (\dots 10^3 \text{ имп/сек})$	$25,60 \pm 0,60$	$25,03 \pm 0,32$	$23,62 \pm 0,59^{*+}$	$25,29 \pm 0,85$	$24,53 \pm 0,74$
$S_{\text{ср.30}} (\dots 10^3 \text{ имп/сек})$	$33,60 \pm 0,60$	$36,03 \pm 0,53^{**}$	$32,33 \pm 0,98^{+++}$	$35,12 \pm 0,91^{+}$	$35,24 \pm 0,81$
АОА (усл.ед.)	$0,76 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,01^{**}$	$0,73 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,02^{*}$

Примечание: * - знак достоверности к показателям контрольной группы;

+ - знак достоверности к показателям предыдущей стажевой группы.

Один знак – $p < 0,05$; два знака – $p < 0,01$; три знака – $p < 0,001$.

У электросварщиков со стажем работы от 5 до 10 лет максимальный уровень Fe-индуцированной хемилюминесценции существенно снизился как по сравнению с предыдущей группой ($p^+ < 0,05$), так и группой контроля ($p^* < 0,05$) и достиг $23,62 \pm 0,59 \cdot 10^3$ имп/сек.. Суммарное содержание свободных радикалов в сыворотке $S_{\text{ср.30}}$ также снизилось до $32,33 \pm 0,98 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^+ < 0,001$). Учитывая тот факт, что уровень антиоксидантной активности при этом был выше, чем в первой стажевой группе (соответственно $0,73 \pm 0,02$ усл.ед. и $0,69 \pm 0,01$ усл.ед.; $p^+ > 0,05$ при $t = 1,79$), можно предположить, что при стаже от 5 до 10 лет полностью реализуются процессы долговременной адаптации, стимулированные дефицитом энергии (5), возникающим вследствие активного фагоцитоза пылевых частиц. Однако, на фоне продолжающейся пылевой нагрузки подобная активация оказывается недостаточной и при стаже от 10 до 15 лет, несмотря на неизменный уровень АОА ($0,72 \pm 0,02$ усл.ед.), содержание свободных радикалов $S_{\text{ср.30}}$ в среде вновь нарастает до $35,12 \pm 0,91 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^+ < 0,05$), как и уровень $I_{\max}$ ($25,29 \pm 0,85 \cdot 10^3$ имп/сек; $p^+ > 0,05$ при $t = 1,67$). В пользу недостаточной активации АОА свидетельствует тот факт, что при дальнейшем увеличении срока экспозиции (при стаже более 15 лет) происходит стабилизация свободнорадикального метаболизма на уровне, характерном для группы работающих менее 5 лет. При этом нельзя упускать из вида тот факт, что в группе работников со стажем более 15 лет находятся лица, прошедшие своеобразный отбор производственным фактором, отличающиеся более стабильными показателями функционального состояния дыхательной системы. Однако, изучение их свободнорадикального статуса позволяет сделать заключение о проявляющихся тенденциях к снижению антиоксидантной активности крови до $0,70 \pm 0,02$ усл.ед. ($p^* < 0,05$). Полученные данные, вероятно, можно объяснить с позиций дезадаптации к вдыханию низкотоксичного сварочного аэрозоля в течение длительного времени.

Таблица 2. Состояние свободнорадикального окисления липидов у деревообрабатчиков в зависимости от стажа трудовой деятельности

Показатель	Контрольная группа	Стажевые группы			
		До 5 лет	5-10 лет	10-15 лет	Более 15 лет
	n = 45	n = 52	n = 19	n = 9	n = 47
$I_{\max} 10^3$ (имп/сек)	25,60±0,60	16,56±0,20***	19,21±0,17*** +++	15,73±0,83*** +++	16,08±0,26***
$S_{\text{ср}30''}$ (10^3 имп/сек)	33,60±0,60	35,37±0,54*	31,63±0,95+++	40,30±1,18*** +++	36,42±0,76*** +
АОА (усл.ед.)	0,76±0,02	0,47±0,01***	0,61±0,01*** +++	0,39±0,02*** +++	0,44±0,01***+

Примечание: * - знак достоверности к показателям контрольной группы;

+ - знак достоверности к показателям предыдущей стажевой группы.

Один знак - $p < 0,05$; два знака - $p < 0,01$; три знака - $p < 0,001$.

У деревообрабатчиков при стаже работы до 5 лет $I_{\max}$ составил $16,56 \pm 0,20 \cdot 10^3$ имп/сек, что достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($25,60 \pm 0,60 \cdot 10^3$ имп/сек; $p^* < 0,01$). При этом $S_{\text{ср}}$ за 30 секунд в этой стажевой группе был равен $35,37 \pm 0,54 \cdot 10^3$ имп/сек, что выше контрольных показателей ($33,60 \pm 0,60 \cdot 10^3$ имп/сек; $p^* < 0,05$). АОА составила $0,47 \pm 0,01$ усл.ед. что достоверно ниже показателя в контрольной группе ($0,76 \pm 0,02$ усл.ед.; $p^* < 0,001$; табл. 2). Полученные данные указывают на то, что у деревообрабатчиков, подвергшихся ингаляционному воздействию древесной пыли в концентрациях, не превышающих или незначительно превышающих ПДК, уже при минимальном стаже развиваются изменения свободнорадикального метаболизма. Они заключаются в снижении интенсивности максимального свечения ($I_{\max}$) и более высоким суммарном показателе интенсивности свечения ($S_{\text{ср}30''}$) по сравнению с контрольной группой. Это соответствует увеличению концентрации липоперекисей в сыворотке и снижению антиоксидантной активности. По мнению Б. Т. Величковского (2000 г.) подобные изменения возникают в результате долговременной адаптации к многократному и длительному воздействию производственного фактора, обеспечивающего более экономное расходование энергетических и структурных ресурсов.

При увеличении стажа работы от 5 до 10 лет был отмечен достоверный рост $I_{\max}$ до $19,21 \pm 0,17 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^* < 0,001$; $p^+ < 0,001$), а также тенденция к снижению $S_{\text{ср}30''}$ до $31,63 \pm 0,95 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^+ < 0,001$). При этом, уровень антиоксидантной активности был достоверно выше, чем в первой стажевой группе ($p^* < 0,001$; $p^+ < 0,001$). Таким образом, у деревообрабатчиков при стаже более 5 лет происходит активация процессов свободнорадикального метаболизма и стабилизация их на новом энергетическом уровне. При увеличении срока экспозиции более 10 лет показатели СРО по сравнению с предыдущей группой значительно изменились - $I_{\max}$ до $15,73 \pm 0,83 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^* < 0,001$; $p^+ < 0,001$), $S_{\text{ср}30''}$ до $40,30 \pm 1,18 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^* < 0,001$; $p^+ < 0,001$) и антиоксидантная активность до $0,39 \pm 0,02$ усл. ед. ($p^* < 0,001$; $p^+ < 0,001$). При стаже более 15 лет $I_{\max}$ в среднем составило $16,08 \pm 0,26 \cdot 10^3$ имп/сек и статистически достоверно отличалось от показателя контрольной группы ($p^* < 0,001$; $p^+ > 0,05$), а $S_{\text{ср}30''}$ была равна $36,42 \pm 0,76 \cdot 10^3$ имп/сек ($p^* < 0,01$; $p^+ < 0,01$). При этом антиоксидантная активность была достоверно выше одноименного показателя контрольной и предшествующей групп ($p^* < 0,001$; $p^+ < 0,05$).

Полученные данные позволяют сделать некоторые заключения относительно изменений свободнорадикального метаболизма у работников деревообрабатывающего производства под влиянием высокодисперсной органической пыли. Эти изменения возникают в период срочной адаптации к данному производственному фактору и закрепляются при долговременной адаптации на оптимальном для этих условий уровне. Этот уровень характеризуется более низкой выработкой свободных радикалов и менее активными процессами антиоксидантной защиты. Дальнейшие изменения свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности зависят от сроков контакта с органической пылью. Следовательно, на изменения свободнорадикального метаболизма у деревообрабатчиков оказывают влияние как производственный фактор (органическая пыль), так и срок контакта, в течении которого активность свободнорадикального окисления может достоверно меняться в сторону как активации, так и снижения. Подобные колебания активности свободнорадикального окисления в зависимости от стажа трудовой деятельности отражают общие закономерности адаптации организма к вредному производственному фактору.

Результаты проведенных исследований наглядно продемонстрировали, что пыль, обладающая низкой цитотоксичностью, способна активировать свободнорадикальный метаболизм. Процессы долговременной адаптации по принципу обратной связи сопровождаются активацией антиоксидантной системы. Это в определенной степени может повышать устойчивость легочной ткани при пылевой нагрузке. Тем не менее, сказанное вовсе не означает, что интенсификация процессов СРО не грозит возникновением

патологических изменений в организме. Напротив, именно фазовые колебания как повышения активности выработки свободных радикалов, так и снижения антиоксидантной защиты тают в себе угрозу развития патологических процессов. Как показали проведенные исследования, при увеличении стажа наблюдаются периоды максимального увеличения активности свободнорадикальных процессов, которые могут совпадать с максимальным угнетением антиоксидантной активности. В частности, острый период адаптации к воздействию как сварочного аэрозоля, так и высокодисперсной древесной пыли сопровождается снижением суммарной антиоксидантной активности. Этот процесс является своеобразной «платой» за сдерживание индукции свободных радикалов, но не способен обеспечить адекватное снижение их содержания в гуморальной среде. Это период трудовой деятельности является первым, на протяжении которого риск развития бронхолегочных заболеваний максимален. Именно в этот период происходит первый этап «естественного отбора производственным фактором», с которым хорошо знакомы профпатологи, когда часть лиц, вновь принятых на работу в условия запыленности, вынуждены менять квалификацию в связи с неспособностью адаптироваться к данным условиям труда. Этот этап протекает однотипно при воздействии пыли разного состава. Различия носят количественный характер и выражаются в более глубокой «гипоантиоксидантемии потребления» у деревообрабатчиков. Вероятно, это связано с тем, что древесная пыль обсеменена бактериальной и грибковой флорой, а эти микроорганизмы способны в наибольшей степени активировать «респираторный взрыв» в фагоцитирующих клетках и, соответственно, повышать расход антиоксидантов.

В дальнейшем в зависимости от активности пыли адаптационные процессы развиваются по разному. У электросварщиков адекватная активация антиоксидантной системы сдерживает выработку свободных радикалов и снижает их присутствие в гуморальной среде на протяжении длительного времени. Однако при продолжительной экспозиции антиоксидантная активность постепенно истощается. При стаже более 15 лет у электросварщиков возникает второй период максимального риска развития профессионально-обусловленных заболеваний. К их числу относятся, в первую очередь, хронические заболевания верхних дыхательных путей.

Динамика свободнорадикальных процессов при воздействии древесной пыли иная. При стаже более 10 лет у деревообрабатчиков резко снижается антиоксидантная активность. Одновременно отмечается рост содержания свободных радикалов в гуморальной среде, причем их активность не лимитируется противорадикальной системой. Возникает риск развития респираторных заболеваний и бронхитов. При анализе клинико-эпидемиологической ситуации именно в этот период заболеваемость работников лавинообразно нарастает – преимущественно за счет болезней органов дыхания. В течение длительного времени вопрос о том, почему рост заболеваемости у деревообрабатчиков по сравнению со сварщиками возникает при меньшем стаже и более выражен, несмотря на меньшую фиброгенность древесной пыли, оставался открытым. Результаты, полученные при данном исследовании во многом прояснили ситуацию. Кислородные радикалы и пероксид водорода инактивируют клеточные ферменты протеазы и еще в большей степени – ингибиторы протеаз, в частности, альфа-1-антитрипсин. В результате возникает хроническая относительная недостаточность ингибиторов протеаз. Это, как известно, приводит к деструкции коллагенового и эластического каркаса легких, лежащей в основе эмфиземы. Тонкие эластические волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках бронхов. В результате возникает постоянное сужение просвета респираторных путей, особенно выраженное в бронхиолах, лишенных хрящевого остова. Создаются предпосылки для развития обструктивного синдрома, который имеет в своей основе не спазм бронхиальной мускулатуры, а нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. При спокойном дыхании и небольших объемах вдоха и выдоха воздухообмен может оставаться нормальным. Однако при физической нагрузке, вследствие невозможности заметно увеличить объемы вдоха и выдоха, выявляются признаки снижения объемных скоростей воздушного потока в легких. Коварство этого патологического процесса заключается в том, что в течение длительного периода видимого благополучия он развивается незаметно для работника и наблюдающего его врача. Клинические проявления формируются, когда течение заболевания приобретает необратимый характер и практически полностью выходит из-под контроля.

В данном исследовании разработаны критерии отбора работников в группы высокого риска развития бронхолегочных производственно-обусловленных заболеваний на основании оценки их свободнорадикального статуса. Показано, что отсутствует линейная зависимость между степенью риска и сроком экспозиции пылевого фактора. Это свидетельствует о том, что профилактические мероприятия следует начинать при ранних сроках контакта, продолжать в периоды максимально активной выработки свободных радикалов и снижения антиоксидантной активности. Только такой подход позволит сформировать длительную научно-обоснованную систему первичной медицинской профилактики бронхолегочных производственно-обусловленных заболеваний.

Список литературы:

1. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. // Медицина труда и промышленная экология. - 1998. - № 10. - С. 28-38.
2. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. // Пульмонология. - 2000. - № 3. - С. 10-18.

3. Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т. Профессиональные заболевания от воздействия дыма оксида цинка (литейная лихорадка, экзогенный фиброзирующий альвеолит). // Киров. – 2000. – С. 14-29.

4. Коркина Л.Г., Величковский Б.Т. Роль свободных радикалов в пылевой патологии легких // Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине. - Рига. –1988. –С.153-163.

5. Меерсон Ф.З. О цене адаптации. // Патологическая физиология и экологическая терапия. - 1986. – Вып. 3. – С. 9–19.

Summary

ANALYSIS OF THE FREE RADICAL STATUS OF WORKERS INVOLVED IN DUST ENVIRONMENT CONDITIONS AS ONE OF THE PATHOGENIC APPROACHES TO THE FORMATION OF PULMONOLOGICAL RISK GROUPS

A. S. Tsenekov, N. K. Voznesensky

Kirov State Medical Academy, Kirov Regional Center of Professional Diseases, Kirov

157 low alloyed steel welders and 127 woodworking machine workers were studied. Parameters of free radical metabolism were investigated. Those were the maximal level of iron-induced chemiluminescence (I max) and summary luminescence within 30 seconds (S max). All the above people were healthy individuals and did not have any evidence of functional disorders or loss of working ability during initial medical examination and evaluation.

It was revealed that increase of iron-induced chemiluminescence and decrease of antioxidant activity correspond to periods of maximal increase of temporary inability. The risk level of the development of health disorders did not depend on the duration of exposure to dust factors. It is suggested that the parameters of free radical oxidation and antioxidant activity should be used as criteria for the formation of pulmonological risk groups and the beginning of primary medical prophylaxis.

Key words: free radical oxidation, antioxidant activity, low alloyed steel welders, woodworking machine workers

СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРАВО

к.м.н. В.И. Агалаков, профессор С.А. Куковякин, Н.Д. Куковякина

КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (обзор литературы)

*Кировская областная клиническая больница
Кировская государственная медицинская академия*

Рассматривая вопрос оценки качества медицинской помощи, необходимо, прежде всего, определить, что такое качество вообще и качество медицинской помощи в частности.

Понятие «качество», как и многие другие, пришли в здравоохранение из сферы промышленного производства. В 50-е годы 20 века по мере появления все новых технологий диагностики, профилактики и лечения медицинское обслуживание с экономической точки зрения шаг за шагом стало приобретать черты производства медицинских услуг. Вследствие этого, так отмечает И.С.Мыльникова с соавторами (1993) в сфере здравоохранения все чаще стали использоваться терминология и понятийный аппарат производственного процесса.

Понятие качества товара или услуги, в том числе и медицинской, связано с их потребительскими свойствами. Поэтому Международная организация по стандартизации (ИСО) определяет качество, как такую совокупность свойств продукции, которая придает ей способность удовлетворять конкретные потребности людей. Международные стандарты ИСО серии 9000 и 10000 на системы качества устанавливают определение качества как совокупности характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять не только установленные, но и предполагаемые потребности.

В.А. Миняев и Н.И. Вишняков (2002) под качеством понимают совокупность характеристик объекта, отличающих его от других объектов. Они же сообщают, что в общебытовом плане под качеством чаще подразумевают степень превосходства потребительских свойств одного объекта по сравнению с другим.

Даль В. в «Толковом словаре живого великорусского языка» определяет качество как свойство или принадлежность, все, что составляет сущность лица или вещи. В «Словаре русского языка» (1986) понятие качества трактуется более конкретно: 1) существенный признак, свойство, отличающее один предмет или одно лицо от другого, 2) степень достоинства, ценности, пригодности вещи, действия, соответствия тому, каким они должны быть.

К.А.Отдельнова (1993) и Ю.П.Лисицин (1993, 2002) определяют качество как свойство товара или услуги удовлетворять спрос потребителя, в здравоохранении – пациента.

Ю.П.Лисицын (2002) кроме того, считает, что качество может быть определено и как совокупность свойств и характеристик продукта или услуги, которая придает ему способность удовлетворять установленные или подразумеваемые потребности.

О.Хаукен (1998) отмечает, что качество – это достигнутое в сравнении выполненного с желаемым.

Ластовецкий А.Г. (2003) пишет, что качество (товара, услуги – авт.) характеризуется десятью группами показателей: назначения, надежности, технологичности, стандартизации и унификации, эргономичности и эстетичности, а также показателями транспортабельности, патентно-правовыми, экологическими и безопасности. Экономические показатели качества, по мнению данного автора, являются также его важной характеристикой и находят свое отражение в системе «цена-качество», т.е. при сопоставлении качества и затрат.

Однако, В.З.Кучеренко (1991) пишет, что общее определение качества не дает инструмента для оценки качества медицинской помощи.

В литературе встречается множество формулировок понятия «качество медицинской помощи». Это, по мнениям В.А.Миняева и Н.И.Вишнякова (2002) связано с тем, что качество медицинской помощи является сложной, многокомпонентной категорией.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает следующую формулировку понятия качества медицинской помощи: «...каждый пациент должен получить такой комплекс диагностической и терапевтической помощи, который привел бы к оптимальным для здоровья этого пациента результатам в соответствии с уровнем медицинской науки и такими биологическими факторами, как его возраст, заболевание, сопутствующий диагноз, реакции на выбранное лечение и др. При этом для достижения такого результата должны быть привлечены минимальные средства, риск должен быть минимальным, пациент должен получить максимальное удовлетворение от процесса оказываемой помощи, максимальными должны быть и взаимодействия пациента с системой медицинской помощи, а также полученные результаты».

Согласно данной формулировке, качество медицинской помощи определяется как оценка медицинской деятельности по отношению к больному с позиций доступности медицинской помощи, ее безопасности, оптимальности, а также удовлетворенности пациента.

Необходимо отметить, что вышеназванные позиции качества медицинской помощи тесно связаны со стандартами, используемыми сегодня в РФ при работе экспертов системы ОМС. (Дулесова Р.Н. с соавторами (2001)

Е.Н.Индеев, В.И. Кричагин и И.С.Мыльникова (1993) определяют качество медицинской помощи как соответствие медицинской помощи, оказываемой специалистом или лечебным учреждением, потребностям пациента с учетом современных возможностей медицинской науки и практики и эффективности использования ресурсов.

В.И.Бородин с соавторами (2002) считают, что качественную медицинскую помощь характеризуют доступность, безопасность, стабильность, адекватность и эффективность, обоснованность применяемых медицинских технологий, оптимальность использования ресурсов ЛПУ, отсутствие риска травм и заболеваний в результате медицинского вмешательства, удовлетворенность больного медицинским обслуживанием.

С.Л. Вардосонидзе и Ю. Э. Восканян (2002) под качеством медицинской помощи понимают степень соответствия ее результата наилучшему из научно-прогнозируемых.

Федеральный фонд ОМС РФ дает следующее определение качеству медицинской помощи: «... это содержание взаимодействия врача и пациента, основанное на квалификации профессионала, т.е. способности снижать риск прогрессирования имеющегося у пациента заболевания и возникновения нового патологического процесса, оптимально использовать ресурсы медицины и обеспечивать удовлетворенность пациента от его взаимодействия с системой здравоохранения».

К.А. Отдельнова (1993) под качеством медицинской помощи понимает совокупность результатов профилактики, диагностики и лечения заболеваний, определяемых установленными требованиями на основе достижений медицинской науки и практики всей системы здравоохранения.

Рыбкин Л.И. (2001) считает, что медицинская помощь может считаться качественной, если она эффективна, адекватна, своевременна и находится на современном научно-техническом уровне.

В.А. Миняев и Н.И. Вишняков (2002) отмечают, что качество медицинской помощи является многокомпонентной категорией. Они выделяют три его основных компонента: структурное качество, качество технологии и качество результата.

Структурное качество – это компонент качества медицинской помощи, описывающий условия его оказания. В понятие «условия» данные авторы включают квалификацию кадров, наличие и состояние оборудования, рациональность его использования, состояние зданий и помещений, лекарственное обеспечение. Качество технологии показывает насколько комплекс лечебно-диагностических мероприятий, оказанных конкретному больному, был оптимален. Качество результата – это отношение фактически достигнутых результатов с реально достижимыми.

