

ISSN 1609-1175

# Тихоокеанский медицинский журнал

---

## Pacific medical journal

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году  
Выходит один раз в три месяца

№ 4 (14), 2003



Издательство  
МЕДИЦИНА ДВ

## Главный редактор Ю.В. Каминский

### Редакционная коллегия:

*Ф.Ф. Антоненко (ККЦОМД), Н.Н. Беседнова (НИИ ЭМ СО РАМН), Е.В. Елисеева (отв. секретарь), А.И. Ицкович, Ю.В. Кулаков (зам. главного редактора), П.А. Мотавкин, В.И. Невожай, В.А. Петров, В.А. Невзорова, Л.М. Сомова (отв. секретарь), В.Б. Туркутюков, В.Г. Ушаков (УЗ АПК), В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский, Yamamoto Masaharu (Япония)*

### Редакционный совет:

*А.Ф. Беляев, В.А. Воробьев, А.В. Гордеев, С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, Е.М. Иванов, Г.А. Заяц, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.Н. Лучанинова, В.Я. Мельников, Б.В. Окунь, А.Я. Осин, И.М. Рольщиков, Н.Д. Татаркина, Ю.С. Хотимченко, Г.И. Цывкина, В.В. Шорин, С.В. Юдин, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Zhao Baoshang (КНР)*

---

**Тихоокеанский медицинский журнал**  
*Учредители:*  
Владивостокский государственный  
медицинский университет,  
Департамент здравоохранения  
администрации Приморского края,  
НИИ эпидемиологии  
и микробиологии СО РАМН,  
Краевой клинический центр  
охраны материнства и детства  
*Свидетельство о регистрации*  
*Министерства РФ по делам печати,*  
*телерадиовещания и средств массовых*  
*коммуникаций*  
*ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.*

**Адрес редакции:**  
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2,  
Владивостокский государственный  
медицинский университет  
Тел./факс (4232) 45-17-19  
Редактор  
О.Г. Полушин  
Зав. редакцией О.А. Бобкова  
Тел. (4232) 45-17-06  
Корректор О.Н. Мишина

**Издательство**  
**«МЕДИЦИНА ДВ»**  
690950 г. Владивосток,  
пр-т Острякова, 4; тел. 45-56-49  
Сдано в набор 28.10.2003 г.  
Подписано в печать 02.12.2003 г.  
Печать офсетная. Формат 60×90/8  
Усл. печ. л. 12,25. Заказ № 85.  
Тираж 500 экз.  
Отпечатано в типографии ПСП  
г. Владивосток,  
пр-т «Красного знамени», 59

## Передовые статьи

Калинин А.В., Гельцер Б.И., Данильченко О.А. ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИМОРСКОГО КРАЯ .....	5
---	---

## Обзоры

Кондрашова Н.М., Куколь Л.В. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ .....	7
Матвеева Н.Ю. АПОПТОЗ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ .....	12

## Лекции

Попов А.Ф., Сергиев В.П., Иванис В.А. СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ .....	17
Паничев А.М., Кулаков Ю.В., Гульков А.Н. ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕОЛИТОВ В МЕДИЦИНЕ .....	21

## Оригинальные исследования

Соляник Е.В., Беляева Л.А., Гельцер Б.И. ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПОЗИЦИЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ .....	25
Гуляева С.Е., Афанасьева А.А., Овчинникова А.А. КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ .....	27
Батищев Э.М., Волкова М.В., Гаврилова Е.А., Кривелевич Е.Б. АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПРИМОРСКОГО КРАЯ .....	31
Чимитдоржиев Ж.Ж., Бевзенко А.Ю., Крапивина И.В., Кузьменко К.Г. МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ г. ХАБАРОВСКА .....	33
Каредина В.С., Зенкина В.Г. ДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК «ТИНГОЛ-1» И «ТИНГОЛ-2» НА ЯИЧНИКИ КРЫС .....	35
Бениова С.Н., Гордеев А.В. ИСХОДЫ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ .....	36
Сотниченко Б.А., Салиенко С.В., Маркелова Е.В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА .....	39
Ленкин С.Г. К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАПУЛО-БУГОРКОВЫХ ДЕРМАТОЗОВ ЛИЦА .....	42
Терещенко В.Н., Середина М.П., Бердицкая Л.Ю., Ваутина В.Ю. К ВОПРОСУ О СОВРЕМЕННОМ ТЕЧЕНИИ РАННЕГО ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА И ЕГО ДИАГНОСТИКЕ .....	45
Юцковский А.Д., Сингур Л.Г., Юцковская Я.А., Кулагина Л.М., Черных С.В. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЕНЕРИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПРИМОРЬЕ .....	46
Латышев Н.А., Ступин А.В., Касьянов С.П. ЕСТЕСТВЕННЫЕ УМЕРЕННО РАДИОАКТИВНЫЕ ВОДЫ ПРИМОРЬЯ И ОБМЕН ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ .....	49