О.П.Щепин с соавторами (1996) утверждают, что определение понятия «качество медицинской помощи» довольно сложно. Так, качество медицинской помощи, оказываемой отдельному больному, несет одну смысловую нагрузку, качество медицинской помощи, оказываемой в ЛПУ или в целом по стране – другую. В соответствии с этим, цели построения этих «качеств» и методы их измерения могут не совпадать. Неоднозначны, по мнению вышеуказанных авторов, и подходы к оценке качества со стороны различных субъектов медицинского страхования. Врачи оценивают качество своей работы и деятельности своих коллег с одних позиций, больные – с других, органы здравоохранения – с третьих. Поэтому, делают вывод данные авторы, следует говорить не об общем для всех понятии «качество медицинской помощи» и искать для него наиболее точное словесное выражение, а использовать систему понятий, каждое из которых раскрывало бы ту или иную сторону общего понятия «медицинская помощь».

Одной из актуальнейших проблем, стоящих сегодня перед отечественным здравоохранением, является оценка качества, т.е. определение фактического уровня качества медицинской помощи.

Латыпов М.Ш. (1993) пишет, что в РФ до недавнего времени не было критериев оценки качества медицинской помощи. Оценка качества проводилась по признаку наличия или отсутствия недопустимых ошибок или нарушений.

Уместно в связи с этим отметить, что оценка качества – проблема не только российская, но и международная. Таллингаст С.Дж. (1997) сообщает, что измерение качества медицинской помощи – давнишняя, но трудно осуществляемая задача медицины. Правительства, работодатели, оплачивающие медицинское страхование и потребители во всем мире ищут медицинское обслуживание самого высокого качества по минимальной цене. Организации, которым удастся продемонстрировать, что именно это они и предлагают, оказываются в самом большом выигрыше в новом мире здравоохранения, основанном на конкуренции.

Мыльникова И.С. с соавторами (1993) отмечают, что проблема оценки качества медицинской помощи очень сложна и все более усложняется. Раньше, когда преобладали острые заболевания, критерии оценки медицинского обслуживания были просты: выздоровел – умер. Сегодня в России преобладают хронические заболевания, при которых эффект от лечения крайне разнообразен, а поэтому и оценка качества медицинской услуги становится делом все более сложным.

Ю.П. Лисицын (2002) пишет, что затрудняет оценку качества медицинской помощи и ряд специфических свойств медицинских услуг. Это их неосвязаемость до момента приобретения, неотделимость

от источника и несохраняемость. Все вышеперечисленное обуславливает непостоянство качества медицинской помощи.

Эксперт ВОЗ Вуори Х.В. (1985) считает, что оценка качества медицинской помощи должна носить комплексный характер и включать в себя четыре составляющих ее компонента:

- эффективность, т.е. соотношение между фактическим воздействием и максимальным, которое возможно в идеальных условиях,
- экономичность, т.е. соотношение между фактическим воздействием службы или программы и ее стоимостью,
- адекватность, т.е. удовлетворение потребностей населения,
- научно-технический уровень - степень применения при оказании медицинской помощи имеющих знаний и техники.

Уместно отметить, что согласно данным, представленным Г.И. Галановой (1999), только 0,6% из более чем 1700 отечественных организаторов здравоохранения, оценивают качество медицинской помощи по указанным выше четырем параметрам.

Несомненно, что научно-технический уровень медицинской помощи во многом определяет ее качество.

Вуори Х.В. (1985) считает, что медицинская помощь очень низкого научно-технического уровня не может принести ощутимой пользы здоровью пациентов, более того, она может им навредить. По мере повышения научно-технического уровня медицинской помощи, она начинает приносить все большую пользу. Вместе с тем, по мере нарастания использования сложных технологий, постепенно начинает действовать закон уменьшающейся отдачи – каждый новый шаг по использованию в медицинской помощи все новых, современных, а вследствие этого чаще всего более дорогих технологий, приводит к все меньшему приросту полезности с точки зрения положительного воздействия на здоровье пациентов. И, наконец, с определенного момента «избыточность медицинского вооружения» перестает положительно влиять на результаты лечения.

Многие авторы обоснованно считают, что современная сложнейшая медицинская лечебная и диагностическая аппаратура очень дорога и «способна как очистить карманы всех членов семьи пациента, так и пустить на ветер любой местный бюджет здравоохранения». Вуори Х.В. (1985) и Мыльникова И.С. (1993) и другие считают, что каждый дорогой прибор или метод дает эффект только тогда, когда его применяют разумно, на основе четких показаний.

Ю.П. Лисицын (2002) считает, что для оценки качества медицинской помощи необходимо использовать и такие критерии как своевременность, доступность, достаточность и репрезентативность критериев качества. Под своевременностью он понимает соотношение между временем получения адекватной помощи от момента возникновения потребности и минимальным временем, которое понадобилось бы службе здравоохранения для оказания такой помощи в идеальных условиях. Доступность понимается данным автором как соотношение между числом пациентов, своевременно получающих адекватную помощь, и общим числом в ней нуждающихся. Достаточность определяется как минимальный набор лечебно-профилактических мероприятий, необходимых для оказания адекватного объема медицинской помощи и наибольшей ее эффективности. И, наконец – репрезентативность критериев качества – это, согласно Ю.П. Лисицину (2002), соотношение реально полученных величин принимаемых к анализу показателей с некой идеальной величиной, наиболее отражающей свойства изучаемого объекта.

Садыков Р.Ш. (1993) пишет, что оценка качества медицинской помощи должна охватывать не ее отдельные фрагменты, а всю совокупность и весь период лечения и профилактики.

Яруллин А.Х. и Яруллин М.А. (1996) считают, что критериями качества медицинской помощи являются полнота объема обследования и медицинской помощи, диапазон методов диагностики и лечения, средняя длительность лечения, частота осложнений в процессе лечения, инвалидности, летальности, число больных с полным выздоровлением, со значительным улучшением, только с улучшением, с ухудшением состояния здоровья, уровень организации медицинской, трудовой и социальной реабилитации.

По мнению Полякова И.В. с соавторами (1996) качественная медицинская услуга включает в себя высокую квалификацию медицинского персонала, достаточный уровень ЛПУ, правильный выбор и соблюдение технологии, надлежащее обследование и лечение больного в соответствии с тяжестью и течением патологического процесса, удовлетворенность пациента результатом медицинской услуги.

В.Н. Эктов с соавторами (2002) считают, что оценка качества – это систематическая проверка, насколько объект (процесс) способен выполнять установленные требования (стандарты). Для оценки качества медицинской помощи они предлагают использовать сравнение с утвержденными стандартами медицинской помощи, экспертный метод и анкетирование пациентов.

В методических рекомендациях «Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном ЛПУ» (Москва, 2002) индикаторами качества, наиболее объективно отражающими течение лечебно-диагностического процесса названы: средний койко-день, частота длительных (более 30 суток) госпитализаций, оборот койки, средний койко-день до операции, средний койко-день после операции, хирургическая активность, общая частота внутрибольничной инфекции, частота внутрибольничной инфекции после операций, частота незапланированных возвратов в операционную, частота незапланированных ранних госпитализаций, частота переводов на лечение в другие ЛПУ, положительный

исход лечения, отрицательный исход лечения, госпитальная летальность, послеоперационная летальность, расхождение до- и интраоперационного диагнозов, полная удовлетворенность пациентов качеством лечения и желание повторно лечиться в том же ЛПУ.

В НИИ социальной гигиены и организации здравоохранения им. Н.А.Семашко РАМН разработан интегральный показатель для оценки эффективности медицинского обслуживания, включающий три компонента – медицинский, социальный и экономический. Коэффициент медицинской эффективности определяется как отношение числа случаев достигнутых медицинских результатов к общему числу оцениваемых случаев оказания медицинской помощи, выраженное в процентах. Коэффициент социальной эффективности рассчитывается как отношение числа случаев удовлетворенности потребителя к общему числу оцениваемых случаев оказания медицинской помощи, выраженное в процентах. Коэффициент экономической эффективности рассчитывается как отношение нормативных затрат к фактически произведенным затратам на оцениваемые случаи, выраженное в процентах.

При наличии медико-экономического стандарта НИИ социальной гигиены и организации здравоохранения им. Н.А.Семашко РАМН рекомендует рассчитывать экономическую эффективность медицинского обслуживания следующим образом: отношение числа случаев медицинской помощи по стоимости, соответствующей стандарту к общему числу оцениваемых по стандарту случаев оказания медицинской помощи, выраженное в процентах.

Интегрированный коэффициент эффективности медицинского обслуживания рекомендуется рассчитывать как произведение коэффициентов медицинской, социальной и экономической эффективности.

Помимо коэффициента эффективности, НИИ социальной гигиены и организации здравоохранения им. Н.А.Семашко РАМН рекомендуется вычислять коэффициент качества. Последний оценивает соблюдение оптимальной технологии обслуживания. Он рассчитывается как отношение числа случаев, соответствующих оптимальной технологии к общему числу оцениваемых случаев оказания медицинской помощи, выраженное в процентах.

Разработана и методика расчета комплексного коэффициента качества медицинского обслуживания. Последний рассчитывается умножением коэффициента медицинской эффективности на коэффициенты социальной, экономической эффективности и коэффициент качества, рассчитанный на основании процессуального подхода.

Для оценки качества медицинской помощи К.А. Отдельнова (1993) предлагает сравнение фактических и стандартных параметров. А так как медицинская помощь является интегрированным понятием и в ней выделяются функции: профилактическая и воспитательная, диагностическая, лечебная, реабилитационная, а также оздоровительная, необходимо определить их стандартные параметры.

Стандарт – это нормативно-технический документ, регламентирующий нормы, правила, обязательные требования к объекту стандартизации и утвержденные компетентными органами. Приказ МЗ РФ №12 от 22.01.01. «О введении в действие отраслевого стандарта» дает некоторые определения в сфере стандартизации в здравоохранении. В частности, в нем под стандартизацией в здравоохранении понимается деятельность, направленная на достижение оптимальной степени упорядочения в здравоохранении путем разработки и установления требований, норм, правил, характеристик условий, продукции, технологий, работ, услуг, применяемых в здравоохранении.

Целью стандартизации, проводимой сегодня в РФ, является создание нормативного обеспечения системы контроля за соблюдением требований нормативных документов по стандартизации в здравоохранении при управлении качеством и обеспечении доступности медицинской помощи.

Об оценке качества медицинской помощи с помощью стандартов сообщают также Гайдаров Г.М. (1996), Железняк Е.С. с соавторами (1996), Камаев И.А. с соавторами (1997) и многие другие.

Как уже было сказано выше, одним из понятий качества как свойства медицинской услуги является ее способность удовлетворять спрос пациентов. Поэтому, оценить качество медицинской помощи можно и по степени удовлетворенности ею населения.

В 80-е годы 20 века в СССР органами государственной статистики было проведено подобное исследование. Оказалось, что половина населения не удовлетворена или не вполне удовлетворена качеством медицинского обслуживания.

В.А. Медик (1991) сообщает, что в 1990 году с целью оценки качества медицинской помощи было опрошено более 2 тысяч взрослых жителей трех городов Новгородской области. Оказалось, что положительную оценку работе стационара дали 68,3 % респондентов, поликлиник – 40,0% опрошенных.

Ю.В. Михайлова (1995) пишет, что в 1990 году 76 % населения нашей страны были недовольны качеством медицинского обслуживания, в 1995 – 47%.

О проведении социологических опросов населения как источнике сведений о качестве медицинской помощи также пишут Саушева Г.Д. (1993), Рыбкин Л.И. с соавторами (1993), Гайдаров Г.М. (1996), Ярошенко А.Н. (1996), Поляков И.В. (1997), Абашин Н.Н. (1998), Вишняков Н.И. (1998), Железняк Е.С. (1996,1998), Кацул П.С. (1998), Чернова Т.В. (1998,1999), Галлямова Р.У. (2001), Короткова А.В. (2003), Гусарова Г.И. с соавторами (2003) и многие другие.

Тиллингаст С.Дж. (1997) считает, что при всем несовершенстве степени удовлетворенности пациентов как меры качества лечения (часто самыми довольными оказываются пациенты самых некомпетентных врачей) медицинским работникам крайне важно научиться удовлетворять запросы своих клиентов. Степень

удовлетворенности пациентов, по его словам, должна повсеместно стать одним из объективных, измеряемых показателей качества лечения.

Наряду с удовлетворенностью пациентов, в России изучается и мнение медицинских работников о качестве оказываемой медицинской помощи. Ю.В. Михайлова (1995) сообщает, что в 1990 году 27% медицинских работников и 90% руководителей здравоохранения были недовольны качеством медицинской помощи, которую они оказывали населению. В 1995 году, согласно тому же автору, 78% медицинских работников считали, что они не могут обеспечить качественную медицинскую помощь.

Ряд авторов (Donabiani (1966), К.А.Отдельнова (1993), А.Л. Линденбратен (1993), В.А. Миняев (2002) и другие) предлагают проводить анализ качества медицинской помощи по структурному, процессуальному и результативному анализу. Структурный подход включает анализ и аккредитацию ресурсной базы здравоохранения. Процессуальный подход отвечает на вопрос как соблюдается технология лечебно-диагностического процесса. Результативный подход – это оценка качества медицинской помощи по ее результатам.

Анализируя опыт использования процессуального подхода в оценке качества медицинской помощи А.Л. Линденбратен (1993) приводит ряд показателей качества медицинской помощи госпитализированным больным. Это, в частности, расхождение клинического диагноза с диагнозом при поступлении, частота дефектов обследования в стационаре, ошибки в диагностике, частота несвоевременной диагностики, средняя длительность периода обследования, частота дефектов в проведении лечения, средняя длительность периода лечения, частота осложнений после выписки.

Конечные результаты медицинской помощи, в том числе и стационарной, могут быть выражены в показателях, характеризующих исходы лечения различных болезней или клинко-диагностических групп больных: больничная летальность, процент осложнений, процент выздоровлений. Часто используются с этой же целью показатели средний койко-день, оборот койки, число дней работы койки в году.

И.А. Камаев с соавторами (2001) как показатели качества стационарной медицинской помощи предлагает использовать такие: распределение больных по срокам лечения в стационаре, повторность госпитализации в течение года, общая летальность, досуточная летальность, летальность по отделениям или профилям коек, летальность при отдельных заболеваниях и частота совпадений клинических и патологоанатомических диагнозов.

Показателями организации и качества обслуживания больных в хирургических отделениях те же авторы считают показатель хирургической активности, среднюю длительность пребывания больных в отделении до и после операции, общую среднюю длительность пребывания оперированных больных в стационаре, структуру оперативных вмешательств, частоту послеоперационных осложнений, общую послеоперационную летальность, структуру послеоперационной летальности. Показателями качества экстренной хирургической помощи по мнению И.А. Камаева с соавторами (2001) являются своевременность доставки больных, нуждающихся в экстренной хирургической помощи, удельный вес операций, произведенных по экстренным показаниям.

Ямашев И.Г. (1993), Гильманов А.А. с соавторами (2001) одним из критериев качества стационарной медицинской помощи считают длительность госпитализации.

Для оценки качества медицинской помощи К.А. Отдельнова (1993) предлагает следующую методику. Обоснованно считая, что конечным результатом – главным критерием деятельности здравоохранения – является здоровье населения, она принимает его за один из объективных критериев качества медицинской помощи. Вторым объективным критерием предлагается принимать собственно качество медицинской помощи, т.е. ее своевременность, квалификацию, экономическую эффективность и деонтологию. За субъективный критерий качества медицинского обслуживания ею же рекомендуется принять удовлетворенность медицинской помощью населения, медицинских работников и руководства ЛПУ. Данный автор также выделяет факторы, влияющие на качество медицинской помощи, а именно факторы общеэкономические и медицинского учреждения, врача, медицинского персонала и больного.

Основными нормативными документами, используемыми сегодня в РФ при проведении контроля качества медицинской помощи, являются Закон РФ от 07.02.92. №2300-1 «О защите прав потребителей», Закон РФ от 10.06.93. «О стандартизации», Закон РФ от 10.06.94. № 5151-1 «О сертификации продукции и услуг», приказ МЗ РФ №12 от 22.01.01. «О введении в действие отраслевого стандарта «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении», приказ МЗ РФ и ФФОМС №363/77 от 24.10.96. «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению РФ». Последний указанный выше приказ содержит «Положение о системе ведомственного контроля качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения РФ». В «Положении» (п.2.9. приложения №1) говорится о том, что методика экспертной оценки качества медицинской помощи и набор показателей, ее характеризующих, разрабатывается, утверждается и согласовывается на региональном уровне, т.е. единая федеральная методика четко не регламентирована. В данном приказе также сказано, что и изучение удовлетворенности медицинской помощью проводится по принятой в регионе методике. Включает в себя рассматриваемый приказ и «Положение о системе вневедомственного контроля качества медицинской помощи в РФ». Данное «Положение» также не содержит утвержденного перечня показателей оценки качества медицинской помощи.

Контроль качества медицинской помощи, согласно Ю.П. Лисицину (2002), предполагает пять уровней организации, которые осуществляются: заведующим структурным подразделением, заместителем главного врача ЛПУ по лечебным вопросам, экспертной комиссией ЛПУ по контролю качества, экспертной комиссией при городском отделе здравоохранения, экспертной комиссией при областном отделе здравоохранения.

За качеством медицинской помощи в РФ сегодня, как уже было сказано выше, осуществляются внутриведомственный, вневедомственный и независимый контроль. К внутриведомственному контролю Ю.П. Лисицин (2002) относит соответствующую деятельность заведующего отделением, заместителей главного врача, комиссии учреждения, комиссии территории и комиссии органов здравоохранения. Вневедомственный контроль осуществляют страховые медицинские организации, фонды медицинского страхования и их филиалы, общества защиты прав потребителей медицинских услуг и медицинские ассоциации. Независимый контроль качества медицинской помощи могут осуществлять независимые контрольные и аудиторские службы.

Г.И. Галанова (1999), публикуя результаты проведенного НПО «Медсоцэкономинформ» МЗ РФ социологического опроса более чем 1700 руководителей здравоохранения из двадцати четырех регионов РФ, сообщает, что на вопрос: «Кто должен оценивать качество медицинской помощи?», указанные респонденты ответили следующим образом: 44,4% - внутренние эксперты, 17,0% - пациенты, 13,0% - внутренние и внешние эксперты, 7,0% - заместитель главного врача и заведующий отделением, 3,0% - только заместитель главного врача, 3,0% - только заведующий отделением, 12,6% - затруднились с ответом.

Несомненно, научно-технический уровень медицинской помощи в РФ в целом, а также специализированной хирургической помощи в частности, за последнее десятилетие значительно увеличился. Как же это повлияло на качество медицинского обслуживания населения?

В 1989 году в СССР проводилось исследование по изучению мнения врачей о путях улучшения качества работы лечебно-профилактических учреждений. Ю.П. Лисицин (1993), проанализировав результаты данной работы, сообщает следующее: наиболее значимым для повышения качества медицинского обслуживания врачи посчитали улучшение оснащенности ЛПУ медицинской техникой, на второе место ими было поставлено повышение квалификации, на третье – материальная заинтересованность, на четвертое – улучшение работы вспомогательных кабинетов.

Анализ более поздних литературных источников показал, что и в последующие годы врачи расценивали повышение научно-технического уровня оказания медицинской помощи как один из путей повышения ее качества.

Островский А.Б. (1995) обоснованно пишет, что качество медицинской помощи во многом зависит от материальной базы системы здравоохранения. Недостаточная материальная база ЛПУ не позволяет, по его мнению, обеспечить на современном уровне диагностический и лечебный процесс.

Конопаткин М.А. (2002) считает, что недостаточная динамика роста показателей качества в нейрохирургическом отделении связана с недостаточным его материально-техническим оснащением.

Чекаев Г.М., Коренева В.В. (1993), Бакиров Р.С., Овчинников А.В. (2001) пишут, что использование современных функционально-диагностических и лабораторных исследований повышает качество медицинской помощи. Но на сколько, этого ответа в их работах, как и в предыдущих, не сообщается.

Губаев Н.В., Низамов И.Р. (1996) сообщают о том, что в 10% случаев причинами некачественного лечебно-диагностического процесса являлась недостаточная материально-техническая оснащенность ЛПУ.

Г.И. Галанова (1999) в своей работе приводит взгляды организаторов отечественного здравоохранения на меры, способствующие повышению качества медицинской помощи и улучшению деятельности ЛПУ в целом. На первое место более четверти респондентов ставят укрепление материально-технической базы ЛПУ, достойное их финансирование и оснащение, на второе (а это ответы еще 15% опрошенных) – внедрение новых медицинских технологий, на третье (11% респондентов) – повышение квалификации медицинского персонала.

Русак М.В. (2001) сообщает, что использование в ЛПУ современных информационных технологий позволяет осуществлять контроль со стороны его администрации за качеством оказания медицинской помощи и течением лечебно-диагностического процесса уже с момента поступления пациента в приемный покой, своевременно принимать необходимые административные решения с целью его обеспечения всеми необходимыми ресурсами. Подобный контроль заметно снижает риск неправильного выбора или нарушение медицинской технологии, отклонение от существующих стандартов лечения и необоснованного перерасхода ресурсов больницы.