Фризин В.В., Куклин В.Т., Поздеев О.К., Федоров Р.В., Глушко Н.И., Валиев В.С., Фризин Д.В. МИКОЗЫ СТОП У БОЛЬНЫХ ИХТИОЗОМ .....	51
Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н., Богова А.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ СРЕДИ ШКОЛЬНИКОВ ВЛАДИВОСТОКА: СТАНДАРТИЗОВАННОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ISAAC .....	53
Сингур О.А., Туркутокова Г.И. МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИНРОСТИМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОНОРЕЕ .....	55
Юцковская Я.А., Маркелова Е.В., Юцковский А.Д. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ .....	57
Овчинникова А.А., Квон Ю.В., Афанасьева Н.Б. ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ БЛЕДНОЙ ТРЕПОНЕМОЙ .....	61
Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Коцюрбий Е.А. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ .....	64
Обыденникова Т.Н., Усов В.В., Горшеев А.Н., Терехов С.М., Якушин С.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГНОЙНО-ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ .....	68
Суханова Г.И., Глушко М.А., Киняйкин М.Ф. КОРРЕКЦИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ТИНРОСТИМОМ-СТ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ .....	70
Новичков Е.В., Вотинцев А.А., Головина Е.С., Федорова Е.Н. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ В ВОЛГО-ВЯТСКОМ РЕГИОНЕ .....	73
Сарванов И.А. НЕКОТОРЫЕ ФОРМЫ ДИСКИНЕЗИИ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ КАК ПРИЧИНА ЖЕЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....	75
Боляев Ю.В., Жила Н.Г. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ .....	77
Организация здравоохранения Яковлев А.А., Туркутоков В.Б., Колпаков С.Л. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ .....	79
Березкин Н.Л., Колесникова В.В. ПРИМОРСКОМУ КРАЕВОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД 15 ЛЕТ .....	81
Наблюдения из практики Тимошенко В.С. ОТДАЛЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРКОМАНИИ .....	83
Кулагина Л.М., Березников А.М., Абсатарова Н.Г. ПУВА-ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УНИВЕРСАЛЬНОЙ АЛОПЕЦИИ .....	85
Рецензии .....	86
Тезисы Конференция-семинар «РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» .....	89

## Editorial

<i>Kalinin A.V., Geltser B.I., Danilchenko O.A.</i> PROBLEMS OF RATIONAL DRUG PROVISION OF PRIMORSKY REGION INHABITANTS .....	5
---	---

## Review

<i>Kondrashova N.M., Kukol L.V.</i> PHARMACOECONOMIC RESEARCHES UNDER INFERIOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS .....	7
<i>Matveeva N.Yu.</i> APOPTOSIS: MORPHOLOGIC FEATURES AND MOLECULAR MECHANISMS .....	12

## Lectures

<i>Popov A.F., Sergiev V.P., Ivanis V.A.</i> PRESENT-DAY TREATMENT OF MALARIA .....	17
<i>Panichev A.M., Kulakov Yu.V., Gulkov A.N.</i> USE OF ZEOLITES IN MEDICINE .....	21

## Original Investigation

<i>Solyanik E.V., Belyaeva L.A., Geltser B.I.</i> APPLICATION OF ORGANIC NITRATES DURING TREATMENT OF CHRONIC CORONARY HEART DISEASE FROM THE POSITION OF PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS .....	25
<i>S.E. Gulyaeva, A.A. Afanasieva, A.A. Ovchinnikova</i> TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN PRIMORSKY REGION .....	27
<i>Batischev E.M., Volkova M.V., Gavrilova E.A., Krivelevich E.B.</i> ANALYSIS OF RATIONALITY OF PHARMACOTHERAPY UNDER THE CONDITIONS OF OUT-PATIENT SERVICE IN PRIMORSKY REGION .....	31
<i>Chimitdorzhiev Zh.Zh., Bevzenko A.Yu., Krapivina I.V., Kuzmenko K.G.</i> MARKETING RESEARCH OF MEDICAL SERVICES IN KHABAROVSK .....	33
<i>Karedina V.S., Zenkina V.G.</i> ACTION OF FOOD ADDITIVES «TINGOL-1» AND «TINGOL-2» UPON OVARIES OF RATS .....	35
<i>Beniova S.N., Gordeetz A.V.</i> OUTCOMES OF PSEUDOTUBERCULOSIS OF CHILDREN ..	36
<i>Sotnichenko B.A., Salienko S.V., Markelova E.V.</i> APPLICATION OF INTERLEUKINE-2 IN ALL-INCLUSIVE TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS .....	39
<i>Lenkin S.G.</i> ON DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PAPULONODULAR DERMATOSIS OF FACE .....	42
<i>Tereschenko V.N., Seredina M.P., Berditskaya L.Yu., Vautina V.Yu.</i> ON THE QUESTION ABOUT CURRENT COURSE OF EARLY CONGENITAL SYPHILIS AND ITS DIAGNOSTICS .....	45
<i>Yutskovsky A.D., Singur L.G., Yutskovskaya Ya.A., Kulagina L.M., Chernykh S.V.</i> CURRENT STATE OF VENEREAL INFECTIONS PROBLEM AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN PRIMORSKY REGION .....	46
<i>Latyshev N.A., Stupin A.V., Kasiyanov S.P.</i> NATURAL MODERATELY RADIOACTIVE WATERS OF PRIMORYE AND POLYUNSATURATED FATTY ACID METABOLISM .....	49
<i>Frizin V.V., Kuklin V.T., Pozdeev O.K., Fedorov R.V., Glushko N.I., Valiev V.S., Frizin D.V.</i> ATHLETE'S FOOT OF PATIENTS SUFFERING FROM ICHTHYOSIS .....	51