Гадыльшина М.В., Озерова А.Г. (2001) также придерживаются мнения, что компьютеризация, создание в лечебно-профилактических учреждениях АСУ повышают качество медицинской помощи.

С.Л. Вардосанидзе и Ю.Э. Восканян (2002) считают, что высокое качество медицинского обслуживания невозможно без оснащенности современным диагностическим оборудованием, наличия автоматизированной системы управления основным потоком медицинской документации, высокотехнологичных методов лечения, не уступающих по эффективности современным аналогам в ведущих медицинских учреждениях.

Ластовецкий А.Г. (2003) также считает, что для обеспечения высокого качества медицинской помощи необходимо современное медицинское оборудование. Однако, по его мнению, очень часто проекты по

закупке оборудования носят нерациональный характер: покупаемое оборудование бывает дорогим и не всегда соответствует решаемым задачам совершенствования технологии производства медицинских услуг. Закупаемое ЛПУ оборудование должно: 1) способствовать расширению перечня медицинских услуг и 2) обеспечивать их высокое качество.

Таким образом, анализ публикаций, посвященных проблеме качества медицинской помощи, позволяет сказать о том, что оценка качества медицинского обслуживания населения – один из актуальнейших вопросов и сегодня стоящих перед отечественным здравоохранением.

Список литературы:

- 1.Абашин Н.Н. Удовлетворенность пациента как показатель качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 1998. - №5. – С.31 – 34.
- 2.Аскалонов А.А. Управление качеством медицинской помощи в регионе с низкой плотностью населения // Советское здравоохранение. – 1988. - № 11. – С.13 –15.
- 3.Бакиров Р.С., Овчинников А.В. Диагностическое значение нейрофизиологического обследования больных в районном консультативно-диагностическом центре // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань. 2001. – С.148-150.
4. Батыршин Р.Ф., Блохин А.Б. Управление качеством медицинской помощи в дерматовенерологической клинике // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1999. - №1. – С.47 – 50.
5. Бояджян В.А., Щепин О.П. Медицинское страхование и использование диагностически связанных групп // Советское здравоохранение. – 1991. - №5. С.12-17.
6. Быкова Ж.Е. Методические подходы к оценке медико-экономических стандартов и возможности их использования в практике здравоохранения // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1996. - №1. – С.47-49.
7. Веденко Б.Г. Стандарты качества лечения больных в отделениях стационара // Врачебное дело. – 1991. - №12. – С.104-106.
8. Веренцов М.М., Волошин Г.Я., Макаров П.Г., Колесова О.П. Некоторые вопросы разработки системы контроля качества медицинской помощи // Здравоохранение Российской Федерации. – 1989. - №2. – С.32.
9. Вишняков Н.И. Анкетирование посетителей как метод оперативного контроля качества организации лечебного процесса // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1998. - №1. – С.48-50.
10. Вуори Х.В. Обеспечение качества медицинского обслуживания // Европейское бюро ВОЗ, Копенгаген, 1985, С.178.
11. Гаврилов В.А. Комплексная оценка эффективности труда медицинского персонала больничных учреждений // Советское здравоохранение. – 1991. - №3. – С.10-13.
12. Гадыльшина М.Н., Озерова А.Г. Компьютер в работе врача // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань.2001. – С.164-167.
13. Гарина М.Г. Концептуальные подходы к оценке качества медицинской деятельности // Журнал дерматологии и венерологии. – 1998. - №2. – С.8-10.
14. Гайдаров Г.М. Контроль качества и эффективности медицинской помощи в клинике медицинского вуза // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. - №3. – С.16-19.
15. Галанова Г.И. Подходы к оценке качества амбулаторно-поликлинической помощи населению // Экономика здравоохранения. – 1998. - №2. – С.43-48.
16. Галанова Г.И. К вопросу о качестве оказания медицинской помощи населению // medi.ru/dok/8290509.htm.(1999) 4с.
17. Галанова Г.И. Методологические основы системы обеспечения качества медицинской помощи населению. М., 2000.
18. Галкин Р.А. Комплексная оценка качества работы в отделениях медико-социальной помощи для престарелых // Здравоохранение Российской Федерации. – 1998. - №6. – С.35-37.
19. Галлямова Р.У. Организация экспертизы качества медицинской помощи в ЛПУ // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. Казань.2001. – С.188-191.
20. Гильманов А.А., Бабко А.А., Молокович Н.И., Бабко С.А. Определение среднестатистических сроков лечения больных в стационарах республики Татарстан // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань.2001. – С.198-200.
21. Горобчук В.Г., Бунь Н.А., Яхно Г.Г. Социологическое исследование качества медицинского обслуживания // Советское здравоохранение. – 1990. - №8. – С.19-23.
22. Голухов Г.Н. Система гарантий качества в здравоохранении // Экономика здравоохранения. – 1998. - №2. – С.35-39.
23. Губарев Н.В., Низамов И.Г. Оценка качества медицинской помощи в системе ОМС // Здоровье населения и реформирование системы здравоохранения. Казань: Медицина, 1996. – С.76-78.
24. Гусарова Г.И., Павлов В.В., Кузнецов С.И., Мальшин Ю.А. Финансовый механизм в деятельности медицинских организаций // Главврач. – 2003. - №2. – С.26-30.
25. Даль В. Толковый словарь великорусского языка. М.: Русский язык. 1979. Т.2. С.99.

26. Дейкун Н.П. Инструктивно-методические рекомендации по изучению качества организации, состояния и функционирования управления в системе здравоохранения. – Чернигов, 1996. – 37с.
27. Дмитриева Н.В., Андреева О.В. Результаты вневедомственной экспертизы качества оказания медицинской помощи населению // Здравоохранение Российской Федерации. – 1998. - №4. – С.26-29.
28. Дулесова Р.Н., Рассадин О.А., Зарилова Л.Р. Организация экспертизы качества медицинской помощи в ЛПУ и обеспечение прав застрахованных в системе ОМС // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань.2001. – С.225-227.
29. Евдокимов Д.В. Оценка деятельности учреждений здравоохранения // Советское здравоохранение. – 1990. - №2. – С.18-21.
30. Железняк Е.С., Алексеева Л.А., Пенюгина Е.Н., Петрова Н.Г. Современные оценки качества стационарной медицинской помощи по результатам социологического опроса // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. - №3. – С.20-22.
31. Железняк Е.С. Мнение пациентов как важное направление улучшения системы обеспечения качества медицинской помощи в крупной многопрофильной больнице // Здравоохранение Российской Федерации. – 1998. - №5. – С.39-41.
32. Индейкин Е.Н., Кричагин И.С. Словарь терминов по медицинскому страхованию. 1-е изд. – М.: Присельс, 1993. – 112с.
33. Камаев И.А., Позднякова М.А., Поздеева Т.В., Васильева О.Л. Общественное здоровье и здравоохранение: Методика расчета статистических показателей. Типовые ситуационные задачи. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 168с.
34. Качество медицинской помощи. Учебное пособие. – Саратов, 1997. – С.57.
35. Кицул П.С. Мнение пациентов о состоянии своего здоровья и результатах оказанной медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1998. - №4. – С.7-8.
36. Комаров Н.В. Организация и оценка качества неотложной хирургической помощи жителям сельской местности на этапах медицинского обслуживания в современных условиях // Автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – Рязань. 2002. – 43с.
37. Контроль качества медицинской помощи в условиях центральной районной больницы / И.А.Камаев, М.С.Иксанов, С.А.Молодцов и др. // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1997. - №3. – С.20-21.
38. Короткова А.В. Новая методология улучшения качества медицинской помощи в России // Главврач. – 2003, №2. – С. 46-49.
39. Кровен А.В. Основы управления качеством медицинской помощи в крупной многопрофильной больнице // Проблемы повышения качества медицинской помощи в условиях медицинского страхования. – Хабаровск. – 1995. – С.49-50.
40. Кучеренко В.З., Федорова Э.Г., Борисов В.М. Оценка методик анализа диагностических ошибок // Сов. Здравоохр. – 1990. - №9. – С.32-37.
41. Кучеренко В.З., Мыльникова И.С. К оценке качества медицинской помощи в новых условиях хозяйствования // Здравоохранение Российской Федерации. – 1991. - №3. – С.5-8.
42. Кучеренко В.З. Информационные технологии и экспертиза качества медицинской помощи // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 1998. - №2. – С.46-50.
43. Ладный А.Я., Шустер Л.А. К вопросу о методологии оценки качества здравоохранения // Советское здравоохранение. – 1990. - №8. – С.16-19.
44. Ластовецкий А.Г. Классификатор медицинских услуг – перечень производственных медицинских стандартов // Экономика здравоохранения. - 1997. - №12. – С.22-27.
45. Ластовецкий А.Г. Механизм реализации контроля за качеством // Экономика здравоохранения. – 1998. - №3. – С.31-34.
46. Ластовецкий А.Г. Проблемы развития системы качества медицинской помощи // Главврач. – 2003. - №1. – С.25-27.
47. Ластовецкий А.Г. Что мешает главврачу стать топ-менеджером ЛПУ // Главврач. – 2003. – 2003. - №2. – С.12-13.
48. Латыпов М.Ш. Ключевые проблемы перехода к ОМС // Современные проблемы оказания внебольничной помощи населению. – Чистополь. 1993. – С.99-102.
49. Линденбратен А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи: преимущества и недостатки // Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко, 1993. - №1. – С.36-46.
50. Лисанов А. Управление качеством медицинской помощи, оказываемой медсестрами // Сестринское дело. – 1998. - №2. – С.5-6.
51. Лисицын Ю.П., Отдельнова К.А. К вопросу о критериях качества медицинской помощи // Здравоохранение Российской Федерации. – 1990. - №11. – С.3-6.
52. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2002. – С.387-401.

53. Логвиненко Г.А., Божан Т.А., Лахтионов В.Г. Особенности экспертной оценки качества амбулаторно-поликлинической помощи сельскому населению // Советское здравоохранение. – 1991. - №1. – С.21-23.
54. Манима Г.С. Основные направления работы территориальных лицензионно-аккредитационных комиссий в решении проблемы качества медицинской помощи населению // Проблемы повышения качества медицинской помощи в условиях медицинского страхования. – Хабаровск. – 1995. – С.31-53.
55. Меламед Л.А., Иванов А.И. Определение вида медицинской помощи как объекта стандартизации ее качества // Медицинская помощь. – 1998. - №3. – С.9-13.
56. Меньшиков В.В. Система обеспечения качества клинко-лабараторных исследований // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. - №12. – С.9-12.
57. Митронин В.К. О математическом подходе к формированию критериев оценки качества медицинских услуг // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1995. - №1. – С.51-53.
58. Михайлова Ю.В. О некоторых аспектах мониторинга качества медицинской помощи в России. // Проблемы повышения качества медицинской помощи в условиях медицинского страхования. – Хабаровск. – 1995. – С.44-45.
59. Мыльникова И.С., Кричагин В.И., Индейкин Е.Н. Стандарты медицинской помощи. – М.: Присельс,1993. – 96с.
60. На всероссийском совещании руководителей органов управления здравоохранением субъектов РФ и главных врачей республиканских больниц // Главврач. – 2003. - №1. – С.6-9.
61. Найговзина Н.Б. Качество медицинской помощи и его экспертиза // Экономика здравоохранения. – 1998. - №1. – С.7-14.
62. Низамов И.Г., Прокопьев В.П., Садыкова Т.И. Концептуальные подходы к оценке качества и результативности дополнительного профессионального образования врачей // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань. – 2001. – С.248-254.
63. Низамов И.Г., Аксенова О.А. Роль непрерывной системы вневедомственного контроля качества медицинской помощи в защите экономических интересов страховщика в ОМС РТ // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань. – 2001. – С.258-261.
64. Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник для студентов. /Под ред. В.А.Миняева, Н.И.Вишнякова. – М.: Медпресс-информ,2002. –528с.
65. Островский А.Б. Методические аспекты подготовки специалистов по вопросам качества медицинской помощи в период постдипломного образования // Проблемы повышения качества медицинской помощи в условиях медицинского страхования. – Хабаровск. – 1995. – С.14-16.
66. Отраслевая целевая программа «Управление качеством в здравоохранении на 2003 – 2007 годы». – Москва. – 2003. – 18с.
67. Полякова Т.И. Роль профессиональных медицинских ассоциаций в решении проблем качества медицинской помощи // Проблемы повышения качества медицинской помощи в условиях медицинского страхования. – Хабаровск. – 1995. – С.46-48.
68. Поляков И.В., Лисанов А.Г., Мацько Г.М. О территориальной системе управления качеством медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. - №3. – С.22-24.
69. Поляков И.В., Ланкин К.А. О маркетинговых технологиях в системе обеспечения качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1997. - №6. – С.24-26.
70. Преображенская В.С. Стандарты медицинской помощи в современном здравоохранении // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1997. - №2. – С.18-22.
71. Приказы. Минздравмедпром РФ. Минздрав РФ. /Сборник за 1996 год. – М.,Интерсен,1999. – 446с.
72. Рыбкин Л.И., Пласкова Л.И., Копотев Р.Г. Оценка удовлетворенности пациентов качеством медицинского обслуживания в амбулаторно-поликлинических учреждениях // Современные проблемы оказания внебольничной помощи населению. – Чистополь.1993. – С.104-105.
73. Рыбкин Л.И. Основные направления повышения действенности ведомственного контроля качества медицинской помощи // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань.2001. – С.269-271.
74. Русак М.В. Современные технологии в лечении и управлении ЛПУ как основа повышения качества медицинской помощи // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань.2001. – С.268-268.
75. Садыков Р.Ш. Об оценке качества амбулаторно-поликлинической помощи // Современные проблемы оказания внебольничной помощи населению. – Чистополь.1993. – С.36-37.
76. Саушева Г.Д. Анализ работы дневного стационара поликлиники // Современные проблемы оказания внебольничной помощи населению. – Чистополь.1993. – С.91-95.
77. Светличная Т.Г., Сидоров П.И., Ковалев О.В., Зенишина В.Е., Котов Д.И. Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. №3. – С.29-31.
78. Система управления качеством медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара. – Воронеж. – 2002. – 14с.
79. Стародубов В.И. Основные положения концепции стандартизации медицинских услуг // Экономика здравоохранения. – 1997. -№10. – С.5-7.

80. Стародубов В.И., Тихомиров А.В. Единообразие и общеприменимость ориентиров и критериев оценки деятельности учреждений здравоохранения // Главврач. – 2003. - №2. – С.14-20.
81. Стандарты медицинской помощи в современном здравоохранении / В.С. Преображенская, Н.В. Данилова, Т.Д.Тарасенко, Т.Н. Гениатулина, Т.Д. Тарасенко // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1997. - №2. – С.18-20.
82. Словарь русского языка. Т.2. Изд.3.М.:Русский язык.1986.С.42.
83. Тиллингаст С. Повышение качества в российском здравоохранении: новые задачи – новые средства // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. - №3. – С.36-40.
84. Тиллингаст С.Дж. Руководство по повышению качества клинической работы. – Абт.Ассосиэйтс Инк.,1997 – 157с.
85. Тогунов И.А. Концептуальное обоснование применения метода системного подхода к оценке качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1998. - №3. – С.45-48.
86. Тогунов И.А. От оценки к планированию качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1999. - №1. – С.28-30
87. Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном ЛПУ. – Москва. – 2002. – 41с.
88. Управление качеством медицинской помощи и организация КЭР в ЛПУ Воронежской области. – Воронеж. – 2002. – 74с.
89. Царик Г.Н. Предварительные итоги оценки эффективности общих врачебных практик // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1998. - №3. – С.45.
90. Фахитов Р.Г. Организационные аспекты качества медицинской помощи населению пожилого и старческого возраста // Здоровье населения и проблемы управления региональным здравоохранением. – Казань.2001. – С.293-294.
91. Хвастунов Р.М. Некоторые вопросы создания экспертных систем, превосходящих по качеству работы опытного врача // Экономика здравоохранения. – 1998. - №1. – С.27.
92. Чекаев Г.М., Коренева В.В. Роль и место консультативной поликлиники в повышении качества и эффективности диспансеризации больных с ревматическими болезнями //Современные проблемы оказания внебольничной помощи населению. – Чистополь. – 1993. – С.50-52.
93. Чернова Т.В. Оценка качества медицинской помощи пациентам городских многопрофильных больниц // Здравоохранение Российской Федерации. – 1998. - №1. – С.28-30.
94. Чернова Т.В., Нижниченко С.А. Роль сестринского персонала в улучшении качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1999. – №1. – С.46-47.
95. Щепин О.П., Линденбрaten А.Л., Голодненко В.Н. Актуальные проблемы оценки качества медицинской помощи населению // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. - №3. – С.24а-29.
96. Экономика и управление здравоохранением. / Под ред. Ю.П. Лисицина. – Можайск, 1993. – 288с.
97. Экономика здравоохранения. / Под ред. В.З. Кучеренко. – М., 1996. – 144с.
98. Ямашев И.Г. Медико-экономическая оценка госпитального этапа при заболеваниях языка у лиц пенсионного возраста // Современные проблемы оказания внебольничной помощи населению. – Чистополь.1993. – С.82.
99. Яруллин А.Х., Яруллин М.А. Основные критерии качества и эффективности медицинской деятельности //Здоровье населения и реформирование системы здравоохранения. – Казань:Медицина, 1996. – С.209-210.
100. Ярошенко А.Н. Оценка качества и эффективности работы многопрофильной больницы // Здравоохранение Российской Федерации. – 1996. - №6. – С.36-37.
101. Donabedian A. // Mielbank Memorial Fund. Quant. – 1996. - № 44/- P.166-206.
102. Guide to quality assurance The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Chicago. 1988.

Мазин П. В., к. м. н. Битеев В. Х., Пономарев Г. Е., Мазин В. П.

ПРЕДМЕТ УРОЛОГИИ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННОЙ СПЕЦИФИКИ ГОСУДАРСТВЕННОГО И ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОТНОШЕНИЙ

*Кировская городская клиническая больница №6 “Лепсе”
Московская Государственная Юридическая Академия (Кировский факультет)*

Если современная урология изучает этиологию, патогенез, диагностику и лечение заболеваний мочевой системы и некоторых других систем и топографо-анатомических регионов[39,49,51], то как далеко ее предмет простирается на вещи и отношения, в той или иной степени связанные со всем перечисленным? Проблема стыка урологии с другими дисциплинами имеет ключевое значение для ее дальнейшего развития.

В самом общем виде авторами урологических руководств констатируется постоянное “изменение области интереса урологов... когда и без того нечеткие грани между медицинскими дисциплинами размываются, меняются”. Трудно отрицать и переплетение научной работы урологов с немедицинскими отраслями знания, в частности с точными и фундаментальными естественными науками, без которых невозможны вливания в узкие медицинские специальности новых методов профилактики, диагностики, лечения той или иной патологии.

Логично ли утверждать, что в предмете медицинской научной дисциплины должны прорабатываться и ценностно-гуманитарные аспекты всего, что ею изучается?[26]. Достаточно ли усилий отраслей типа биоэтики[22] или организации здравоохранения, чтобы полностью абстрагироваться от социального (экономического, политического, юридического и морально-этического) выхода конечного информационного продукта (открытий, методов и технологий) тех или иных медицинских направлений (например, урологии)?

Можно привести примеры осязаемого переплетения медицины и права. Ценностный резонанс новых медицинских открытий привел к пересмотру вековых представлений о смерти, о точном моменте ее юридической констатации[24]. Успехи трансплантологии привели к преступным злоупотреблениям с донорством органов (негативные ценностные аспекты медицинских методов), и сегодня с уверенностью можно сказать, что многие международные конвенции и федеральный закон о трансплантации органов написаны кровью жертв этих процедур[1,14,25]. Острая тема сегодняшнего дня во всем мире - активная эйтаназия[14,20,23,33,34].

Прежде чем обратиться к ценностной специфике современной отечественной урологии, нужно в общих чертах обрисовать социально-государственные условия, в которых ей приходится развиваться. Вообще положение российской медицины сегодня характеризуется неспособностью государства наладить адекватное финансирование охраны здоровья[19]. Компенсировать недостаток материальных средств приходится государственной политикой внеэкономического принуждения по отношению к медикам[8,31]. Значительные законодательные пробелы в области юридического регулирования медицинских обязательств приводят к тому, что решения всех спорных моментов медицинских отношений производятся в пользу пациента, но не врача[40]. Последний обременен клятвой, обязанностями действовать в соответствии с моральными и этическими принципами несмотря ни на что, необходимостью соблюдать приказы Минздрава и иных субъектов управления здравоохранением при полном отсутствии сколько-нибудь приемлемой унификации этих источников. Социальная ситуация, при которой “врач всегда виноват” и “врач всегда должен” приводит к проблемам теневого медицинского бизнеса[2,12,17,40,45], латентной медицинской преступности[1,7,14,18,25], гипертрофии коммерческого здравоохранения[40] и катастрофическому снижению качества бесплатной медицинской помощи[17,40].