<i>Prosekova E.V., Derkach V.V., Shestovskaya T.N., Bogova A.V.</i> PREVALENCE OF SYMPTOMS OF ALLERGIC SKIN DISEASES AMONG PUPILS IN VLADIVOSTOK: STANDARDIZED EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES ISAAC .....	53
<i>Singur O.A., Turkutyukova G.I.</i> TOPICAL ADMINISTRATION OF TINROSTIM UNDER CHRONIC GONORRHEA .....	55
<i>Yutskovskaya Ya.A., Markelova E.V., Yutskovsky A.D.</i> INDICES OF CELL-MEDIATED IMMUNITY AT PATIENTS SUFFERING FROM UROGENITAL UREAPLASMIC INFECTION .....	57
<i>Ovchinnikova A.A., Kwon Yu.V., Afanasieva N.B.</i> NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY OF CHILDREN BORN BY WOMEN INFECTED WITH TREPONEMA PALLIDUM .....	61
<i>Kochetkova E.A., Volkova M.V., Kotsyurby E.A.</i> BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE T ISSUE METABOLISM AND THEIR CLINICAL VALUE UNDER CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNGS DISEASE .....	64
<i>Obydennikova T.N., Usov V.V., Gorsheev A.N., Terekhov S.M., Yakushin S.V.</i> FORECASTING OF SUPPURATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS AT PATIENTS WITH THERMAL INJURY .....	68
<i>Sukhanova G.I., Glushko M.A., Kinyaikin M.F.</i> CORRECTION OF ADAPTIVE RESPONSES BY MEANS OF TINROSTIM-ST AT PATIENTS WITH BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME .....	70
<i>Novichkov E.V., Votintsev A.A., Fedorova E.N., Golovina E.S.</i> FEATURES OF CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF OVARIAN CARCINOMA AT PATIENTS IN VOLGO-VIATSKY REGION .....	73
<i>Sarvanov I.A.</i> CERTAIN FORMS OF DUODENUM DYSKINESIA AS A CAUSE OF BILE HYPERTENSION .....	75
<i>Bolyaev Yu.V., Zhila N.G.</i> SCOLIOSIS SURGERY OF CHILDREN .....	77

## Public Heals Organization

<i>Yakovlev A.A., Turkutyukov V.B., Kolpakov S.L.</i> PRESENT-DAY LINES IN EPIDEMIOLOGY .....	79
<i>Beryozkin N.L., Kolesnikova V.V.</i> PRIMORSKY REGIONAL CENTER FOR PROPHYLAXIS AND FIGHT AGAINST AIDS IS 15 YEARS .....	81

## Practice Observation]

<i>Timoshenko V.S.</i> ONG-TERM MANIFESTATIONS OF NARCOMANIA .....	83
<i>Kulagina L.M., Bereznikov A.M., Absatarova N.G.</i> PUVA-THERAPY DURING UNIVERSAL ALOPECIA TREATMENT .....	85

## Book Reviews .....

## Thesises

Conference-workshop «Rational use of drugs. Demonstrative medicine. Pharmacoeconomic researches in medicine» .....	89
--	----

УДК 615.03+614.27](571.63)

*А.В. Калинин, Б.И. Гельцер, О.А. Данильченко*

## **ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИМОРСКОГО КРАЯ**

Администрация Приморского края,  
Владивостокский государственный медицинский  
университет

*Ключевые слова: лекарственное обеспечение,  
фармацевтический рынок.*

В последние два десятилетия в мире серьезной проблемой в области политики здравоохранения стала растущая стоимость медицинского обслуживания населения. Увеличению общих расходов на здравоохранение способствовали такие факторы, как старение населения, сопровождавшееся повышением уровня хронической заболеваемости и инвалидности, появление новых дорогостоящих видов лечения и медицинских технологий, а также растущее ожидание широких масс населения. Качественное оказание медицинской помощи стало невозможным без применения новых для отечественного здравоохранения технологий — стандартизации медицинских услуг, внедрения формулярной системы, маркетинговых и фармакоэкономических исследований. В условиях ограниченных финансов внедрение ресурсосберегающих технологий оказания лечебной помощи становится задачей номер один [2, 5].