Можно смело констатировать, что для современной отечественной урологии, как и для всей медицины, актуальны следующие проблемы:

1). Юридический режим оказания медицинской помощи весьма смутно понимается как медиками-профессионалами, так и самими компетентными из юристов. Юридические науки занимаются гораздо более общими вопросами. Если, таким образом, предмет юриспруденции не охватывает нюансов юридической правомерности клинических решений вообще, то обыденные тонкости узких медицинских дисциплин, в том числе урологии, еще более отдалены от понимания специалистами правового поля. Не всегда просто ожидать от сотрудника прокуратуры адекватного постижения неизбежности тактических трудностей в оперативном лечении пациента, поздно обратившегося к врачу и прямо на столе умершего от пиелонефроза на фоне сепсиса, особенно если даже у опытных урологов могут возникать споры по поводу оправданности тех или иных решений в такой ситуации[16,29].

2). Между тем, согласно Конституции РФ, всякий имеет право обратиться непосредственно в суд для защиты своих прав. Тихомиров А. В. уже давно констатирует тенденцию, при которой “дела врачей множатся и будут множиться” по причине все более возрастающего предпочтения пациентами судебного, а не ведомственного, порядка рассмотрения медицинских споров. Судьи, принимающие решения в таких делах, не компетентны в медицинских вопросах, а врачи, в силу своей юридической безграмотности, беззащитны перед профессиональными адвокатами больных-“потерпевших”. В свете этого становится очевидной масштабность проблемы необоснованного привлечения врачей (в том числе и урологов) к юридической (прежде всего, к уголовной) ответственности[18,25].

3). Для удовлетворительного производства урологических услуг необходимы значительные финансовые и информационные вливания в деятельность специалистов, чего, как правило, нет. Поскольку недостаток снабжения и оснащения типичен для подавляющего большинства урологических служб нашей страны (особенно на периферии), урологи оказываются в условиях, заведомо повышающих вероятность неблагоприятных исходов лечения больных[19,38].

Указанные соображения демонстрируют все возрастающую актуальность проблемы юридической безопасности профессиональной медицинской деятельности, причем для каждой медицинской специальности, в том числе и урологии, эта проблема представлена в ракурсе особенной, отличной от других, сложности. Нельзя сказать также, что организация здравоохранения способна полно и адекватно заниматься юридической стороной медицины. Во-первых, не все можно “отшлифовать” приказами, распоряжениями и инструкциями. Что-то должно измениться в самом мышлении медработников, им

необходимо уметь максимально рано предвидеть юридический конфликт и быть к нему готовыми[26]. Во-вторых, в организации здравоохранения нет таких вспомогательных дисциплин, как “организация урологических служб”, “организация служб малоинвазивной хирургии” и т. д. В таком случае, какая наука должна работать над созданием надежного юридического прикрытия урологии как со всеми повседневными особенностями последней, так и с ценностной спецификой урологических открытий и внедрения новых урологических методов?[7,14,43,47].

Ошибки урологического плана и урологические осложнения как причина судебного преследования врачей и медицинских организаций.

Приведем несколько жизненных примеров актуальности правовых вопросов в развитии урологической практики. Во всех случаях уголовное либо иное судебное преследование врачей за их ошибки оказалось неоправданно тяжким по причине поверхностной оценки судьями обстоятельств дела, либо же по причине неспособности самих медработников постоять за себя в суде.

1). Ниже описывается типичный процесс против хирурга, получившего осложнение в раннем послеоперационном периоде и втянутого в судебную рутину. Как правило, медработнику в таких ситуациях вменяется в вину причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности[24]. К сожалению, характерная для чисто юридических источников краткость изложения сути дела мешает вникнуть во все детали клинической ситуации. Одно несомненно - перед нами картина из повседневной практики. Подобное может случиться с каждым оперирующим хирургом, урологом, гинекологом независимо от его опыта[3,5,9,16,35,38,48].

Как приговор Асбестовского городского суда от 10. 07. 96 г., так и кассационное определение от 07. 08. 96 г. в отношении хирурга Б. не констатировали в ее действиях состава преступления (первоначальное обвинение - по ст. 114 УК РСФСР 1960 г., то есть “неосторожное тяжкое телесное повреждение”). Президиум Свердловского областного суда необоснованно отменил оправдательный приговор по делу Б., указав на то, что суд первой инстанции не дал в приговоре правовой оценки самому факту повреждения во время операции мочеточника потерпевшей, а сосредоточился на исследовании вопроса о сложности диагностирования этого повреждения в послеоперационном периоде. Верховный Суд РФ решения судов первой и кассационной инстанции оставил в силе, ошибочное постановление Президиума было отменено, поскольку “суд первой инстанции полно исследовал доказательства по делу и пришел к выводу об отсутствии в действиях Б. проявления небрежности или иного ненадлежащего выполнения обязанностей хирурга”.

Ни один специалист-уролог не возьмется заведомо утверждать однозначно-криминальный характер “самого факта повреждения во время операции мочеточника потерпевшей”, сходный, например, с оставлением тампона в брюшной полости[4,11,29]. Зарубежные урологи констатируют, что повреждение мочеточника - всегда фактор риска любой абдоминальной хирургии и вмешательств в области малого таза, а также лапароскопии и уретероскопии[46,47,50]. Некоторые операции сопряжены с повышенным риском осложнений несостоятельного мочеточника[37]. Воздействие на последний является также важным этапом многих вмешательств, и зачастую трудно доказательно определить со всей объективностью, где кончается добросовестный замысел хирурга и где начинается ятрогения[10,44]. В ряде случаев причиной несостоятельности мочеточника является не столько повреждение во время операции, сколько обусловленный рефлекторными и другими неожиданными патофизиологическими механизмами некроз его стенки, либо же постоперационный пузырно-мочеточниковый рефлюкс[6,36]. Причиной гнойного процесса в забрюшинном пространстве бывает не повреждение мочеточника, а, скажем, длительное дренирование указанной области в послеоперационном периоде[10]. Очевидно, что предлагаемые J.D. Watterson и соавт. меры предосторожности (предоперационная экскреторная урография, проведение уретерального катетера перед вмешательством, тщательное выделение мочеточника на протяжении, состоятельность анатомических знаний) не гарантируют абсолютного устранения возможности разбираемой ятрогении или же не всегда доступны[50]. Правовая оценка описанного в данном казусе осложнения очевидна - повреждение мочеточника оперирующим хирургом Б. в состоянии обоснованного риска (ст. 41 УК РФ 1996 г.)[8,21,23,24,32,33,34,42]. Если не удалось процессуально доказать превышения условий его правомерности, то незачем было из-за излишних “правовых оценок” ввергать мучительное для врача Б. судебное разбирательство в новый процессуальный виток.

Незнание юристами Президиума Свердловского областного суда специфики интраоперационных урологических осложнений, и притом чисто юридических условий их уголовной правомерности, не является главной особенностью этого дела, способной насторожить урологическую общественность. Если бы хирург Б. юридически грамотно давала показания на стадии предварительного следствия, демонстрируя в своих клинических решениях тщательное соблюдение условий правомерности обоснованного риска, дело не дошло бы до суда. Эталоном эффективности реагирования хирурга и его процессуальной защиты на возбуждение против него уголовного производства является закрытие дела на этапе предварительного следствия благодаря осмысленному построению отношений с обвинительной стороной и предъявлению заявлений и ходатайств по делу на доступном юристам языке.

2). В следующем примере отражены последствия диагностической ошибки, повлекшей смерть

пациентки. По данному описанию дела можно получить довольно ясное представление о тактике адвокатов, защищающих интересы недовольных больных и их родственников. Подробно представлены используемые участниками процесса юридические понятия.

Пациентка Т. проходила лечение в нескольких медицинских организациях г. Москвы. В анамнезе имелись указания на “застарелый аппендикс”, однако диагноз подразумевал почечную патологию, назначенная терапия оказалась неэффективной. Последовал летальный исход. Муж потерпевшей инициировал судебное разбирательство. Ответчики (т. е. медицинские организации) себя виновными не считали, ссылаясь на “объективные трудности диагностики”, возникшие из-за “нетипичного протекания болезни”. Акт судебно-медицинской экспертизы в части описания причин врачебной ошибки оперировал ссылками на “рутинный уровень диагностики” и “недостаток опыта у врачей”. Однако адвокат потерпевшей стороны, поддержанный специалистами из страховой компании, настаивал на том, что даже несмотря на царящую рутину на всех этапах лечения у врачей была объективная возможность поставить правильный диагноз и вовремя произвести аппендэктомию. Авторы публикации по материалам этого клинического случая, комментируя ситуацию, указали, что “в смерти пациентки виноваты врачи, не сумевшие правильно поставить диагноз”.

Процесс закончился взысканием с провинившихся субъектов медицинской деятельности крупной денежной суммы, хотя диагностическая ошибка, послужившая причиной неблагоприятного исхода, допущена лечащим врачом в состоянии обоснованного риска[13]. Поскольку этого врача не привлекли к уголовной ответственности, о превышении условий правомерности обоснованного риска не может быть и речи, а раз так, то медицинские обязательства выполнялись медицинским субъектом (больницей) в надлежащей форме[40]. Отсюда сомнения в обоснованности решения суда, который, рассматривая обстоятельства дела, не принимал во внимание неизбежную высокорисковость медицинской услуги[3,5,9,15,16,29,32,35,36,48]. Это не удивительно, поскольку современное гражданское законодательство, регламентируя правоотношения по возмездному оказанию услуг, не выводит различий между образовательными, аудиторскими, консультационными, информационными, коммуникационными, туристическими (с одной стороны) и медицинскими (с другой) услугами. Это не единственное проявление ограниченно-поверхностного восприятия юридическими кругами специфики медицинской деятельности. Авторы публикации об описанной ошибке врачей активно используют в тексте термин “халатность медработников”, хотя человек в белом не является должностным лицом[13]. Получается, в юридических кругах не могут определиться даже по такому элементарному вопросу, как юридический статус врача в плоскости тех или иных клинических решений. Создается впечатление, что даже фундаментальные нормы медицинской деятельности отдалены от внимания юридических дисциплин и не составляют их предмета. По отношению к проблемам узких специализаций здравоохранения юриспруденция занимает пассивную познавательную позицию, лишь по мере необходимости отделяясь от злободневных проблем в отношениях пациентов и врачей мимолетными поверхностными решениями “на авось”.

3). Акопов приводит в своей монографии по медицинскому праву еще один краткий пример не вполне обоснованной агрессивности правоохранительных структур по отношению к рядовому лечащему врачу. На этот раз медработник признан виновным.

В г. Аксае через улицу перебежала восьмилетняя девочка и была сбита проезжавшей автомашиной. Сотрудник ГАИ доставил ее в больницу, где врач осмотрел девочку, после чего, смазав зеленкой ссадины, не нашел нужным госпитализировать и отпустил домой. Через два часа она вновь поступила уже в тяжелом состоянии, а через 30 минут умерла. При исследовании ее трупа установлено, что смерть наступила от острой кровопотери, источником которой явились поврежденные сосуды почки, были выявлены ушибы диафрагмы, обширные гематомы тазовых мышц, переломы отростков поясничных позвонков, незамеченные и необработанные ссадины и кровоподтеки. Оправдания, что трудно диагностировать подобные повреждения, не могут быть приняты, так как никакого обследования не было, а потому было отказано в госпитализации и не проводилось лечение. Налицо халатное отношение к профессиональным обязанностям.

На самом деле обследование было - сам Акопов указал, что “врач осмотрел девочку”. Однако ее состояние было хорошим и не внушило опасений дежурному специалисту. Причиной смерти послужило повреждение сосудистой ножки почки[1]. Его на фоне картины слишком “мнимого благополучия” уж точно трудно диагностировать, даже с компьютерным томографом, которого в арсенале районной больницы наверняка не было. Это как раз та ситуация, в которой из-за хорошего состояния пострадавшего в аварии пациента просто не было оснований для использования всех диагностических средств. О халатности или небрежности не может быть и речи, проблема - в перманентном несовершенстве диагностических возможностей современной урологии, способном свести “на нет” даже добросовестные усилия врача, которого в данном случае еще и приговорили[3,19,29,38].

Конечно, можно было бы указать на тактическую ошибку дежурного специалиста, не госпитализировавшего девочку под наблюдение. Во-первых, нет нормативных положений о том, чтобы госпитализировать всех пострадавших от автотранспортных происшествий. Часть из них врачи отпускают домой при отсутствии оснований для госпитализации в силу хорошего состояния (как в описанном Акоповым случае). Во-вторых, наукой доказано, что для маленького ребенка пребывание в больнице - психическая травма, влияющая на дальнейшее формирование его личности. В таком случае

“провинившийся” врач выбирал между объективно маловероятным утяжелением клиники в прогнозе, требующим наблюдения, и стопроцентным психологическим вредом развивающейся личности, который скорее всего окажется напрасным. Риск врача был обоснованным, а приговор - несправедливым.

Урология и право - вместе или порознь?

Безусловно, цели и желаемые модели функционирования предусматривают для каждой из медицинских и немедицинских дисциплин строго очерченную нишу развития, в которой соответствующее направление и покоится. Физика должна заниматься термоядерным синтезом, урология - мочекаменной болезнью и нефроптозом, побочные вопросы ценностного плана должны оставаться философам, юристам и организаторам здравоохранения. Однако как история науки, так и повседневная действительность показывают, что ценностные аспекты научных результатов связаны с основной деятельностью получивших их ученых сильнее и поливалентней, чем того хотелось бы. Не успели физики-ядерщики углубиться в тайны атомного ядра, как на японские города были сброшены атомные бомбы - самый внушительный пример того, как ученые не придали значения ценностным аспектам своих открытий, а “гуманитарии” не сумели в масштабах государства и мирового сообщества повлиять на технологическую развертку исследовательского продукта.

Приведенные в работе примеры повседневной актуальности юридических аспектов в оказании урологической помощи населению позволяют выделить три блока соображений относительно предметной принадлежности некоторых медико-правовых проблем.

1). Развитие науки вообще и медицины в частности происходит экстенсивно, в виде ветвления, узкой специализации. Кроме сужения исследовательского мышления ученых, снижения доказательного качества работ это чревато и элементарным недостатком кадров на всех направлениях научного поиска[27]. Дробление урологии в течение последних лет вызывает тревогу некоторых специалистов, выражающуюся кратко в виде вопроса “а что остается от урологии?”. Вероятно, на самом деле в таком дроблении нет ничего угрожающего, просто урология становится фундаментальной медицинской дисциплиной. Если конкретно-клинические проблемы все больше занимают андрологов, урогинекологов, фтизио- и онкоурологов, а также детских урологов, то вопросы принципиально новых методов и технологий в диагностике, профилактике и лечении болезней мочеполовой системы, ее патофизиологии, глубоких экономических, управленческих и правовых проблем в узкоспециальной деятельности - вот новая грандиозная область урологии будущего.

Только “базовая” дисциплина может оптимизировать исследовательские усилия стыковкой с другими фундаментальными “ответвлениями” медицинского, биологического и точно-научного профиля (биофизика, биохимия, генетика и др.). Урология должна быть равновелика и конгруентна с другими основными областями научного поиска. Как бы эклектичны ни казались попытки сведения урологии и медицинского права к общему знаменателю, конкретные судебные процессы против медицинских работников-урологов не оставляют другого выбора.

2). Весьма действенным средством в защите рядового врача и в формировании Российской системы медицинского права может оказаться уверенная работа профессиональных ассоциаций медицинских специалистов (в частности, Российского общества урологов) по доктринальному толкованию норм права. Чем обоснованней и убедительней парадигмы такого толкования, тем более внимательно будут относиться к ним участники судебных процессов по всей стране. История знает немало примеров того, как концепции толкования норм права настолько удачно вплетались в национальный деловой оборот, что впоследствии ложились в основу законов. Законодательная инициатива Правительства Российской Федерации может возбуждаться по актуальным для врачей и урологов в частности вопросам профессиональными ассоциациями и обществами через коллективные соглашения[41]. Успех как на первом, так и на втором направлении возможен лишь как следствие напряженной, кропотливой работы и активной правоприменительной позиции урологических ассоциаций.

3). Конкретный профиль научной работы по юридическим проблемам урологии можно в общих чертах обрисовать уже сейчас. Четкая и спокойная настороженность как организатора урологических служб, так и уролога (особенно оперирующего) в отношении нежелательных, но возможных судебных процессов против последнего должна стать чертой клинического мышления. Для этого удобны концепции деликтоидов и, в частности, уголовно-конфликтных ситуаций, обозначающих такие моменты клинических решений в частности и урологической помощи в целом, которые резко повышают вероятность юридического преследования врача и его медицинской организации[32]. Это диагностические трудности, экстренные урологические ситуации, технически сложные моменты урологических операций, конверсии в лапароскопической урологии, осложнения, неэффективность лечения и многое другое. В использовании возможностей институтов “крайней необходимости” и “обоснованного риска” уголовного и гражданского права для “прикрытия” всего описанного букета медицинских деликтоидов заинтересованы прежде всего медики[8,21,23,24,33,34]. Занимаясь стандартизацией урологических услуг населению, нужно не только стремиться к определению минимального объема клинического обследования пациента, алгоритмов выбора лечебной тактики и этапности оказания помощи, но и оговориться о последствиях для медработника нарушения стандартов (в том числе и по уважительным причинам)[30]. Успех стандартизации узкоспециализированной медицинской деятельности в России может быть достигнут только после

законодательной регламентации медицинских обязательств. Отработка же эффективного регулирования таковых индивидуальна для каждой медицинской дисциплины, в том числе и для урологии.

Положения настоящего обзора ни в коем случае не противоречат точке зрения, согласно которой многие затронутые проблемы будут полностью или отчасти решены в процессе созревания медицинского права как комплексной отрасли отечественной правовой системы[22,26,28]. Однако, во-первых, никто не знает, насколько затянется этот процесс; во-вторых, в нашей области медицины всегда будут нужны обоюдоквалифицированные специалисты, постулирующие принцип “чтобы ни случилось, уролог всегда нуждается в правовой защите”. Наконец, в-третьих, *медицинское* право само по себе не сводится только к узкому кругу очерченных в работе квазиуголовных проблем. Современный уролог, кроме последних, в повседневной жизни сталкивается с необходимостью дедушкиных общих принципов цивилистики, трудового и других отраслей права к сложным ситуационным частностям своей отрасли. Предвосхищение этих тенденций в значительной степени оптимизирует и удешевит развитие многих ветвей урологической деятельности.

Список литературы:

- 1). Акопов В. И. Медицинское право в вопросах и ответах. “Издательство ПРИОР”. Москва 2000.
- 2). Аксерханов Г. Мы не можем делать вид, что частной медицины нет. //Медицинский курьер. – № 3 – 4. – 1998. – с. 20.
- 3). Александров В. П., Скрябин Г. Н., Кореньков Д. Г., Печерский А. В. Об ошибках в диагностике бактериотоксического шока. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 48 - 49.
- 4). Аляев Ю. Г., Борисов В. В. Наружные свищи после урологических операций. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 146 - 147.
- 5). Аляев Ю. Г., Пальцев Е. М., Григорян В. А. Гнойные осложнения после операций по поводу заболеваний почек. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 150 – 152.
- 6). Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Дьяконов В. П. Гнойные осложнения после операций по поводу опухоли мочевого пузыря, камней мочевого пузыря и гиперплазии простаты. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 153 - 154.
- 7). Бавильский В. Ф., Саетов М. Н., Шестаковский А. И., Плаксин О. Ф. Оперативное лечение осложнений, вызванных интракавернозным введением геля “интерфал”. //Урология – 2002. – №1. – с. 45 – 46.
- 8). Битеев В. Х., Мазин П. В., Пономарев Г. Е. Крайняя необходимость и обоснованный риск в медицинских отношениях. //Уголовное право – 2001. – №3. – с. 22 – 24.
- 9). Быков И. М., Соловьев А. А., Тетьев И. Г. Формализованный показатель факторов риска послеоперационных осложнений в детской урологии. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 52 – 53.
- 10). Варшавский С. В. Гнойно-воспалительные осложнения после урологических операций. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 167 - 168.
- 11). Газимагомедов Г. А., Гамзатов А. Г. Мочевые затеки после оперативных вмешательств на мочеточнике. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 172 - 173.
- 12). Герасименко Н. Закон исключит теневой медицинский бизнес. //Медицинский курьер. – № 3 – 4. – 1998. – с. 26.
- 13). Герасимов А., Степенин М. Обзор адвокатской практики. Адвокатская практика за 30. 03. 96 - 05. 04. 96.// “Коммерсант - Daily”. – 1996. – март – апрель.
- 14). Григорьев Ю. И., Григорьев И. Ю., Истомина Л. Б. Правовые аспекты проведения некоторых видов биомедицинских и клинических экспериментов. //Вестник новых медицинских технологий. – 2001. – Т. 8. – №3. – с. 79 – 81.
- 15). Гориловский Л. М., Зингеренко М. Б., Лахно Д. А. Анализ причин недержания мочи после простатэктомии и трансуретральной резекции простаты. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Ярославль 21 - 24 мая 2001 г). – М. 2001. – с. 266 – 267.
- 16). Довлатян А. А., Морозов Д. В., Аль-Курди И. М. Оперативная тактика при осложненных формах острого гнойного пиелонефрита беременных. //Урология. – 2001. – №2. – с. 10 – 13.
- 17). Жарова М. Н. Феномен агрессии в профессиональной деятельности врача.//Первая международная конференция “Общество – медицина – закон”/Сборник докладов/ (Кисловодский институт экономики и права. Май 1999 года)/Библиотека журнала “Качество медицинской помощи”/. – М. 1999. – с. 15 – 16.
- 18). Жуков С. П. Анализ причин неблагоприятных исходов в лечебной деятельности на территории Ростовской области по материалам судебно-медицинских экспертиз за 1996 – 1998 годы.//Первая международная конференция “Общество – медицина – закон”/Сборник докладов/ (Кисловодский институт экономики и права. Май 1999 года)/Библиотека журнала “Качество медицинской помощи”/. – М. 1999. – с.

16 – 18.

19). Зурабов М. Федеральный закон отвечает потребностям здравоохранения России. //Медицинский курьер. – 1998. – № 3 – 4. – с. 20 – 21.

20). Ивченко О. Ответственность за эвтаназию по уголовному законодательству зарубежных стран (сравнительно-правовой анализ). //Уголовное право. – 2001. – №3. – с. 19 – 21.

21). Истомин А. Ф. Общая часть уголовного права. Москва. Инфа - М., 1998 г.

22). Квернадзе Р. А. Некоторые аспекты становления и развития законодательства в области здравоохранения. //Государство и право. – 2001. – №8. – с. 99 – 104.

23). Келина С. Обстоятельства, исключающие преступность деяния: понятие и виды. //Уголовное право. – 1999. – №3. – с. 3 – 8.

24). Комментарий к уголовному кодексу РФ. /Под ред. А. В. Наумова, Москва, “Юристь”, 1996 г.

25). Красиков А. Н. О совершенствовании уголовно-правовых средств борьбы с “медицинскими” преступлениями.//Первая международная конференция “Общество – медицина – закон”/Сборник докладов/ (Кисловодский институт экономики и права. Май 1999 года)/Библиотека журнала “Качество медицинской помощи”. – М. 1999. – с. 32 – 35.

26). Курило А. Ф., Боркина П. А., Гришина Е. М., Ижевская В. Л. и др. Социологическое исследование, посвященное этико-правовым проблемам биомедицинских технологий. //Проблемы репродукции. – 2001. – №6. – с. 22 – 26.

27). Лем С. Сумма технологий. Издательство “Мир”, Москва 1967.

28). Литовка А. Б., Литовка П. И. Медицинское право – комплексная отрасль национального права России: становление, перспективы развития. //Правоведение. – 2000. – №1. – с. 80 – 83.

29). Лопаткин Н. А., Деревянко И. И., Неферова Л. А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 5 - 30.

30). Лопаткин Н. А., Аполихин О. И., Сивков А. В. К вопросу о разработке стандартов оказания урологической помощи населению. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Ярославль 21 - 24 мая 2001 г). – М. 2001. – с. 295 - 299.

31). Мазин П. В. Битеев В. Х. Правовой статус врача в РФ. //Вятский медицинский вестник. – Киров. 1999. – №2. – с. 3 - 6.

32). Мазин П. В., Андреев В. Г., Битеев В. Х., Егорова А. Г. и др. Некоторые юридические аспекты деятельности центра малоинвазивной хирургии городской больницы “Лепсе” г. Кирова. //Вятский медицинский вестник. – Киров. 2001. – №1. – с. 49 - 55.

33). Мазин П. В., Пономарев Г. Е. Обстоятельства, исключающие преступность деяния: проблемы классификации и развития. //Труды филиала МГЮА в г. Кирове. – Киров. 2001. – №5. – с. 94 - 103.

34). Орешкина Т. Обоснованный риск в системе обстоятельств, исключающих преступность деяния. //Уголовное право. – 1999. – №1. – с. 17 - 24.

35). Паникратов К. Д., Полозов В. В., Стрельников А. И., Сотникова Н. Ю. Состояние иммунитета при развитии ранних послеоперационных осложнений у детей с аномалиями почек и верхних мочевых путей. //Урология. – 2001. – №1. – с. 36 – 40.

36). Перлин Д. В., Уренков С. Б. Применение новых высокотехнологичных методов в профилактике гнойно-септических осложнений при лечении некроза мочеточника после трансплантации почки. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 30 - 33.

37). Петров С. Б., Велиев Е. И. Профилактика инфекционных осложнений при выполнении радикальных позадилоных простатэктомий. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 138 - 140.

38). Пушкарь Д. Ю. Гнойно-воспалительные осложнения после открытых урологических операций. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Киров 20 - 22 июня 2000 г). – М. 2000. – с. 109 – 120.

39). Руководство по урологии. /Под ред. Н. А. Лопаткина. Т. 1. Москва “Медицина”, 1998.

40). Тихомиров А. В. Медицинская услуга. Правовые аспекты. Москва, “Филинь”, 1997.

41). Трудовой Кодекс Российской Федерации (официальный текст). “ЭКМО - пресс”, Москва 2002.

42). Уголовное право РФ. Общая часть. /Под ред. Б. В. Здравомыслова. Москва, “Юристь”, 1999 г.

43). Харченко В. П., Каприн А. Д., Максимов М. В., Костин А. А. Недержание мочи как одно из осложнений высокотемпературной трансуретральной микроволновой термотерапии. //Материалы пленума правления Российского общества урологов (Ярославль 21 - 24 мая 2001 г). – М. 2001. – с. 286 – 287.

44). Шапошников А. В. Ятрогения (терминологический анализ и конструирование понятия). Ростов-на-Дону, издательство АО “Книга”, 1998 г.

45). Шейман. И. Парадоксы российского здравоохранения. //Медицинский курьер. – 1998 – № 3 – 4. – с. 22 – 23.

46). Huffman J. Uteroscopy. Campbell’s urology, seventh edition, V. 3, p. 2755 – 88.

47). Peters C., Kavoussi L. Laparoscopy in children and adults. Campbell’s urology, seventh edition, V. 3, p. 2875 – 912.

- 48). Queneau P., Grandmottet P. Prevention of avoidable iatrogenic effects: the obligation for vigilance (editorial). Presse Med (France). September 5 1998, 27(25) p. 1280 - 2.
- 49). Vaughan E., Blumenfeld J. The adrenals. Campbell's urology, seventh edition, V. 3, p. 2915 – 72.
- 50). Watterson JD., Mahoney JE., Futter NG., Gaffield J. Iatrogenic ureteric injuries: approaches to etiology and management. Can. J. Surg. (Canada). Oct. 1998. 41 (5) p379 - 82.
- 51). Woodard J., Smith E. Prune – Belly syndrome. Campbell's urology, seventh edition, V. 2, p. 1917 – 38.

СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

И.В. Зубков

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В НОРМЕ, ПАТОЛОГИИ И В УСЛОВИЯХ РЕГЕНЕРАЦИИ

(обзор литературы)

Кировская государственная медицинская академия

За последние десятилетия отмечен рост заболеваемости и смертности от хронических заболеваний печени (29), главным образом хронических гепатитов (8, 36). По данным Шулутово во всем мире хроническими гепатитами всех форм страдает 300 млн. человек. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от этих заболеваний среди лиц трудоспособного возраста (2). Социально-экономический ущерб, наносимый хроническими заболеваниями печени, исчисляется сотнями миллиардов долларов, поскольку эти заболевания приводят к стойкой утрате трудоспособности, нередко – инвалидности и смерти больных (13). Несмотря на значительные успехи последних лет, достигнутые в различных областях гепатологии, изучение общих закономерностей развития патологии печени на органном, клеточном и молекулярном уровнях остается весьма актуальным.

Проблема хронических поражений печени является актуальной и в резекционной хирургии печени. Следует учитывать, что объемные поражения печени зачастую сочетаются с фиброзом, который представляет собой вторичный гепатит, отражающий реакцию печеночной ткани на внепеченочное заболевание (12, 20, 33). При этом с целью радикализма приходится выполнять обширные резекции с удалением 50-80% объема органа. В этой связи поиск средств, с одной стороны, облегчающих функциональную нагрузку на культю печени и обеспечивающих адекватность внутриорганных восстановительных процессов в ней, а с другой стороны, способных уменьшить отрицательные последствия оперативного вмешательства и активизировать системы организма, сопряженные в функциональном плане с печенью, является актуальной задачей хирургической гепатологии.

Важнейшим критерием благополучия послеоперационного периода является адекватная репаративная регенерация печени, нарушение которой ведет к развитию печеночно-клеточной недостаточности.

Среди многочисленных проблем гепатологии по-прежнему актуальными остаются механизмы повреждения, хронизации и восстановления органа. Большое практическое значение имеют вопросы диагностики активности патологического процесса и патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

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

Фиброз – одна из наиболее универсальных реакций печени на повреждение, характеризующаяся увеличением содержания коллагеновых волокон. Фиброзный рубец вызывает деформацию органа и является основной причиной нарушения функций у больных с хроническими заболеваниями печени (8). В связи с этим изучение состояния соединительной ткани печени при формировании фиброза и в условиях регенерации органа является важной задачей медицины, имеющей теоретическое и практическое значение.

Тем не менее, сведений о механизмах фиброгенеза в печени недостаточно и пока что отсутствуют удовлетворительные методы патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

В настоящее время не вызывает сомнения, что в соединительной ткани происходит взаимодействие двух противоположных процессов: биосинтеза и катаболизма основных ее компонентов. Направленность развития регулируется преобладанием одного из них. Весь процесс регулируется сложными, до конца еще не познанными механизмами фиброгенеза. В связи с этим определенный практический интерес представляет использование морфофункциональных показателей соединительной ткани для определения направленности и активности патологического процесса при хронических заболеваниях печени.

Открытым остается вопрос о конкретных механизмах резорбции избыточно накопленной соединительной ткани в печени. Безусловно, лучшее их понимание позволит выработать новые способы лечения. Для этого важно знать состав новообразующейся соединительной ткани и ее свойства.

Фиброзные изменения, особенно на ранних стадиях, – процесс обратимый. С целью стимуляции обратного развития явлений фиброза применяются различные лечебные мероприятия. В клинической практике для предотвращения фиброза применяют главным образом глюкокортикостероиды, которые наряду с противовоспалительным действием блокируют синтез коллагена (28, 32). Обсуждается применение с этой целью D-пенициллина (23, 25). На стадии экспериментальных разработок находится применение различных ингибиторов пролилгидроксилазы (26). По данным А.А. Косых (6) хорионический гонадотропин человека способствует резорбции фиброзной ткани. В 2000 году показано, что облучение области печени красным светом в спектральном диапазоне 0,6-0,75 мкм стимулирует резорбцию соединительной ткани

при хроническом токсическом гепатите (1). Доказано положительное влияние перфторана, как кровезаменителя с полифункциональным действием, на резорбцию избыточно разросшейся соединительной ткани печени, при обширных резекциях органа. (4). Некоторые авторы рекомендуют с целью стимуляции репаративных процессов при диффузных заболеваниях печени выполнять резекцию органа (9) .

В связи с этим изучение состояния соединительной ткани печени при формировании фиброза и в условиях регенерации органа является важной задачей медицины, имеющей теоретическое и практическое значение.

Соединительная ткань печени в норме

Нормальная печень содержит сравнительно небольшое количество соединительной ткани, но она играет решающую роль в формировании структуры органа. Соединительная ткань (СТ) печени содержит клеточные элементы и межклеточное вещество. Особенностью последнего является наличие своеобразных волокнистых (фибриллярных) структур - коллагеновых, ретикулиновых и эластических волокон. Пространство между волокнистыми структурами заполнено основным веществом содержащим углеводно-белковые комплексы - протеогликаны и гликопротеины (16). Главный компонент основного вещества - гиалуроновая кислота. К клеточным элементам СТ относятся: фибробласты, клетки Купфера, лейкоциты, Pit - клетки (так называемые ямочные клетки), липоциты (клетки-Ито), тучные клетки (7). В нормальной печени СТ присутствует в капсуле печени, стромах портальных трактов и базальных мембранах в пространстве Диссе, в виде прерывистого слоя под эндотелиальными клетками, а так же вокруг ветвей печеночной вены.

Важным компонентом строма портального тракта является коллаген I и III типов и эластические волокна, при этом в нормальной печени преобладает коллаген I типа (34). Базальные мембраны портальных сосудов, протоковых и нервных структур содержат коллаген IV типа, ламинин, энтактин и перлекан (34). Нормальная печень содержит небольшое количество протеогликанов с преобладанием гепарансульфата.

Внутри синусоидальных пространств коллаген IV типа, тенасцин, ламинин и энтактин формируют прерывистый слой под эндотелиальными клетками (34). Коллаген I и III типов присутствует в пространстве Диссе в виде фибрилл различного диаметра. Пространство Диссе содержит также фибронектин и коллаген V типа (35), которые, вероятно, связывают гепатоциты с окружающей матрицей; ундулин и коллаген VI типа, которые связывают волокна других типов коллагена, и фактор Виллебранда (35). Внутри пространства Диссе также обнаруживаются хондроитин-, дерматан- и гепарансульфат -содержащие протеогликаны.

Основное вещество соединительной ткани, присутствующее в минимальных количествах внутри пространства Диссе, очевидно, способствует сохранению фенестр эндотелиальных клеток, росту гепатоцита и его дифференцировке (34). В нормальной печени основное вещество СТ формирует прерывистый слой и структурно не организовано в истинную базальную мембрану; это вместе с эндотелиальной порозностью клетки, облегчает контакт между циркулирующей плазмой и гепатоцитами.

Соединительная ткань печени при развитии фиброза

Фиброзом называется общее или местное увеличение содержания коллагеновых волокон, которое является наиболее универсальной и стереотипной реакцией печени на воздействие различных повреждающих факторов (7). Определяемое биохимическими методами общее содержание коллагена в фиброзной и цирротически измененной печени увеличено, что коррелирует с гистологически выявляемой степенью фиброза (30). Выделяют три главных пути морфологического развития фиброза. Первый наиболее важный, путь - развитие фиброза вслед за массивным, субмассивным или повторным очаговым некрозом паренхимы печени. При втором пути развития начальным патогенетическим звеном является образование соединительнотканых перегородок - "септ" из портальных трактов. Стимулом для образования СТ являются перипортальные инфильтраты растущие в дольки, и очаговые некрозы клеток. Третий морфогенетический путь характеризуется разрастанием фиброзной ткани вокруг желчных протоков (перихолангиолит) с дальнейшим возникновением трубчатых трабекул, разделяющих дольку (7).

На ранних стадиях фиброза печени происходит увеличение коллагена III типа (22, 35). Коллаген III типа при фиброзе создает матрикс для последующего отложения коллагена I типа (31). В дальнейшем наблюдается преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа. Коллаген I типа составляет приблизительно 60-70 % общего коллагена печени при циррозе печени. В фиброзированной печени коллаген I и III типов присутствует внутри фиброзированных портальных трактов и фиброзных септах. В последних также найдены коллагены IV, V и VI типов (22). В "алкогольной" печени происходит перипортальный фиброз и СТ представлена в основном коллагеном III типа. Особое значение придается отложениям ламинина, благодаря чему происходит так называемая "капилляризация" синусоидов. Базальные мембраны портальных сосудов, протоковых и нервных структур содержат коллаген IV типа, ламинин, энтактин и перлекан. Коллаген V типа, связывает коллагены, клетки и другие матричные компоненты на участках некроза и воспаления (22).

При биохимическом исследовании фиброзированной печени наблюдается увеличение гликозаминогликанов и гидроксипролина (1, 7).

При токсических поражениях печени наблюдаются изменения печеночных синусоидов, характеризуемые как "капилляризация", при этом структура синусоидов приближается к таковой в капиллярах

с непрерывной эндотелиальной выстилкой. Вместе с этим отмечается уменьшение размеров и числа фенестр эндотелиальных клеток, и развитие истинной базальной мембраны внутри пространства Диссе (22). Дефенестрация эндотелиальных клеток предшествует синусоидальному фиброзу, и, возможно, способствует фиброгенезу. Ранние этапы дефенестрации эндотелиальных клеток при удалении гепатотоксина, очевидно, обратимы. При капилляризации происходит увеличение количества матричных белков, в том числе компонентов базальной мембраны: коллагена IV типа, фибронектина и ламинина. Капилляризация синусоидов прекращает нормальный обмен между плазмой и гепатоцитами, и, следовательно, является главной причиной приводящей к ухудшению функции печени при выраженном фиброзе печени или циррозе.

Репаративная регенерация печени

Глобальной проблемой хирургии печени является - проблема репаративной регенерации данного органа. Д.С. Саркисов определяет регенерацию как процесс обновления структурных элементов органа и восстановление их количества после повреждения, направленный на сохранение необходимого уровня функциональной активности (14).

Хирургу крайне важно знать о патофизиологических сдвигах в организме, наступающих после больших и предельно больших резекций печени (3).

Поскольку печень относится к медленно обновляющимся органам (21), и это затрудняет изучение механизмов регуляции восстановительных процессов в ней, исследования проводятся на моделях (кролики, крысы, мыши) индуцированного восстановительного роста печени, чаще всего после частичной гепатэктомии (ЧГЭ). В этой модели за счет уменьшения массы органа повышается функциональная активность оставшихся клеток, увеличиваются протеолитические процессы в них, наступает активация генетического аппарата который, как известно, составляет основу физиологической регенерации и рабочей гипертрофии.

Усиленный синтез ДНК в печени, резецированной по Higgins (с удалением 2/3 объема органа), наступает через 24, 48 и 72 часа (27). Количество гепатоцитов, вступивших в митоз, начинает увеличиваться с 18-24 часов и достигает максимума через 32-36 часов после ЧГЭ (11). В период от 36 до 72 часов митотическая активность резко снижается. Вторая выраженная волна митозов наблюдается через 3-4 суток. Через 7 суток после операции пролиферативная активность печени вновь затухает, и приблизительно к 8-10 дню масса органа полностью восстанавливается. В процессах регенерации также участвует соединительная ткань и синусоидальные клетки печени, в первую очередь, клетки Купфера (7).

Что же следует понимать под стимуляцией регенерационной реакции? Д.С. Саркисов считает, что введением стимулирующих веществ в организм мы оказываем влияние, прежде всего на интенсивность синтеза белка и репродукцию субклеточных структур. Таким образом, в настоящее время центральным звеном проблемы стимуляции регенерационных процессов становится изыскание наиболее эффективных путей активации субклеточных, молекулярных реакций. Следует особо подчеркнуть, что в печени компенсация нарушенной функции обеспечивается всем разнообразием форм регенерационной реакции – клеточной и внутриклеточной (компенсаторной гиперплазией ультраструктур и собственно внутриклеточной регенерацией) (17).

При поражении печени оказываются поврежденными не только паренхиматозные, но и мезенхимальные (купферовы) клетки, а также соединительнотканый матрикс, внутripеченочная иннервация и межклеточные взаимодействия. Тотальное поражение всех структурных элементов печени приводит к десинергизации и десинхронизации взаимодействий клеточных ансамблей и затяжному течению восстановительного процесса (10).

При физиологических состояниях между паренхимой и стромой устанавливается динамическое равновесие. Каждая клетка печени вносит вклад в образование различных компонентов внеклеточного матрикса. Это осуществляется или посредством синтеза белков (или гликозаминогликанов), или посредством секреции цитокинов, гормонов или каких-либо метаболитов, которые могут воздействовать на характер и интенсивность продукции компонентов матрикса другими клетками, а также путем секреции ферментов, которые способны воздействовать на матрикс. При патологических состояниях равновесие между паренхимой и стромой нарушается в пользу последней, что приводит к накоплению компонентов экстрацеллюлярного матрикса (33).

Достаточно тщательному анализу подверглась проблема взаимодействия стромальных и паренхиматозных элементов в печени на примере регенерирующего органа. К настоящему времени накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о том, что интенсивно идущая регенерация паренхиматозных элементов может оказывать влияние на состояние соединительной ткани, тормозя ее разрастание и даже вызывая ее обратное развитие – резорбцию (19). В работах Б.П. Солопаева (18, 19) и Д.С. Саркисова (15) была выдвинута теория корреляции взаимоотношений между интенсивностью пролиферативных процессов паренхиматозных элементов и состоянием соединительной ткани. Этот взгляд поддерживается и другими исследователями (5, 7). Еще в 1936г. G.R. Cameron с соавт. обнаружили резкое уменьшение количества соединительной ткани при репаративной регенерации печени с экспериментальным циррозом, вызванным введением четыреххлористого углерода (24).

По-видимому, соединительная ткань может оказывать тормозящее влияние на течение регенерации паренхиматозных элементов, вплоть до полного подавления регенерации, в то же время интенсивная регенерация паренхиматозных элементов может влиять на состояние соединительной ткани, вызывая в некоторых случаях не только задержку роста соединительной ткани, но и ее резорбцию (19).

Таким образом, соединительная ткань печени не является инертной тканью, а играет множество функций, важнейшая из которых – влияние на регенерацию печени в целом.

Список используемой литературы:

Арасланов С.А. Влияние оптического излучения с длиной волны 0,6 – 0,75 мкм на соединительную ткань нормальной и патологически измененной печени в условиях регенерации: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 160 с.

Войнова Л.В. Статистический анализ заболеваний печени // Архив патологии. – 1999. – Т.61, №4. – С.45-47

Журавлев В.А. Большие и предельно большие резекции печени. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1986. – 214 с.

И.В.Зубков Влияние перфторана на состояние соединительной ткани патологически измененной печени крыс после частичной гепатэктомии // Перфторированные углеводы в биологии и медицине: СПб. – Пушкино, 2001. – с. 62-63.