Политика в области лекарственного обеспечения населения — проблема, которая обсуждается на страницах печатных изданий довольно часто. Ее особенностью является то, что на каждом уровне управления — федеральном, региональном или муниципальном — имеются свои подходы, нормативная база, аргументы, используемые авторами и журналистами, отстаивающими преимущество той или иной системы. В этом плане представляет интерес опыт работы департамента здравоохранения одного из наиболее удаленных от федерального центра регионов — Приморского края.

Формирование региональной политики в области лекарственного обеспечения населения дело очень сложное. Оно находится в неразрывной связи с выработкой стратегии развития здравоохранения края в свете реализации «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в стране в 2001-2005 гг. и на период до 2010 г.». Для разработки краевой концепции были объединены усилия не только аппарата департамента здравоохранения, но и большого числа ученых, врачей, организаторов здравоохранения, фармацевтических работников, представителей коммерческих структур, самих определивших приоритетные направления развития Приморского здравоохранения. Были использованы многие нестандартные подходы, как, например, проведение внешней и внутренней эксперти-

зы каждого раздела «Концепции...» и плана ее реализации, и в том числе представителями Дальневосточной медицинской ассоциации.

Одним из первостепенных, стратегически важных направлений деятельности департамента здравоохранения является оптимизация лекарственного обеспечения населения края на основе глубоких фармакоэкономических исследований. Именно научный подход должен лечь в основу принятия управленческих решений по реорганизации системы лекарственного обеспечения [1, 2, 3]. С этой целью фармотдел департамента здравоохранения распоряжением губернатора № 772-р от 19.12.01 г. был реорганизован в комитет фармакоэкономического анализа и лекарственного обеспечения.

Ситуация на фармацевтическом рынке Приморья обострилась в связи с введением с 1.01.2002 г. 10%-ной ставки НДС на все лекарственные средства согласно части второй Налогового кодекса и Федерального закона от 28.12.2001 г. № 179-ФЗ «О внесении изменений и дополнений в статьи 149 и 164 части второй Налогового кодекса Российской Федерации». В результате этого цены на лекарственные средства в регионе возросли на 12-13% (по Сибирскому и Дальневосточному федеральным округам — от 8 до 22%). Это вызвало беспокойство не только администрации Приморского края, но и Правительства Российской Федерации. Наиболее социально незащищенные слои населения от роста цен на лекарства пострадали больше всех. Денег на реализацию федеральных законов «О ветеранах», «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» и других в части льготного обеспечения лекарствами не хватает ни в одном регионе. А с 1 января 2002 г. категории населения, пользующиеся льготами в соответствии с этими законами, стали фактически получать лекарств на 12-13% меньше. Быть сторонним наблюдателем в этой ситуации государство не должно. Возможны два пути решения проблемы: увеличение затрат на реализацию государственных гарантий и более рациональное использование уже имеющихся средств.

В Приморском крае в последние годы на реализацию закона «О ветеранах» в части лекарственного обеспечения количество выделенных средств из краевого бюджета неуклонно увеличивалось. Так, в 2001 г. на эти цели было отпущено 32379,0 тыс. руб., а в 2002 г. запланировано 69876,0 тыс. руб. Сохранились стабильные цифры финансирования закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» из фонда компенсации федерального бюджета (на 2002 г. — 62770,0 тыс. руб.). Вместе с тем следует помнить высказывание Дж. Фрая: «Расходы на медицинскую помощь — это бездонный колодец, поглощающий огромное количество средств». Департамент здравоохранения администрации Приморского края основной упор сделал на изменение сложившейся системы лекарственного обеспечения в сторону ее оптимизации.

Основные этапы деятельности в этом направлении: закупка лекарственных средств на конкурсной основе и поставка их в аптечные учреждения через уполномоченных поставщиков, создание и введение в действие Территориального формулярного списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, новый порядок оформления рецептурных бланков для льготных категорий больных по международным непатентованным наименованиям и распределение наименее затратных лекарств на полный курс лечения, постоянный контроль за целесообразностью и рациональностью назначения лекарственных средств врачами амбулаторно-поликлинического звена, повсеместное введение в учреждениях должности клинического фармаколога. Первые шаги в этом направлении позволили снизить социальную напряженность и, по самым скромным подсчетам, в 2 раза увеличить объем лекарственных средств при прежних затратах.

Вторым важным направлением деятельности комитета является подготовка территориального формуляра лекарственных средств. Работа над ним заканчивается, и в ближайшее время будут осуществляться централизованные закупки медикаментов для стационаров на основе этого формуляра за средства бюджета и фонда обязательного медицинского страхования. Одним из критериев обоснованности включения препарата в территориальный формуляр помимо клинической эффективности является экономическая целесообразность. Использование классических монетарных и немонетарных методов фармакоэкономического анализа позволяет выбрать оптимальные лекарственные средства.

Качественный фармакоэкономический анализ невозможен без хорошей научной и методической проработки вопроса [1, 4, 5]. В Приморском крае сформировалась целая школа исследователей, уделяющих пристальное внимание данной проблеме. Сотрудники Владивостокского государственного медицинского университета и работники клиник подготовили и успешно защитили по проблеме экономики лекарственных средств более десятка кандидатских и несколько докторских диссертаций. Под редакцией проф. Б.И. Гельцера издана первая в России монография «Фармакоэкономические исследования в здравоохранении» [6]. Коллектив энтузиастов объединился и создал Владивостокский филиал межрегионального общественного объединения «Общества фармакоэкономических исследований» и в настоящее время налаживает тесное сотрудничество с другими регионами и столицей.

В начале 2002 г. в Приморском крае создано государственное унитарное предприятие «Приморская краевая аптека», которое будет выполнять функцию в первую очередь государственного аптечного склада. Поставки медикаментов по федеральным целевым программам, оборот наркотиков, сильнодействующих и психотропных веществ, вакцин и сывороток

будет осуществляться через это предприятие. Там же будет храниться постоянно пополняемый запас медикаментов на случай чрезвычайных обстоятельств по линии ГО и ЧС.

С 1998 г. на базе Приморской краевой клинической больницы успешно работает центр клинической фармакологии и фармакотехнической информации, созданный при участии американских коллег. Большую роль сотрудники этого центра сыграли в становлении службы клинической фармакологии в Приморском крае. В настоящее время они являются признанными авторитетами в этой области не только в масштабах края, но и всей России. В январе 2002 г. центр реорганизован в Краевой центр клинической фармакологии, что в значительной мере расширило его функции и полномочия. Широкое развитие этого направления медицины, тесное сотрудничество клинических фармакологов с провизорами и фармацевтами аптечных учреждений, специалистами центра сертификации и контроля качества лекарственных средств позволили внедрить в масштабах края комплекс мер по борьбе с фальсифицированными лекарствами, который должен поставить надежный барьер на пути контрафактной продукции.

#### Литература

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. *Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии: Фармакоэкономический анализ.* — М.: Ньюдиамед, 2000.
2. Белоусов Ю.Е., Ольбинская Л. П., Быков А.В. // *Клин. фармакол. и терапия.* — 1997. — № 6. — С. 83-85.
3. Кобелт Г. // *Фармакоэкономика в России: Первый опыт.* — М., 1998. — С. 3-5.
4. Кобина С.А., Семенов В.Ю. // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* — 1999. — № 1. — С. 39-48.
5. Кобина С.А. // *Фармация.* — 1999. — № 5. — С. 20-23.
6. *Фармакоэкономические исследования в здравоохранении/ Под ред. Б.И. Гельцера.* — Владивосток: Дальнаука, 2002.

Поступила в редакцию 26.10.02.

#### PROBLEMS OF RATIONAL DRUG PROVISION OF PRIMORSKY REGION INHABITANTS

A.V. Kalinin, B.I. Geltser, O.A. Danilchenko  
Administration of Primorsky Region, Vladivostok State Medical University

*Summary* — In this paper the authors present the experience of the activities of the health department of Administration of Primorsky region in order to adequately provide the regional inhabitants with medicaments, as well as emphasize the difficulties to implement national conception of public health development, arising from both legislation imperfection and existing economic circumstances. Pointing out the fact that the qualitative pharmacoeconomic analysis cannot be carried out without in-depth scientific developmental work of the matter, they state that Primorye is famous for its school of researchers, as well as for defended candidates' and doctoral theses, and the treatise on pharmacoeconomy published in Russia for the first time. Furthermore, a special attention is focused upon the establishing public unitary enterprise «Primorsky regional pharmacy» and affiliated society of pharmacoeconomic researches.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 5-6.*

УДК 616.24-002-085.33.003

*Н.М. Кондрашова, Л.В. Куколь*

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет,  
МООО фармакоэкономических исследований,  
Владивостокский филиал

*Ключевые слова: фармакоэкономика, пневмония, антибактериальные препараты.*

Пневмонии – одна из актуальных проблем пульмонологии. По данным А.Г. Чучалина [18], распространенность пневмоний среди взрослого населения составляет 5-8 на 1000 человек. В США ежегодно регистрируется 2-4 млн случаев внебольничной пневмонии (т. е. у 1,5% населения), по поводу которых совершается около 110 млн врачебных визитов в год [23, 28]. Ежегодные затраты, связанные с диагностикой и лечением пневмонии, составляют около 5 млрд долларов США. Около 80% больных получают амбулаторное лечение, стоимость которого приближается к 1 млрд долларов США (10% этих затрат приходится на антибактериальную терапию); в госпитализации ежегодно нуждаются более 600 000 человек [20, 21]. Пневмонии находятся в ряду ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний, занимая шестое место среди причин общей смертности в развитых странах [15, 23, 29]. В России к середине 90-х годов XX века этот показатель достиг 18 на 100 000 населения [18].