Касавина Б.С., Лирцман В.М., Музыкант Л.И. О роли гиалуроновой кислоты в процессе регенерации тканей // Тр. Центр. ин-та травматол. и ортопедии.-М., 1960. – С.458.

Косых А.А. Влияние хориогонина на соединительную ткань патологически измененной печени крыс // Нижегородский мед. журнал. – 1996. - №2. – С.13-17.

Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 475 с.

Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М.: Медицина. – 1987. – 272с.

Лукоянова Г.М., Дикушин А.Н, Цирдава Г.Ю. и др. Хирургическое лечение циррозов печени у детей // Нижегородский мед. журн. – 1997. - № 1. – С. 35-39.

Маянский Д.Н. Роль стромы печени в патогенезе гепатитов // Вестн. АМН СССР. – 1988. - № 5. – С. 81-88.

Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. – Новосибирск : Наука, 1987. – 197 с.

Подымова С.Д. Болезни печени. Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1993. – 543с.

Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени.– СПб, 2000 – 190с.

Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. – М.: Медицина, 1970. – 281 с.

Саркисов Д.С. Формы регенераторной реакции и обратимость склеротических изменений внутренних органов // Сб. трудов ин-та хирургии им. Вишневского. – 1962. – Т.1. – С.188-198.

Мартусевич А. К., к. м. н. Колеватых Е. П., Кошкин А. Н., Литвинова М. А.

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кировская государственная медицинская академия

В настоящее время широко распространена точка зрения, в соответствии с которой *Helicobacter pylori* (Нр) является этиологическим агентом 95% дуоденальных язв, 70-80% язв желудка и, возможно 60-70% случаев рака желудка. Несмотря на то, что проблема соотношения Нр и язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны волнует умы исследователей на протяжении двадцати лет, многие вопросы остаются нерешенными. Основополагающий тезис о значимости Нр в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по-прежнему дискуссионен и пока не завершен спор о принадлежности Нр к комменсалам или патогенам. Существуют как радикальные, диаметрально противоположные мнения [1, 2], так и либеральные централистские [13, 14, 15]. В данных работах высказываются точки зрения, которые можно сформулировать в следующие концепции: "Есть Нр - есть язва" [1, 2], "язва и Нр достаточно независимы друг от друга" [4] и "между язвой и Нр существует корреляция, но она отнюдь не полная" [7].

В настоящее время существуют 3 основных группы методологических подходов в диагностике Нр [12]. По С. Г. Семиной с соавт. к первой группе относятся методы непосредственного определения Нр (гистоморфологические, бактериологические и генетические). Вторая группа включает косвенные методы (индикация и количественный анализ естественных метаболитов бактерии) и серологические пробы

(иммуноферментный анализ и другие реакции определения специфических антител). К третьей группе исследований относят инструментальную диагностику (эндоскопия, ультразвуковое сканирование полых органов желудочно-кишечного тракта). Из них на практике широко распространены анализ биоптатов [3, 5, 10] и уреазные и каталазные тесты, направленные на обнаружение Нр по продуктам его метаболизма [5, 9].

Однако необходимо выделить определенные недостатки названных методов. Так, большинство методов сопряжено с возможностью заражения пациента вирусами СПИДа, гепатита и т. д. (например, эндоскопический), различных механических травм, ассоциированных с введением зондов [3, 5, 7, 11]. Другие методы (дыхательный уреазный тест) требуют применения специализированного оборудования, не всегда присутствующего в клиниках и стационарах [5, 6, 7].

Известные методики имеют преимущества и недостатки [6]. Путь определения эрадикации Нр некоторые авторы видят в комплексном применении разработанных тестов [12]. Однако это в значительной мере осложняет непосредственное проведение анализа, но повышает вероятность правильного диагностирования Нр-ассоциированного заболевания. Возникает острая необходимость разработки и внедрения в клиническую и диагностическую практику менее инвазивных, быстрых и сравнительно недорогих методик, способных определять наличие обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки Нр. Это представляется возможным произвести по косвенным признакам, т. е. по метаболическим взаимодействиям Нр и макроорганизма [15]. Наиболее четкие представления о таких метаболических сдвигах в организме человека можно получить при исследовании состава различных биологических жидкостей и сред. С этой целью целесообразно использовать свободные выделения (слюну, мочу и кал). С точки зрения экспрессности лучше использовать в качестве субстрата слюну.

Саливадиагностика - в достаточной степени самостоятельная отрасль клинической лабораторной диагностики, - которая выделяется среди других методик вследствие своей неинвазивности и многообразия подходов к анализу данной биожидкости. Так, в числе их можно назвать анализ ионно-электролитного состава, органических компонентов, в том числе сиаловых кислот, ферментов [7, 11, 12], тизокристаллоскопический анализ [8].

По данным [6, 7, 12], уровень органических (сиаловых кислот, [7]; простагландина E₂, арахидоновой кислоты [11]) и неорганических (ионов) компонентов слюны в значительной степени коррелирует ($r > 0,75$) с присутствием и степенью обсемененности слизистой гастродуоденальной зоны Нр. Поэтому предоставляется возможность использовать полученные данные как основание для разработки нового качественно-количественного тест-критерия степени обсемененности Нр названных биотопов.

Важен также аспект иммунологической диагностики хеликобактериоза. Причем должно учитываться не только традиционное определение антител в сыворотке крови потенциально страдающих Нр-ассоциированными заболеваниями, но и выявление секреторных иммуноглобулинов в других биологических жидкостях, что подтверждается соответствующими клиническими данными [7, 12]. Это свидетельствует в пользу значительно более широкого включения иммунологических подходов к диагностике патологий, предположительно взаимосвязанных с Нр.

Таким образом, в диагностике хеликобактериоза существуют проблемы, причем решение их можно осуществить с помощью медицины, биологии, химии, физиологии. Только интеграция клинического опыта с биохимическими, биофизическими и иммунологическими методами способна разработать и внедрить неинвазивные и экспрессные пути выявления заболеваний гастродуоденальной зоны.

Список литературы:

1. Аруин Л. И. Инфекция *Helicobacter pylori* канцерогенна для человека // Архив патологии. - 1997. - Т. 59, № 3. - С. 74-78.
2. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori*: начало второго десятилетия // Архив патологии. - 1995. - Т. 57, № 3. - С. 77.
3. Аруин Л. И., Исаков В. А. Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и активности хронического гастрита // Архив патологии. - 1995. - Т. 57, №3. - С. 75-76.
4. Блинков И. А. Проблема *Helicobacter pylori*: миф и реальность // Клини. мед. - 1999. - Т. 78, № 12. - С. 71-74.
5. Варталова Н. О., Арзумян В. Г., Баснакьян Н. А. с соавт. Метод количественного определения уреазной активности биоптатов слизистой оболочки желудка и суспензий клеток *Helicobacter pylori* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - Т. 133, № 2. - С. 234-237.
6. Грацианская А. Н., Татаринов П. А. Инфекция *Helicobacter pylori*: история изучения и современные подходы к диагностике, комплексной терапии // Международный журнал медицинской практики. - 2000. - №7. - С. 19-24.
7. Дербилова А. В., Мельникова А. Н. Статистические методы анализа признаков в медицинской диагностике / Сб. тез. "Актуальные проблемы современной медицины". - Ижевск, 1999. - С. 219-220.
8. Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К. К методике тизокристаллоскопии биожидкостей // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - №10. - С. 3.
9. Корниенко Е. А., Милейко В. Е., Самокиш В. А. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* // Педиатрия. - 1999. - №1. - С. 37-40.

10. Логинов А. С., Решетняк В. И., Дудик Т. В. Диагностические методы выявления различных форм и штаммов *Helicobacter pylori* и оценка степени его эрадикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, № 8. - С. 223-227.
11. Комарова Л. Г., Кокоташвили Л. В., Мочалова И. Р. Значение простагландина E₂, арахидоновой кислоты и цАМФ слюны в патогенезе и диагностике язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Педиатрия. - 1994. - №1. - С. 18-19.
12. Семин С. Г., Щербаков П. Л., Филин В. А. с соавт. Лабораторно-диагностические возможности детекции *Helicobacter pylori* // Педиатрия. - 2000. - №3. - С. 96-98.
13. Филин В. А., Челноков М. М., Супрун О. И. Геликобактериоз и кандидоз - синергизм этиологических факторов заболеваний органов пищеварения // Педиатрия. - 1999. - №3. - С. 97-98.
14. Циммерман Я. С. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori* // Клиническая фармакология и терапия. - 1999. - №2. - С. 37-40.
15. Циммерман Я. С., Зиннатуллин М. Р. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. - 1999. - №2. - С. 52-56.

Е.Н. Погудина

ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ЛЁГКОМ ВАРИАНТЕ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ

Кировская государственная медицинская академия

Введение

В современной литературе достаточно хорошо освещены вопросы диагностики бронхиальной астмы у детей при среднетяжёлом и тяжёлом течении болезни. Лёгкий же вариант бронхиальной астмы у детей во многих случаях своевременно не распознаётся, так как периодически появляющиеся эпизоды затруднённого дыхания и признаки бронхиальной обструкции могут быть проявлением другой патологии органов дыхания. В этой связи заслуживают внимания данные, полученные нами при комплексном обследовании большого контингента детей с лёгким течением атопической бронхиальной астмы, которые могут помочь в диагностике заболевания.

Результаты

Среди наблюдаемых нами больных (77 пациентов в возрасте 5-14 лет) преобладали в два раза мальчики. Длительность заболевания у детей колебалась от 1 до 5 лет. У большинства больных (79, 2%) бронхиальная астма была диагностирована в дошкольном и младшем школьном возрасте.

У большинства наблюдаемых детей с бронхиальной астмой (77,9%) отмечалась наследственная отягощённость в отношении аллергических заболеваний. В раннем возрасте у 57,1% пациентов регистрировались проявления экссудативно-катаральной аномалии конституции. У 92,3% больных была диагностирована патология ЛОР органов (аллергический ринит и риносинусит, аденоидит), у 33,8% - атопический дерматит, у 37,7% - пищевая и у 22,1% больных – лекарственная аллергия. При постановке кожных скарификационных аллергопроб у всех больных бронхиальной астмой обнаруживались признаки сенсибилизации к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. Развитию бронхиальной астмы у наблюдаемых детей могли способствовать следующие факторы: наличие токсикоза во время беременности у матерей (35,1%), признаки ante- и интранатальной гипоксии (35,2%), ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание (41,5%), частые респираторно-вирусные инфекции (84,4%), перенесённая пневмония (36,4%) и обструктивный бронхит (32,2%), плохие жилищно-бытовые условия в ряде семей (15,9%), содержание в квартире животных и птиц – кошка, собака, хомячок, попугай (39,0%), комнатных растений (41,5%), пассивное табакокурение (50,2%).

Обострения заболевания у наблюдаемых пациентов отмечались 6-12 раз в год и проявлялись астматическими приступами лёгкой степени тяжести, возникновение которых могло быть связано с воздействием причинно-значимых аллергенов, респираторно-вирусной инфекцией или резкими запахами. У всех больных приступы отмечались в дневное время суток, но у 15,6% пациентов они могли возникать и ночью. У 40,2% больных констатировалось повторение лёгких приступов астмы в течение одного дня. Возникновению приступа у 19, 5% пациентов предшествовала эмоциональная неустойчивость и повышенная утомляемость, беспокойный сон и пониженный аппетит. У всех больных до начала приступа отмечалась заложенность и зуд в носу, водянистое или слизистое отделяемое из носа, многократное чихание и покашливание, чувство першения в горле, после чего через 15-45 минут развивался приступ астмы.

Во время приступа, продолжительность которого колебалась от 15-20 минут до 1 часа, больные предъявляли жалобы на затруднённое дыхание и нехватку воздуха, кашель. Общее состояние у них оставалось удовлетворительным. Участвия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания не

обнаруживалось, отмечался коробочный оттенок перкуторного звука, выслушивалось умеренное количество рассеянных сухих хрипов на фоне жёсткого дыхания с удлинённым выдохом, небольшое приглушение тонов сердца. У всех больных во время приступа отмечались эпизоды кашля с трудноотделяемой вязкой слизистой мокротой, в которой при микроскопическом исследовании выявлялось большое количество лейкоцитов, эозинофилов, эпителиальных клеток; у 13,0% больных в мокроте обнаруживались кристаллы Шарко-Лейдена и спирали Куршмана. В мазках из носового секрета у всех больных выявлялось большое количество эозинофилов.

В периоде обострения болезни у детей с лёгким течением бронхиальной астмы констатировалось понижение флоуметрических показателей (признаки нарушения бронхиальной проходимости), изменения на рентгенограмме (повышение прозрачности легочных полей и усиление бронхососудистого рисунка), на ЭКГ (тахикардия, отклонение электрической оси сердца вправо и расширение зубца Р), изменения гемограммы (умеренный моноцитоз и выраженная эозинофилия). Изменения показателей иммунологической реактивности у пациентов в периоде обострения заболевания проявлялись признаками относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, повышением уровней сывороточных иммуноглобулинов основных классов (G, A, M) и гипериммуноглобулинемией E, снижением неспецифической антибактериальной резистентности (ФАН, ФИ, НСТ-тест) и противовирусной резистентности (ИФН-альфа), высокими уровнями провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 бета и ФНО-альфа) в сыворотке крови.

В периоде ремиссии заболевания, продолжительность которой составляла 1-2 месяца, пациенты жалоб не предъявляли, клинические проявления болезни у них отсутствовали, изменений при флоуметрическом, рентгенологическом и электрокардиографическом исследованиях не обнаруживалось. Однако у них выявлялась эозинофилия, отмечался высокий уровень сывороточного иммуноглобулина E, снижение показателей ФАН и уровня ИФН-альфа, повышение уровней ИЛ-1бета и ФНО-альфа в сыворотке крови.

Заключение

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что для распознавания бронхиальной астмы при лёгком течении заболевания необходимо осуществлять комплексное обследование ребёнка, включающее тщательное изучение анамнеза, проведение общеклинических, клинико-лабораторных, инструментальных, аллергологических и иммунологических исследований. Использование всего диагностического комплекса при лёгком течении бронхиальной астмы у детей имеет, на наш взгляд, чрезвычайно важное значение, потому что позволяет решить основные вопросы лечебной тактики и плана ведения таких больных, снизить риск развития средне-тяжёлой и тяжёлой форм болезни.

Summary

DIAGNOSTICS OF MILD BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Ye. N. Pogudina

The diagnostic complex is recommended in mild bronchial asthma. It should include a detailed and thorough investigation of anamnesis, clinical checkup, laboratory tests, instrumental evaluation, allergic and immunological studies. The above diagnostic complex enables the physicians to make an early diagnosis, to develop efficient treatment of patients and to lower the risk of progress of the disease to moderate and severe forms.

Н.Н. Политова

КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Кировская государственная медицинская академия

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое прогрессирующее эрозивное заболевание суставов иммуновоспалительной природы является одной из главных проблем ревматологии, частота которого в популяции достигает 1%[1]. Выраженная боль, прогрессирующая деструкция суставов, характерные для РА, ведут к снижению качества жизни, сокращая ее длительность на 3-7 лет, и ранней инвалидности, что и определяет социальную значимость этого заболевания. РА как причина выхода на инвалидность, особенно у лиц среднего и пожилого возраста, превышает аналогичный показатель при сердечно-сосудистых заболеваниях и церебро-васкулярной болезни [5].

Фактически менее, чем у 20% больных наблюдается относительно доброкачественное моноциклическое течение болезни с редкими эпизодами обострений, а у двух третей – заболевание характеризуется медленным, но неуклонным прогрессированием с неполными ремиссиями и частыми обострениями, приводящим к ранней потере трудоспособности. Наконец, у 10% больных наблюдается злокачественное течение заболевания с множественным поражением суставов и тяжелым потенциально смертельным нарушением функции внутренних органов[29]. Смертность при РА особенно увеличивается при раннем развитии функциональной недостаточности суставов, тяжелом течении болезни и присоединении сопутствующих заболеваний сердца и сосудов, инфекционной патологии, осложнений терапии со стороны желудочно-кишечного тракта [5].

В последние годы были достигнуты определенные успехи в лечении РА, что связано с появлением эффективных и относительно безопасных НПВС, ранним назначением активной базисной терапии [5], внедрением интенсивной синхронизированной терапии большими дозами глюкокортикоидов и цитостатиков [1], селективной иммунодепрессией циклоспорином А [8], рациональной комбинацией базисных средств [5], включением в схемы лечения экстракорпоральных методов очищения крови [16], а также теоретическим обоснованием и клиническим применением моноклональных антител [3], иммуноглобулиновых препаратов, ферментов[4].

Однако неудовлетворенность результатами лечения, особенно при длительном наблюдении, окончательно не решенный вопрос о способности базисных средств тормозить рентгенологическое прогрессирование РА, требует постоянного поиска новых и совершенствование существующих методов лечения, а также разработке рациональных подходов к терапии РА [15] .

В настоящее время системная фармакотерапия остается основным направлением в лечении РА. Основные направления фармакотерапии: уменьшение симптомов, предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов, сохранение качества жизни, достижение клинической ремиссии, увеличение продолжительности жизни. Большой арсенал лекарственных препаратов, используемых для лечения этого заболевания, традиционно подразделяют на быстродействующие (противовоспалительные) средства, к которым относят НПВС и глюкокортикоиды и группу базисных, медленно действующих. К категории “базисных препаратов” относятся препараты обладающие способностью за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию иммунитета, суставную деструкцию.[15, 6].

Среди базисных средств цитостатические иммунодепрессанты считаются наиболее эффективными препаратами в терапии тяжелых форм РА [1, 6]. Клиническая эффективность цитостатических иммунодепрессантов в качестве базисной терапии РА в настоящее время не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями как отечественных, так и зарубежных авторов, и в подавляющем большинстве случаев вполне сопоставима или превосходит по результатам лечения другие базисные препараты противомаларийные, препараты золота, Д- пеницилламин. Наряду с клиническим эффектом эти препараты оказывают положительное влияние на иммунологические нарушения свойственные РА, т. е. имеют в своей основе патогенетическую направленность [9].

Одним из направлений, позволяющих в какой-то мере улучшить результаты базисной терапии РА, является внедрение в клиническую практику комбинации нескольких базисных средств. Этот терапевтический прием рекомендуется применять у больных тяжелым, рефрактерным РА при отсутствии эффекта от монотерапии базисными препаратами. При этом предполагается получение клинического эффекта через суммацию (при назначении препаратов одной группы) или сочетание различных механизмов действия препаратов, назначаемых в средних (или минимальных) дозах, без увеличения частоты побочных эффектов [15]. Положительные результаты по клиническому применению комбинированной терапии препаратами золота и антималярийных препаратов при РА, опубликованные в начале 60-х годов, послужили основой для апробации разнообразных комбинаций базисных средств, в которые часто включают и цитостатики. В 80-х годах были проведены экспериментальные работы (Р.Пташекас, Д.Вайткене и соавт.1981г.), в которых, на модели экспериментального артрита кроликов, была изучена динамика морфологических признаков синовита при комбинированной терапии. Комбинированная терапия Д-пеницилламином (15 мг/ кг), азатиоприном (10 мг/кг) и циклофосфаном (10 мг/кг) приводила к значительному торможению пролиферации кроющих клеток синовию обратному развитию воспалительной инфильтрации и уменьшению количества лейкоцитарных элементов. Эта морфологическая динамика была достоверно выражена по сравнению с изолированным назначением изучаемых препаратов [24].

Теоретическое обоснование комбинированной терапии заключается в том, что во-первых препараты участвуют в различных патогенетических механизмах в иммунопатогенезе РА, во-вторых уже есть положительный опыт комбинированной терапии в онкологии, в-третьих различия в механизмах действия и фармакодинамических характеристиках противоревматических препаратов, позволяет ожидать аддитивного или синергического эффекта при их комбинации. Комбинированное применение базисных препаратов дает возможность использования более низких доз каждого из препаратов, что снижает риск побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет снизить риск резистентности к одному из препаратов.[15].

Основные принципы комбинированной терапии можно свести к следующим: каждый препарат должен быть эффективен в качестве монотерапии, препараты должны иметь разные механизмы действия, препараты не должны иметь одинаковых побочных эффектов.[5].

Среди современных базисных средств в терапии РА препаратом “выбора” является метотрексат (МТ). Первое сообщение об использовании МТ в ревматологии появилось более 40 лет назад [5], а особенности клеточного метаболизма детально изучены в начале 60-х годов. Механизм действия метотрексата реализуется через фолатзависимые механизмы, и связан с блокадой ферментов, участвующих в обмене фолиевой кислоты. И, несмотря на то, что МТ в настоящее время является эталоном индукции ремиссии, общая оценка его эффективности не превышает 15% [9,4]. Несмотря на то, что побочные эффекты отмечаются у большинства (до 90%) больных, получающих низкие дозы МТ, в целом соотношение эффективность/токсичность МТ существенно лучше, чем других базисных средств. Фактически частота токсических реакций на фоне лечения МТ приближается к таковой и, даже порой ниже, чем при приеме некоторых НПВП [6]. Оценка влияния метотрексата на темпы рентгенологического прогрессирования при РА до сих пор окончательно не определена. Мета-анализ опубликованных результатов не позволил четко установить преимущества МТ перед другими базисными препаратами в отношении влияния на прогрессирование эрозивного процесса, выявляемое при рентгенологическом исследовании. [35]. Однако есть результаты, охватывающие несколько контролируемых исследований, что длительный прием метотрексата (до 90 мес.) замедляет темпы рентгенологического прогрессирования у больных РА на фоне развития клинической ремиссии [25].