В нашей стране экономические исследования в медицине делают первые шаги, в то время как за рубежом они активно проводятся на протяжении десятилетий. Во Франции с 1997 г. ни один новый препарат не допускается к применению без фармакоэкономической оценки. В Австрии включение препарата в перечни лекарственных средств для обеспечения населения без экономического обоснования невозможно. Авторитетная американская организация ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research) проводит регулярные конференции по проблемам фармакоэкономики.

В настоящее время экономические исследования, посвященные лечению инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), в нашей стране немногочисленны. Большинство из них посвящены внебольничной пневмонии, однако встречаются работы, в которых анализируются экономические аспекты терапии острого и хронического бронхитов [3, 4, 7, 10, 16, 27], а также госпитальной пневмонии [8, 23, 29].

Пневмония, как и другие инфекции нижних дыхательных путей, являются основным показанием к назначению антибиотиков. Доля антибактериальных препаратов в структуре всех выписываемых средств состав-

ляет от 3 до 25% [11], а расходы стационаров на антиинфекционные препараты – 50-60% [25, 28]. Антибиотики относятся к наиболее дорогостоящим лекарствам. Затраты на антибактериальные препараты весьма значительны, что определяет актуальность изучения эффективных схем лечения, отличающихся экономической рентабельностью.

По оценкам специалистов, в 20% случаев антибактериальная терапия оказывается безуспешной, что требует замены антибиотика (порой количество заменяемых средств более пяти) [22]. Нерациональное применение антибиотиков приводит к удорожанию лечения за счет его коррекции при неэффективности, как правило, более дорогим препаратом, повторных визитов к врачу, дополнительно назначаемых обследований, увеличения длительности лечения и затрат на выплаты по листкам нетрудоспособности. Нельзя забывать и о лечении побочных эффектов антибиотикотерапии как источнике дополнительных расходов [12, 23].

Следует различать понятия стоимость антибиотика и стоимость антибактериальной терапии. Под стоимостью антибиотика подразумевается его закупочная цена (цены на антибактериальные препараты у организаций по оптовой продаже лекарственных препаратов, в аптеках). Понятие «стоимость антибактериальной терапии» гораздо шире, оно включает в себя несколько позиций:

1. Закупочная стоимость антибиотика.
2. Стоимость введения препарата:
  - а) *специальные медицинские принадлежности: шприцы, иглы, системы для инфузионных растворов, дезинфектанты и др.,*
  - б) *стерилизация,*
  - в) *затраты рабочего времени среднего медицинского персонала,*
  - г) *утилизация шприцев, игл и других расходных материалов.*
3. Стоимость пребывания пациента в стационаре по поводу основного заболевания и его осложнений.
4. Стоимость консультаций специалистов.
5. Стоимость дополнительного лечения при клинической неэффективности.
6. Стоимость дополнительного лечения при возникновении нежелательных реакций.
7. Стоимость лабораторных и диагностических исследований:
  - а) *микробиологические исследования (выделение и идентификация возбудителя, определение чувствительности к антибиотикам),*
  - б) *терапевтический лекарственный мониторинг (при применении ванкомицина, аминогликозидов и т.п.),*
  - в) *клинические и биохимические анализы,*
  - г) *инструментальные методы исследования.*
8. Стоимость лечения пациента в амбулаторных условиях (долечивание).

Одной из точек приложения фармакоэкономического анализа является обоснование экономической целесообразности применения тех или иных групп

антибактериальных препаратов по результатам уже проведенных ранее рандомизированных клинических испытаний. Так, M.P. Fink et al. [23] проанализировано рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование по сравнению результатов лечения госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией ципрофлоксацином и имипенемом/циластатином. Стоимость терапии ципрофлоксацином оказалась более низкой. Отмечена устойчивая тенденция и к лучшим исходам в группе ципрофлоксацина. Факторами, предрасполагающими к положительному исходу, были отсутствие искусственной вентиляции легких, низкие баллы по шкале APACHE, отсутствие инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*. В одном из центров, участвовавших в исследовании, провели анализ частоты клинических неудач и их стоимости. В группе ципрофлоксацина дополнительная антибактериальная терапия потребовалась 21% пациентов, в группе имипенема — 50% пациентов. Общая стоимость дополнительной антибиотикотерапии в группе ципрофлоксацина была в 4 раза ниже, чем в группе имипенема. Сроки госпитализации были ниже в группе ципрофлоксацина. Общая стоимость курса терапии в группе ципрофлоксацина оказалась на 25% ниже, чем в группе имипенема. В данном исследовании ципрофлоксацин был признан лидирующим препаратом.

Важным показателем, который может повлиять на выбор антибиотика, является «стоимость/эффективность». О.И. Карпов и др. [6] предлагают рассчитывать две его разновидности — базовый и интегральный индексы. Значение первого заключается в том, что он позволяет произвести скрининговую оценку экономической эффективности любого антибиотика при данной патологии еще до начала лечения. В его числителе располагают стоимость лекарственного лечения, в знаменателе — процент успешного лечения. Этот индекс позволяет ориентировочно установить наиболее привлекательные по эффективности и стоимости антибиотики. Интегральный же индекс учитывает еще и затраты на проведение курса повторной антибиотикотерапии, ликвидацию побочных эффектов, т.е. все дополнительные затраты на медикаментозное лечение, а также расходы на госпитализацию. Интегральный показатель важен для оценки экономической эффективности антибиотиков в конкретном исследовании. Таким образом, базовый и интегральный показатели по-разному составляют предпочтения в рациональном выборе антимикробной терапии.

Большинство авторов предпочитает более простой и доступный путь фармакоэкономического анализа — исследование-наблюдение (как ретроспективное, так и проспективное) [12, 14, 24].

Экспериментальное проспективное фармакоэкономическое исследование подразумевает активное вмешательство в лечебно-диагностический процесс (внесение изменений и дополнений в обычную традиционную схему лечения). Этот более сложный путь поиска эффективных и экономически выгодных лечебных программ практически не встречается при оценке терапии ИНДП. К.Н. Сазановым и др. в 2000 г. была предпри-

нята попытка определить экономическую эффективность альтернативного метода введения антибиотиков и других препаратов при лечении пневмонии. Предложен новый способ доставки лекарственных препаратов непосредственно в очаг воспаления путем высокочастотной инфузии, что, по мнению авторов, позволяет купировать симптомы пневмонии в течение 3 суток, чем достигается значительная экономия финансовых средств и сокращение срока нетрудоспособности, оптимизируется исход пневмонического процесса. Недостатком данного сообщения является отсутствие перечня затрат и критериев клинической эффективности, включенных в анализ, что затрудняет использование результатов исследования.

Экономические показатели антибактериальной терапии стали привлекать к себе пристальное внимание относительно недавно, что вызвано неуклонным ростом расходов на здравоохранение, его недостаточным финансированием, самостоятельным планированием хозяйственной деятельности лечебными учреждениями, увеличением количества антибиотиков на рынке. Фармакоэкономический анализ рациональной антибиотикотерапии целесообразно проводить с использованием препаратов, произведенных и апробированных в соответствии с международными стандартами. В настоящее время чаще всего при анализе экономической эффективности сравниваются более дешевые антибиотики старого поколения с более дорогостоящими новыми [7, 9, 18, 26, 29]. Практически во всех исследованиях традиционные представления о дешевизне «старых» антибактериальных средств (бензилпенициллин, ампициллин, ко-тримоксазол) не оправдываются даже при самом приблизительном экономическом подсчете. Безусловно, важен анализ и отдаленных последствий лечения, который в работах российских исследователей не встречается. Но подобные исследования, проведенные в других странах, свидетельствуют о том, что новые антибиотики обладают наиболее адекватным соотношением «стоимость/эффективность» и с учетом отдаленных последствий [18, 22].

Более сложный путь фармакоэкономических исследований — анализ решений как способ математического моделирования клинических ситуаций, который состоит в разделении на блоки сложных процессов для последующего анализа каждого блока, с построением так называемого «дерева решений». С целью выполнения экономической оценки производится расчет ожидаемых расходов по каждому блоку [1, 29]. Данный метод фармакоэкономического анализа имеет ряд преимуществ: прогнозирование предполагаемых затрат и последствий с расчетом промежуточных результатов, что особенно важно в условиях недостаточного финансирования здравоохранения. Так, Ю.Н. Поповой и др. [11] на основе анализа 150 историй болезни пациентов с амбулаторной пневмонией было построено «дерево болезни», где оценивались эффективность терапии, вероятные затраты на одного больного с учетом закупочной стоимости стартового препарата, стоимость терапии

второго ряда, стоимость госпитализации и т.д. Авторами проанализирована модель течения внебольничной пневмонии, на основе которой определены препараты с наилучшим показателем «стоимость/эффективность» в условиях бюджетного финансирования. Сравнение используемых в реальной практике препаратов выявило, что с позиции этого показателя более предпочтительна терапия амоксициллином/клавулановой кислотой и макролидами (рокситромицин). Результаты исследования в дальнейшем были использованы в разработке стандартов лечения внебольничной пневмонии и позволили направить высвобожденные средства на закупку антибиотиков для терапии тяжелых инфекций в стационаре.