В настоящее время МТ занимает центральное место и в комбинированной базисной терапии РА. Второй базисный препарат при этом чаще присоединяется к метотрексату, не обнаружившему достаточного лечебного эффекта. Поскольку при этом возникают обоснованные опасения по поводу суммирования побочных эффектов, комбинируемые препараты назначаются в уменьшенных дозах. Сочетанное применение базисных средств в зависимости от конкретных условий может осуществляться по-разному: в одних случаях терапия начинается с одновременного назначения двух препаратов, в других - второй препарат присоединяется к уже используемому, но оказавшемуся недостаточно эффективным базисному средству. В некоторых работах комбинированная базисная терапия проводилась с заранее запланированной целью добиться более быстрого и выраженного улучшения с тем, чтобы после этого отменить один из использованных препаратов [15].

К настоящему времени проведено клиническое изучение ряда различных комбинаций базисных препаратов в терапии РА. Некоторые из таких комбинаций, вопреки ожиданиям, оказались полностью неэффективными.

Прежде всего это относится к сочетанному назначению Д-пенициллина с хинолиновыми препаратами. Одновременное применение как Д-пенициллина и хлорохина, так и Д-пенициллина и плаквенила [15] не имело никаких преимуществ перед изолированным назначением каждого из этих препаратов и в то же время привело к нарастанию побочных эффектов.

Комбинированное назначение таких эффективных препаратов, как МТ и азатиоприн, также оказалось неоправданным [36]. Соответствующее двойное слепое исследование, проведенное у 209 больных РА, обнаружило, что данная комбинация по своей терапевтической эффективности не превосходила МТ, а по токсичности была несколько выше. Кроме того, имеется сообщение о развитии острой лихорадочной реакции у 4 из 43 больных РА, получавших комбинированное назначение МТ и азатиоприна, причем у двух из них данная реакция развилась вновь после возобновления терапии. По-видимому этот феномен имеет аллергическую природу.

В двух крупных двойных слепых сравнительных исследованиях эффективности МТ, сульфосалазина и их комбинации у больных ранним РА [22] эта комбинация не продемонстрировала каких-либо достоверных преимуществ. Еще в одном длительном (56-недельном) двойном слепом исследовании [15] сопоставлялось применение сульфосалазина и комбинации сульфосалазина, МТ и преднизолона, который назначался в дозе 60 мг в день с последующей отменой в течение 28 недель. После отмены преднизолона клинические различия между обеими группами стали незначительны. Однако, радиологические признаки прогрессирования болезни при комбинированном лечении были выражены меньше.

Н.А. Носков в своих работах отмечал отсутствие достоверной разницы в динамике клинических показателей при применении одновременно 2-х цитостатиков - циклофосфана и метотрексата по сравнению с монотерапией метотрексатом [13].

Неоднозначные результаты были получены при комбинировании препаратов золота с другими базисными средствами. Так Scott и соавт. нашли, что присоединение плаквенила к парентеральным препаратам золота приводит к умеренному (на 10%) улучшению результатов. Однако, это относится лишь к динамике суммарного индекса оценки результатов. При сравнении конкретных показателей терапевтического эффекта различия между препаратами золота и их комбинацией с плаквенилом были незначительными. Данная комбинация сопровождалась увеличением побочных эффектов.

Н. Williams и соавт. [37] сравнивали эффективность МТ (7,5 мг/нед.), ауранофина (6мг/сут) и их комбинации у 335 больных РА. Существенных различий по клинической эффективности между сравниваемыми группами не зарегистрировано (улучшение было получено в 33 и 37% случаях), а частота тяжелых побочных действий была выше при комбинированной терапии (21%), по сравнению с группой больных получавших монотерапию препаратами в сочетании с плацебо (15%). По данным R. Rau [30], проводившего открытое испытание МТ и комбинации МТ и парентерально вводимого золота у 271 больного

РА, по эффективности и переносимости сравниваемые группы не различались. Однако, больные, получавшие комбинированное лечение, изначально имели более тяжелые проявления РА.

В то же время, в ряде работ как отечественных, так и зарубежных авторов результаты комбинированного базисного лечения оказались весьма ободряющими.

Я.А. Сигидин и Г.Н. Жуковская [14] сопоставляли эффект препарата золота для приема внутрь ауранофина, метотрексата и их комбинации. Авторы нашли, что указанная комбинация приводит к более раннему развитию клинического улучшения, в последующем эти различия сглаживаются. Переносимость комбинации была по меньшей мере не хуже, чем при монотерапии. При комбинации препарата золота для парентерального применения (кризанол) и МТ результаты лечения не были лучше, чем после монотерапии [14, 15].

Необычно высокий клинический эффект сочетанной терапии двумя цитостатиками (метотрексат и азатиоприн) в сочетании с противомаларийными препаратами у больных с серопозитивным РА был описан McCarty et al. 1995. Авторы отметили клиническое улучшение у 169 из 175 наблюдаемых пациентов, при этом в 43 % отмечена ремиссия болезни, а суточная доза преднизолона у гормонозависимых больных была уменьшена с 9,3 до 5,9 мг [27].

В то же время в другом исследовании, проведенном С. Naagsma и соавт. [22] выявили более высокую эффективность комбинированной терапии МТ (7,5 мг/нед с постепенным увеличением до 15 мг/нед.) и сульфосалазина (2000 мг/день) по сравнению с монотерапией МТ у 40 больных активным РА, резистентных к сульфосалазину при сходной токсичности. Аналогичные данные получены Е. Morand и соавт. [28], продемонстрировавшими отсутствие нарастания частоты побочных эффектов на фоне комбинированной терапии МТ и сульфосалазином и возможность более длительного лечения.

Серия исследований посвящена оценке эффективности комбинированной терапии МТ и антималярийными препаратами. Интерес к этой комбинации возник после исследований J. Fries и соавт. [20], которые обнаружили, что при сочетанном назначении МТ и гидроксихлорохина достоверно снижается частота гепатотоксических побочных эффектов МТ. По мнению авторов это связано с гепатопротективным действием аминокислотных препаратов за счет способности вызывать стабилизацию лизосомальных ферментов. Однако, по данным Seideman и соавт. [31], у больных РА, леченных МТ, прием антималярийных препаратов, вызывает снижение уровня МТ в плазме. Этот эффект связывают со способностью аминокислотных препаратов уменьшать биодоступность МТ. Тем не менее, в контролируемом исследовании, выполненном D. Clegg и соавт. [9], были получены данные об определенных преимуществах комбинированного использования МТ и гидроксихлорохина по сравнению с монотерапией этими препаратами. Было показано, что гидроксихлорохин пролонгирует продолжительность ремиссии после отмены МТ и сокращает частоту и длительность обострений. M. Ferras отмечает, что комбинированная терапия МТ и гидроксихлорохином более эффективна в отношении влияния на суставной счет, силу сжатия кистей и функциональную способность больных.

Г.Д. Иммамендинова, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов оценивали эффективность монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и плаквенилом у 55 больных РА. Комбинированная терапия МТ и плаквенилом продемонстрировала более стабильное влияние на клинические проявления РА, по критериям ACR через 6 мес. улучшение наблюдалось у 48% больных 1 группы и 39% 2 группы. Комбинация МТ и плаквенила способна замедлять темпы рентгенологического прогрессирования через 6-12 мес. непрерывной терапии [5].

Czuka et al. в открытом неконтролируемом исследовании при проведении комбинированной терапии циклофосфаном, азатиоприном и противомаларийными средствами отмечает очень высокую частоту клинического улучшения (96%) у больных РА, при этом на фоне многочисленных нетяжелых побочных действий в течение 6-8 лет было зарегистрировано 3 смертельных случая от злокачественных новообразований. Комбинированная терапия ауранофином, хлорохином и метотрексатом у больных РА в течение 2-х лет показала хорошую клиническую эффективность (87% улучшения) при отсутствии случаев отмен препаратов связанных с токсичностью [29].

В последнее время особый интерес превлекло изучение возможности комбинированной терапии МТ и ЦсА, эффективность которой была продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на модели коллагенового артрита [8, 17]. В недавних исследованиях [21] было установлено, что сочетанный прием МТ и ЦсА приводит к увеличению концентрации МТ в плазме на 26% и снижению концентрации основного метаболита МТ на 80%. При этом какого-либо изменения метаболизма самого ЦсА не наблюдается. Таким образом, в процессе комбинированной терапии МТ и ЦсА наблюдается новый ранее не известный тип синергического действия лекарственных препаратов, который с одной стороны может обуславливать увеличение антиартритических действий МТ, с другой - к снижению побочных реакций.

По данным Tugweel и соавт. у больных с тяжелым РА, у которых на фоне монотерапии МТ отмечается неполное клиническое улучшение, комбинированное лечение МТ в сочетании с ЦсА позволяет добиться статистически достоверного улучшения показателей. Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинированной терапии МТ и ЦсА подтверждена и в других исследованиях.

Открытое контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии лефлюномидом и МТ у больных РА продемонстрировало достаточно высокую эффективность данной комбинации [33].

Полученные результаты комбинированной терапии МТ с антагонистом ИЛ-1 рецептора (Anakinra), подавляющий активность ИЛ-1, позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов [6, 18].

Получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие об эффективности комбинированной терапии МТ в сочетании с препаратом Etanercept (рекомбинантный растворимый ФНО- α рецептор, соединенный с Fc фрагментом Ig G) [34, 7, 23, 26].

Обобщая материалы по комбинированному применению базисных препаратов для лечения РА, следует признать, что, несмотря на нарастающую популярность этого метода, его место в общей системе терапии этого заболевания окончательно еще не определено в связи с недостаточной предсказуемостью лечебного эффекта, реальным риском нарастания лекарственной непереносимости и необходимостью особенно тщательного и регулярного наблюдения за больными в течение длительного времени. Таким образом, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Для расширения возможностей базисной терапии РА в 80-х годах Бененсоном Е.В. и Немцовым Б.Ф. был предложен, апробирован и внедрен в клиническую практику противоопухолевый препарат проспидин. Проспидин применяется в клинической онкологии как активный противоопухолевый препарат при проведении химиотерапии злокачественных опухолей различной локализации. Проспидин обладает иммунодепрессивным действием. Наличие у проспидаина иммунодепрессивных свойств не вызывает снижения общей неспецифической резистентности организма. Установлена самостоятельная противовоспалительная активность проспидаина. Наличие самостоятельного анальгетического, антиэкссудативного и жаропонижающего действия проспидаина, не уступающего по этим параметрам другим цитостатическим средствам, подтверждено экспериментальными работами на модели асептического воспаления. Проспидин оказывает благоприятное влияние на функцию коры надпочечников. Есть данные об успешном применении проспидаина в ревматологии при СКВ [2] и РА [10, 11]. Установлено, что проспидин, применяемый при СКВ, оказывал противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Применение проспидаина при СКВ на фоне снижения дозы кортикостероидов позволяет уменьшить активность СКВ и вызвать ремиссию. Наиболее выражено его влияние на люпус-нефрит, суставной синдром и цитопению. Также установлено нормализующее влияние проспидаина на иммунологические сдвиги, свойственные СКВ. В сравнительном исследовании проспидин превосходит азатиоприн по выраженности и скорости вызываемого положительного клинического эффекта. Есть данные об успешном применении проспидаина у больных с РА, в т.ч. в открытом контролируемом исследовании по сравнению с ЦФ и МТ. Применение проспидаина в режиме малых доз у 114 больных РА в открытом контролируемом исследовании показывает клинический эффект у 80% больных РА на стационарном этапе и у 72% в процессе поддерживающей терапии и способность вызывать ремиссию. По непосредственным результатам лечения проспидин превосходит циклофосфан (частота улучшения 83 и 70% соответственно) за счет более быстрого и выраженного противовоспалительного эффекта, лучшей переносимости и меньшей частоты побочных действий (34 и 45% соответственно) [12].

В сравнительном контролируемом рандомизированном исследовании пульс-терапии проспидином и МТ установлено более раннее наступление клинического эффекта (на 1-2 нед.) в случае применения проспидаина, что проявляется более лучшими результатами лечения на стационарном этапе (улучшение 79 и 48% соответственно), сопоставимыми показателями эффективности к 12 мес. терапии: улучшение-72-80%, ремиссия-12-10%. Отмена МТ в 19,3% связана с побочными действиями и 12,7% в связи с отсутствием эффекта. Отмена проспидаина обусловлена в меньшей мере (4,8%) побочными действиями и чаще вторичной (23,2%) резистентностью к препарату [10].

Сравнительный анализ эффективности пульс-терапии проспидином и циклофосфаном, в открытом контролируемом 12-месячном исследовании, показал сопоставимые общие результаты лечения (клиническое улучшение в 72,3 и 70%, ремиссия 12,7 и 10%) и выявил преимущество проспидаина по меньшей частоте побочных действий и осложнений потребовавших отмены препарата (4,8 и 21,9% соответственно). Лучшая переносимость проспидаина позволяет окончить лечение к 12 мес. наблюдения 75,8% больных по сравнению с 47,6% в случае применения циклофосфана. [11].

Внутрисуставное применение проспидаина оказывает достаточно быстрый и выраженный противовоспалительный эффект на локальные проявления синовита у больных РА, что проявляется положительной динамикой субъективных и объективных показателей суставного синдрома.

Литературные данные указывают на достаточно высокую эффективность проспидаина в качестве монотерапии при лечении РА, а МТ считается “золотым стандартом” фармакотерапии РА.[6]. Нами (Немцов Б.Ф., Симонова О.В., Политова Н.Н.) была предложена новая комбинация двух базисных препаратов в терапии РА-проспидин и метотрексат (положительное решение о выдаче патента на изобретение №2001125695/14(027311) от 29.08.2002.).

Исследование проведено у 60 больных достоверным РА, преимущественно женщины(53), 4-5-го десятилетия жизни со средней длительностью болезни 5,4 года, с полиартритическим суставным синдромом и системными проявлениями (46) в виде похудания, анемии, аллопеции, ревматоидных узлов, лимфоаденопатии, лихорадки, признаков вторичного кожного васкулита, нейропатии, эписклерита, синдрома Шегрена. 48 были серопозитивны по РФ, стероидозависимость выявлена у 17. Больные имели II (51) и III (9)

степени активности, I-III стадии болезни, преимущественно быстро прогрессирующее течение. 48 были серопозитивны по РФ. У 46 больных выявлялись анти-ДНК, подтверждающие системность поражения. Треть больных имели стероидозависимость. Большинство больных получали до начала исследования различные виды терапии, включая базисную. Проспидин назначали после пробной дозы 50мг/сут. Далее, в случае хорошей переносимости, на стационарном этапе больные получали проспидин по 200-300 мг/нед. внутривенно капельно медленно на 200 мл. 5% глюкозы в сочетании с МТ 10мг/нед. В дальнейшем проспидин назначали 100мг/нед. внутримышечно в сочетании с МТ 10мг/нед. Клиническое обследование проводили до лечения, в конце стационарного этапа терапии и через 3, 6, 12 мес. лечения.

Для оценки эффективности терапии использовали общепринятые клинические, лабораторные, и иммунологические показатели активности заболевания. Из инструментальных методов использовались ЭКГ, ЭХОКС, рентгенография грудной клетки и суставов, УЗИ брюшной полости, почек и суставов. Из специальных методов оценивали уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и моче с предварительным осаждением белков методом спектрофотометрии с реактивом Грисса. Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике ACR критериев (20, 50, 90%), влиянию на потребность в ГКС и НПВС, частоте и характеру побочных действий. При анализе поддерживающей терапии ремиссию заболевания оценивали по критериям ARA.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с оценкой различия в динамике при помощи достоверности t по Стьюденту, на основании руководства «Медико-биологическая статистика» Глянц Ф. (пер. с англ.).-М. «Практика» 1998 г. 459 с. Электронная версия для Windows «Biostat-4.03».

В процессе комбинированной терапии проспидина и МТ отмечена положительная динамика клинических показателей, отражающих выраженность суставного синдрома (табл. 1). Произошло достоверное уменьшение боли, суставного индекса и длительности утренней скованности. Из объективных показателей достоверно установлено уменьшение количества воспаленных припухших суставов, уменьшение утренней скованности, а тем же положительная динамика функциональных показателей. При применении комбинированной терапии проспидином и МТ положительная динамика клинических показателей наступала уже на стационарном этапе лечения и сохранялась в более поздние сроки наблюдения (3-6-12 мес.).

Таблица 1. Динамика клинических показателей у больных РА под влиянием комбинированной терапии проспидином и метотрексатом

Показатель	Этапы наблюдения				
	До леч. n=60	1 мес. n=56	3 мес. n=56	6мес. n=53	12 мес. n=52
Суставной индекс (баллы)	21,12±9,8	5,9±2,3***	5,49±1,8***	5,36±3,31***	3,07±0,89***
Боль по ВАШ (мм)	60,2±8,2	30,6±14,4***	23,19±11,4***	20,8±12,3***	15,24±3,05***
Количество воспаленных суставов	14±3,2	2,7±0,03***	1,96±0,07***	1,93±0,08***	0,55±0,031***
Количество болезненных суставов	30,39±12,8	12,5±1,46**	9,41±1,7***	8,5±2,36***	4,93±0,04***
Длительность утренней скованности (мин)	308,1±40,1	59,3±7,6***	38,9±12,8***	22,9±11,9***	14,9±3,2***
Функциональный тест Lee (баллы)	16,1±5,3	7,7±2,9**	7,37±2,86**	7,4±2,03**	6,24±1,6**

Примечание: здесь и в табл. 2 : достоверность различий по отношению к показателям до лечения: *- p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Соответственно положительной динамике клинических показателей под влиянием комбинированной терапии проспидином и МТ происходило снижение лабораторных и иммунологических показателей, отражающих активность болезни: СОЭ, СРБ, уровня ЦИК и титров РФ (табл. 2). Применение проспидина и МТ оказало положительное влияние и на стероидозависимость у больных РА. Удалось уменьшить суточную потребность в стероидах на 10-30% у четверти больных и на 50% еще у трети больных, а у 5 больных, принимавших небольшие дозы стероидов (10-15мг/сут.), их полностью отменить.

Таблица 2. Динамика основных лабораторных показателей у больных РА под влиянием комбинированной терапии проспидином и метотрексатом

Показатель	Этапы наблюдения				
	До леч. n=60	1 мес. n=56	3 мес. n=56	6 мес. n=53	12 мес. n=52
СОЭ (мм/час)	38,6±11,3	25,1±7,2*	22,8±8,54**	18,4±3,1**	15,83±2,6***
СРБ (мг/дл)	35,9±14,1	17±1,3**	12,21±0,43***	9,5±0,59***	8,2±0,72***
Фибриноген (г/л)	5,25±0,98	4,75±0,78*	3,97±0,97**	2,29±0,87**	1,9±0,69***
Глобулины (%) α_1	10,66±1,3	9,88±0,98*	8,64±0,98*	8,99±1,78*	8,95±0,97*
γ	22,46±1,5	15,7±1,92**	10,92±1,85**	9,28±1,88**	8,97±1,74**
РФ (титр)	135,9±18,5	62,9±7,9**	45,8±3,07***	43,9±4,2***	35,9±5,8***
ЦИК, ед. опт. пл.	95,48±5,1	75,5±4,18*	69,68±8,65*	60,1±8,97*	52,36±4,63*

В ходе исследования выявлено достоверное увеличение концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА, по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. При сравнении больных РА с наличием или отсутствием артериальной гипертензии (АГ), было установлено, что у больных РА с АГ показатели стабильных метаболитов оксида азота были достоверно ниже, чем у больных РА без АГ как в сыворотке крови, так и моче. Отмечены достоверно более высокие показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА с экстраартикулярными проявлениями, по сравнению с группой больных РА без экстраартикулярных проявлений. У больных РА серопозитивных по ревматоидному фактору показатели стабильных метаболитов оксида азота были достоверно выше, по сравнению с больными РА серонегативными по ревматоидному фактору. При проведении корреляционного анализа уровня показателей стабильных метаболитов оксида азота и некоторых клинических особенностей болезни отмечена прямая сильная корреляция ($r=0,41$, $p<0,001$) уровня показателей стабильных метаболитов оксида азота с увеличением индекса тяжести болезни, наличием экстраартикулярных проявлений и наличием сопутствующей артериальной гипертензии. И отсутствие связи между уровнем стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи и полом, возрастом и стажем болезни.

При изучении динамики показателей стабильных метаболитов оксида азота в процессе лечения было установлено, что к 3 месяцу лечения наблюдалась тенденция к снижению уровня стабильных метаболитов оксида азота по сравнению с показателями до лечения, а к 6-12 месяцам лечения отмечено достоверное снижение показателей стабильных метаболитов оксида азота.

При оценке общих результатов лечения (табл.3), с использованием критериев ACR выявлено, что клинический эффект проявляется в полной мере на 2-6 неделе терапии, а к 12 месяцам лечения у половины больных отмечено улучшение на 50% согласно ACR критериям. Ремиссия наблюдалась у 12 человек, отсутствие эффекта у 2 человек.

Таблица 3. Динамика ACR - критериев у больных РА под влиянием комбинированной терапии проспидином и метотрексатом

Критерий ACR	3-6 мес. n=56	6-8 мес. n=53	8-10 мес. n=53	10-12 мес. n=52
ACR20%	32	22	21	18
ACR50%	16	26	28	29
ACR70%	4	2	3	3
отсутствие эффекта и отмена препарата	4	3	1	2

Отрицательной динамики рентгенологических изменений у больных, получавших проспидин и МТ за 12 месяцев лечения не отмечено. Переход в более тяжелую стадию (из II в III) с развитием зрелищного процесса в суставах кисти произошел у 1 больного на 9 месяце лечения. В анамнезе у пациента отмечалась резистентность и к другим видам базисной терапии.

Переносимость комбинированной терапии проспидином и МТ в процессе лечения была вполне удовлетворительной. Побочные действия различной степени выраженности возникали у трети больных (34%), однако их характер и тяжесть были различными. Чаще возникали побочные действия со стороны нервной системы (парестезии, повышенная чувствительность к холоду)-5%, преходящие нарушения менструального цикла (5%), умеренное повышение активности печеночных ферментов (5%). Реже возникали преходящая умеренная протеинурия (3%) и невыраженные дизурические явления (3%) без изменений со стороны анализов мочи и мочевого пузыря. Все эти побочные действия были доброкачественными, преходящими и не требовали отмены препаратов. Развитие выраженных церебральных расстройств (5%), проявляющихся сильными головными болями, головокружением, гипотонией, а так же развитие кожного дерматита (1,6%), повышение креатинина (1,6%) и диспепсические расстройства (5%) послужило поводом для отмены препаратов.

Закключение.

До сих пор место комбинированной базисной терапии РА окончательно не определено. Это и послужило поводом для нашего исследования.

Комбинированная терапия проспидином и МТ обладает выраженным клиническим эффектом при РА по данным открытого контролируемого исследования, позволяет подавить активность заболевания на ранних этапах лечения и позволяет замедлить темпы рентгенологического прогрессирования. Комбинированная терапия проспидином и МТ позволяет уменьшить потребность в ГКС и НПВС. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных РА может являться показателем отражающим степень тяжести и наличие экстраартикулярных проявлений, а также дополнительным критерием оценки эффективности проводимой терапии.

Побочные действия комбинированной терапии проспидином и МТ являются не тяжелыми, обратимыми и не требуют в большинстве случаев отмены препаратов.

Список литературы:

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. - М.: Медицина, 1997.-С.257-295.
2. Бененсон Е.В., Миррахимова Э.М. Клиническая эффективность проспидина при системной красной волчанке.// Тер.архив.-1989.-№5-С.21-26.
3. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В. и др. Новые направления антицитокиновой терапии ревматоидного артрита //Клин.ревматология.-1997г.-№3-С.9-16.
4. Мазуров В.И., Лила А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). – СПб., «Мед. Мас. Медиа», 2000 - 96стр.
5. Насонов Е.Л. Метотрексат. // Противовоспалительная терапия ревматических болезней. Под ред. Е.Л. Насонова.М. 1996.-С.143-168.
6. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли. РМЖ, 2001, 9, 7-9, 280-284.
7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ, 2002,10, 6, 294-301
8. Насонов Е.Л., Тареева И.Е. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии и нефрологии//Тер.архив.-1997.-№8-с62-64.
9. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: терапевтические проблемы.//Врач.-1999.-№5-С.5-9.
10. Немцов Б.Ф.,Бененсон Е.В.,Тимина О.В. Сравнительная эффективность пульс-терапии проспидином и метотрексатом при ревматоидном артрите(12 мес. контролируемое исследование).Клин. медицина 1998.№8,стр.25-28.
11. Немцов Б.Ф.,Тимина О.В.,Смирнова Л.А. Пульс-терапия проспидином и циклофосфаном при РА. II Всероссийский съезд ревматологов. Тезисы. Тула.1997. С.136.
12. Немцов Б.Ф., Бененсон Е.В., Бейшенев А.Д., Миррахимова Э.М. Проспидин в терапии ревматоидного артрита. Ревматология, 1990, №3, С.44-48.
13. Носков С.М. Клиническая эффективность комбинированного применения метотрексата и циклофосфана при ревматоидном артрите. //Современные проблемы ревматологии. I съезд ревматологов России. Тезисы. Оренбург.-1983.-С.305-306.
14. Сигидин Я.А., Муравьев Ю.В., Жуковская Г.Н Новые подходы к базисной терапии ревматоидного артрита.//Тер.архив-1990,№5,с.8-12.
15. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. Москва, "АНКО".2001,328с.
16. Соловьев С.К. Экстракорпоральные методы лечения. // Ревматические болезни. Ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчук – М.- 1997.-С.125-127.
17. Brahn E., Peacock D.J., Banquerico M.L. Supresion of collagen induced arthritis by combination of cyclosporin A and methotrexate. Arthritis Rheum.1991; 34: 1282-1288.
18. Bresniman B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. Ann Rheum. Dis.,1999, 58,suppl. 1, 96-98.
19. Ferraccioli G.F., Bartoli E. Xenobiotics or biological response modifiers? Methotrexate remains the anchor drug for rheumatoid arthritis. Clin.Exp.Rheumatol.1998; 16: 662-666.
20. Fries J.F. Effectivness and toxicity considerations in outcome directed therapy in rheumatoid arthritis. J.Rheumatol.1998; 23 (Suppl.44): 102-106.
21. Gonzalez-Gay M., Garcia-Porrúa C., Ibanez D., et al. Long-term followup of patient receving combination therapy with cyclosporin and methotrexate. Arthritis Rheum.1998; 41: 1703-1704.
22. Haagsma C., van Reid P., de Rooij D.J., van der Putte. Combination of sulphosalazine and methotrexate. Versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. Brit. J. Rheumatol.1997;36:1082-1088.
23. Harrimun G., Happer L.K., Schaible T.F. Summary of clinical trails in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF- α treatment.// Ann Rheum. Dis., 1999,v.58(suppl.1), p.61-64.

24. Hazleiman B.L. The comparative incidence of malignant diseases in rheumatoid arthritis exposed to different treatment regimens. // Ann. Rheum. Dis. -1992-V.41-Suppl.1-P.12-17.
25. Kerstens P.J.S.M., Boerbooms A., Jeurissen M.E.C., et al. Methotrexate and azathyoprine in RA: radiologic progression after 4 years. A prospective study. Arthritis Rheum. 1998;41(Suppl.):S727.
26. Maini R., Bracedveld F.C., Kalden J.R., et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of , an anti-TNF- α combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1998; 41: 1552-1563.
27. McCarty D.J., Harman J.G., Grassonovich J.L. et al. Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. // J. Rheumatol. -1995-V.22-№9-P.1636-1645.
28. Morand E.F., Axtens R.S.K., Littejohn G.O. Combination methotrexate and sulphosalazine therapy in patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999;36 (suppl.):S-53.
29. Pincus T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency. Scand. J. Rheumatol. 1994;23 (suppl. 100):21-30.
30. Rau R., Schleusser B., Herbon G., Karger T. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. J. Rheumatol. 1997; 24: 1881-1889.
31. Seidemann P., Albertioni R., Berck O., et al. Chloroquine reduced the bioavailability of methotrexate in patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1999,37:830-833.
32. Van De Putte L.B.A., van Gestel A.M., van Riel P.C. Early treatment of rheumatoid arthritis: rationale, evidence and implications. // Ann Rheum. Dis. -1998.-V.57-P.511-512.
33. Weinblatt M., Kremer J.M., Coblyn J.S., et al. Leflunomid plus methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a pilot study. // Arthritis Rheum. 1997;40(suppl9):S193
34. Weinblatt M., Kremer J.M., Bankhurst A.D., et al. A trial of entanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. // N. Engl. J. Med. 1999; 340: 353-359.
35. Weinblatt M.E., Polisson R., Blotner S.D., et al. The effect of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1998;36:613-619.
36. Wilkens R.F., Urowitz M.B., Stablein D.M., et al. Comparison of azathyoprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35:849-856.
37. Williams H., Word J.R., Reading J.C., et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1992;35:259-269.

Summary

COMBINED THERAPY OF RA. REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA

Politova N.N.

The article offers review of the literature on combined drug therapy of RA.

The efficiency of combination of basic drug therapy with prospidin and methotrexate was investigated in patients with RA. Clinical effect of combined therapy with prospidin and methotrexate has been proved. Evaluation of efficiency of combined therapy according to ACR criteria, frequency of side effects and effect on progress of radiographic alterations of rheumatoid arthritis were investigated.

РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

В №1 за 2003 год по техническим причинам в статье Е. Н. Сизовой, В. И. Циркина, А. А. Костяева, С. А. Дворянского, Т. В. Тумановой, А. Д. Подтетенева "Реакция гладких мышц на действие озона и способность β -адреносенсибилизаторов препятствовать его β -адреноблокирующему эффекту" не напечатаны рисунки. Редакция приводит их с извинениями перед авторским коллективом и читателями журнала.

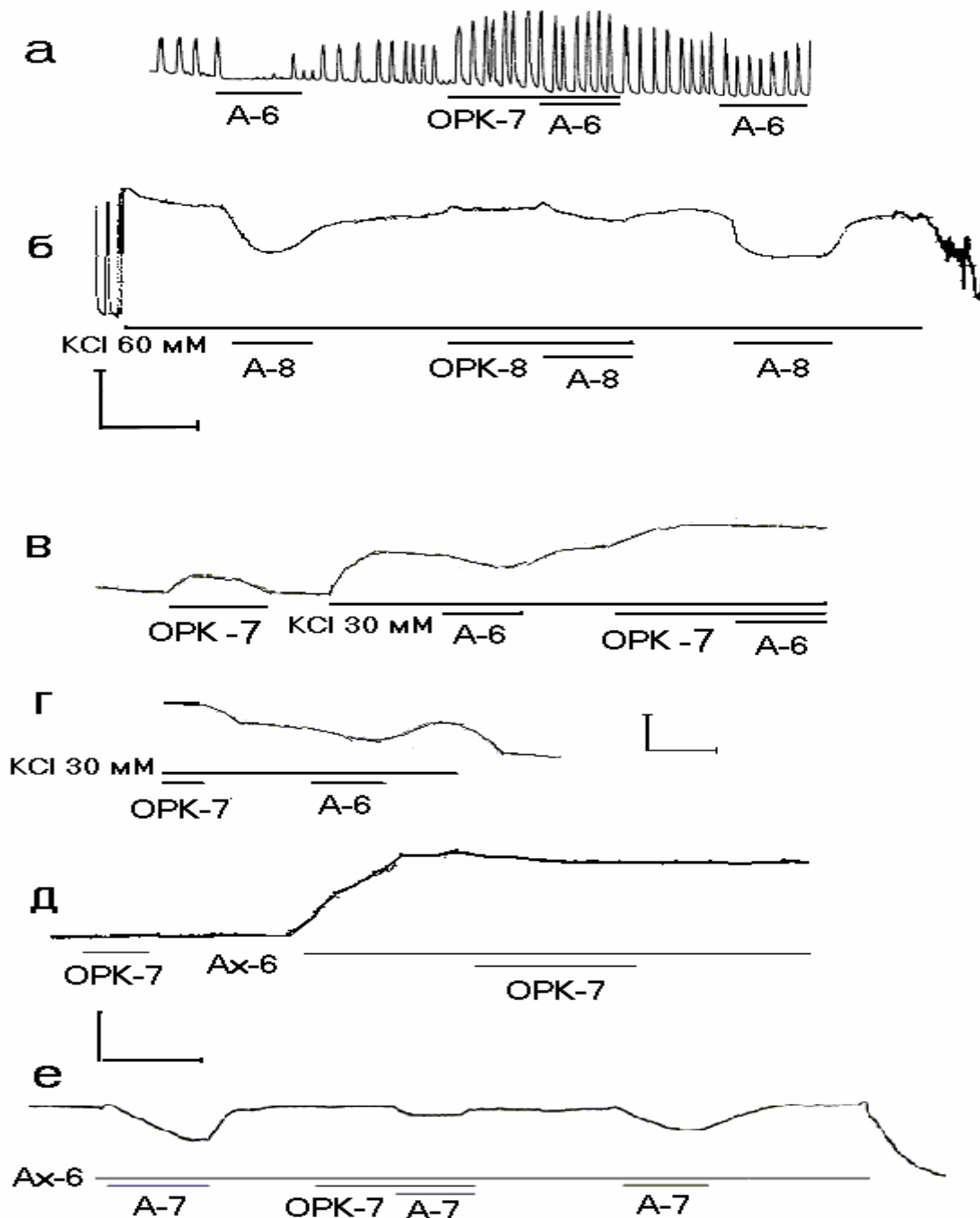
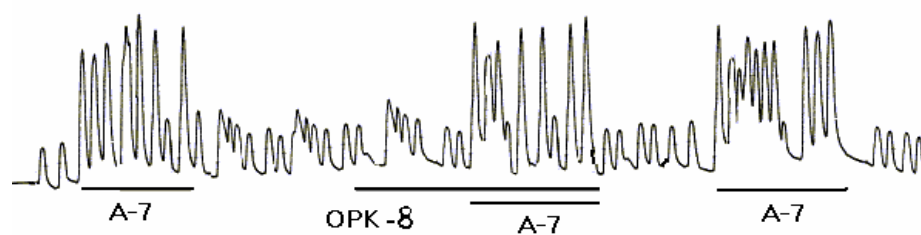


Рис.1. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс (панели а и б), циркулярной полоски коронарной артерии свиньи (начало опыта - панель в, окончание- панель г) и продольной полоски трахеи коровы (начало опыта-панель д, окончание - панель е), демонстрирующие влияние озонированного раствора Кребса на сократительную активность и β -адренореактивность миоцитов.

Горизонтальные линии под механограммами показывают момент воздействия гиперкалиевого раствора Кребса (KCl 30 mM; KCl 60 mM), адреналина (10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл; А-8, А-7, А-6), ацетилхолина (10^{-6} г/мл, Ах-6) и озонированного раствора Кребса (5×10^{-8} , 5×10^{-7} г/мл; ОРК-8, ОРК-7). Калибровка -10 мН, 10 мин.

а



б

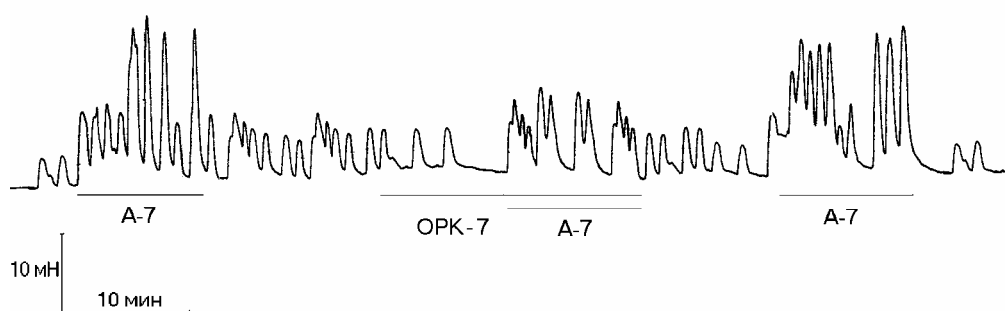
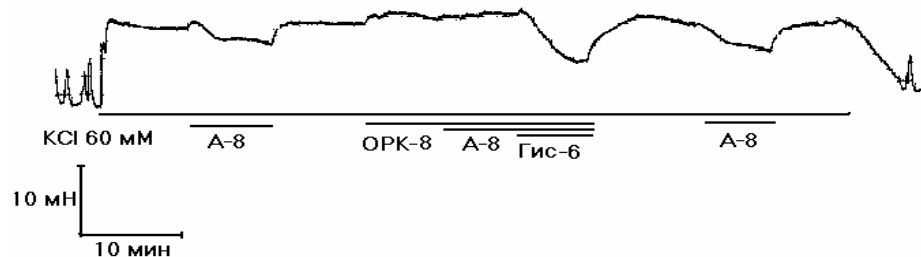


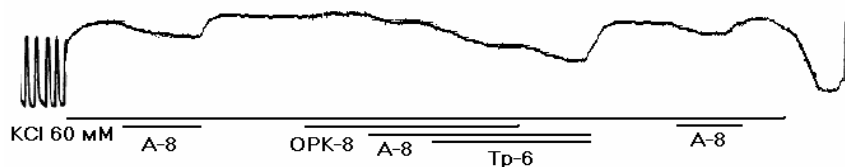
Рис.2. Механограммы полосок миометрия беременных женщин, демонстрирующие отсутствие (панель а) и наличие (панель б) утероингибирующего и α -адреноблокирующего действия озонированного раствора Кребса.

Горизонтальные линии под механограммами показывают момент воздействия адреналина (10^{-8} , 10^{-7} г/мл; А-8, А-7) и озонированного раствора Кребса (5×10^{-8} или 5×10^{-7} г/мл; ОРК-8, ОРК-7). Калибровка -10 мН, 10 мин.

а



б



В

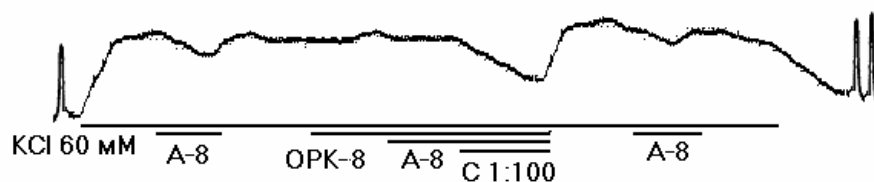


Рис.3. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие на фоне их калиевой контрактуры β -адреноблокирующее влияние озонированного раствора Кребса (панели *а, б* и *в*) и его снижение под влиянием гистидина (3×10^{-6} г/мл, Гис-6; панель *а*), триметазидина (10^{-6} г/мл, Тр-6; панель *б*) и 100-кратной разведенной сыворотки крови (С 1:100, панель *в*).

Горизонтальные линии под механограммами показывают момент воздействия адреналина (10^{-8} г/мл; А-8), озонированного раствора Кребса (5×10^{-8} г/мл; ОРК-8) и веществ, указанных выше. Калибровка -10 мН, 10 мин.

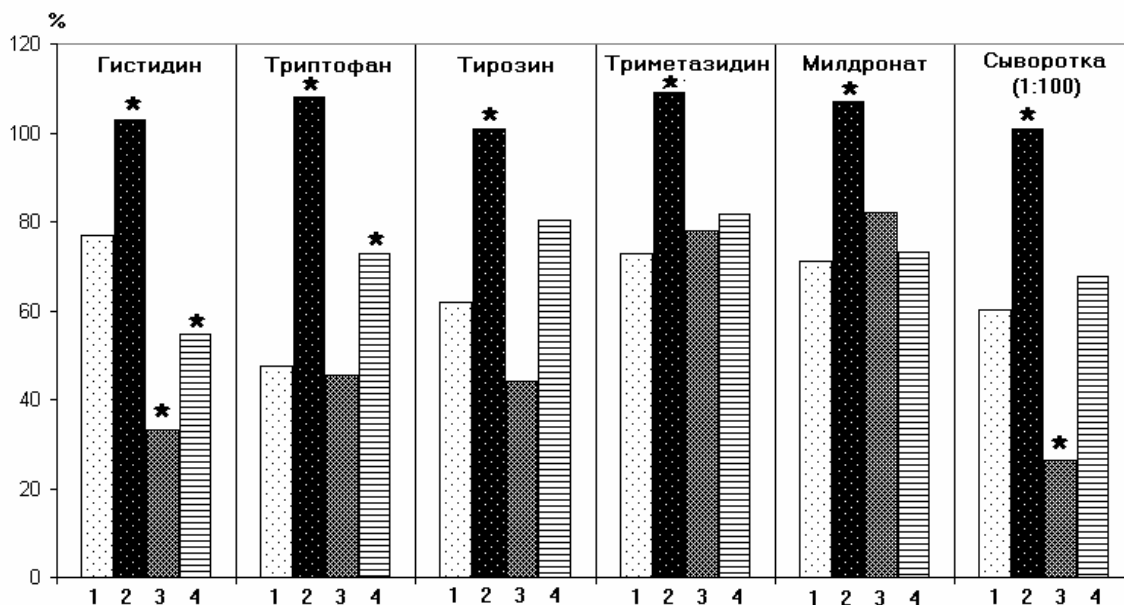


Рис. 4. Величина вызванная гиперкалиевым (60 мМ КCl) раствором Кребса калиевой контрактуры (в процентах к исходному уровню) продольных полосок рога матки небеременных крыс при четырех тестированиях адреналином (10^{-8} г/мл) – 1) до воздействия озонированного (5×10^{-8} г/мл) раствора Кребса, или ОРК, 2) на фоне ОРК, 3) на фоне ОРК совместно с одним из сенситизаторов β -адренорецепторов, 4) после воздействия ОРК и сенситизатора.

* - означает, что различие с 1-м тестированием адреналином достоверно, $p < 0,05$.

Редакция доводит до сведения читателей, что автором рецензии на монографию Н. А. Никитина "Недостаточность швов дуоденальной культи в urgentной хирургии язвенной болезни" является С. А. Касумьян, и приносит свои извинения.

ПРАВИЛА

Оформления рукописей для публикации в журнале "Вятский медицинский вестник"

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

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

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

Мнение редакции и авторов может не совпадать