Более упрощенный, без проведения полного анализа решений подход к прогнозированию расходов на приобретение пероральных противомикробных средств применили М.Б. Богданов и Т.В. Черненко [4]. Присчитывалась экономическая эффективность предполагаемых закупок антибиотиков на основании чувствительности к ним возбудителей внебольничных пневмоний путем создания модели. В ней при определении стоимости лечения учитывали цену стартового препарата и расходы на приобретение второго антибиотика в случае неэффективности первого. Результаты данного исследования ставят под сомнение широко распространенную точку зрения, согласно которой малая эффективность старых антибиотиков компенсируется их низкой стоимостью. Однако подобная попытка использовать данные микробиологического мониторинга для прогнозирования стоимостных характеристик различных режимов антибактериальной терапии, как и любое моделирование, сталкивается с рядом вопросов. Часть из них касается того, насколько полно и адекватно параметры, используемые в модели, позволяют оценить реальные процессы. Во-вторых, какой бы убедительной ни казалась модель, желательно иметь свидетельства ее корректности, полученные в естественных или близких к ним условиях. Другие ограничения моделирования стоимости связаны с возможными вариациями в таких показателях, как суточная доза и длительность назначения антибиотиков, стоимость диагностики и коррекции нежелательных явлений. И только четкое и полное следование методологии анализа решений сводит до минимума подобные вопросы.

При фармакоэкономической оценке схем лечения инфекций нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиты) используются в основном два метода: анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) [5, 12, 22, 24] и анализ минимизации стоимости (cost utility analysis — CUA) [2, 14, 26]. Наиболее часто употребляемым является анализ эффективности затрат. Анализ минимизации стоимости используется, как правило, при сравнении экономической эффективности антибиотиков одной группы. Применив CUA для определения наименьшего стоимостного показателя среди цефалоспоринов 3-го поколения, имеющих по данным многочисленных контролируемых исследований

одинаковую клиническую эффективность, В.П. Яковлев отметил, что цефеперазон в настоящее время имеет наименьший стоимостной показатель [19].

Затраты, используемые в фармакоэкономическом анализе ИНДП, как и при других патологиях, традиционно подразделяются на прямые (медицинские и немедицинские) и косвенные (непрямые). Решение о применении тех или иных типов затрат принимается исследователями в зависимости от ряда факторов. Затраты, связанные с выполнением лечебных программ, могут существенно отличаться в зависимости от региона, категории лечебного учреждения, стоимости предоставляемых услуг.

В различных работах объем учитываемых затрат варьирует — от стоимости только лекарственных препаратов [12] до практически полного учета стоимости всех компонентов — прямых и косвенных, а также нематериальных потерь [25, 29]. Очень важно указывать, какие расходы включены в анализ затратной эффективности, чтобы правильно интерпретировать его результат.

Примером наиболее полного учета затрат на стационарное лечение больных пневмонией, несмотря на небольшую выборку (20 пациентов), может послужить исследование, проведенное А.Л. Раковым и др. [13]. Авторами учитывались не только расходы на диагностику, лечение, в том числе медикаментозное и физиотерапевтическое, но и на лечебное питание, реабилитацию больных, социальные отчисления, амортизационные и накладные расходы, оплата коммунальных услуг, средств связи т.д. С учетом изменения уровня расходов, применяя коэффициент, периодически производили перерасчет стоимости медицинских услуг. Получены любопытные результаты. Основная часть средств при лечении пневмонии в стационарных условиях приходилась на амортизационные расходы (23,9%), оплату труда врачей, среднего и младшего медперсонала (16,5%), накладные и прочие расходы (14,3%). Однако в целом затраты на лечебно-диагностические мероприятия превышали немедицинские расходы. В зависимости от тяжести заболевания затраты увеличивались на 24–75%.

В качестве критериев оценки клинической эффективности терапии ИНДП наиболее часто используются следующие показатели: частота повторных госпитализаций, частота развития осложнений, исчезновение симптомов, смертность; в единичных работах — восстановление трудоспособности, качество жизни, процент эрадикации возбудителя [24, 29].

Высокая частота применения парентеральных антибактериальных препаратов при амбулаторном лечении (до 30%) скорее всего отражает дань традиции эпохи начала антибактериальной терапии, когда было недостаточно эффективных антибиотиков для приема внутрь. В настоящее время при нетяжелых формах пневмонии доказана высокая эффективность пероральных препаратов [16]. Использование парентерального пути введения неоправданно увеличивает стоимость лечения, обуславливает риск возникновения постинъекционных

осложнений, что приводит не только к удорожанию стоимости лечения, но и к дополнительным страданиям пациентов. Доказана экономическая эффективность на фоне высокой клинической эффективности пероральных препаратов при легком течении заболевания [12, 24, 25].

Высокая стоимость антибактериальных средств требует поиска новых, более эффективных подходов к их применению. Одним из них является ступенчатая терапия (step-down therapy, follow-on therapy), основная идея которой заключается в сокращении длительности парентерального введения препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. Фармакоэкономические исследования доказывают, что ступенчатая терапия способна сократить затраты больных и расходы лечебных учреждений [10, 12, 13, 17, 24]. Анализ стоимости лечения внебольничных пневмоний, проведенный Т.А. Турусиной [17], показал, что внутривенное введение препаратов в 6–12 раз дороже их перорального использования. В то же время таблетированные препараты не всегда обеспечивают необходимую эффективность терапии, особенно при тяжелых пневмониях. При ступенчатой терапии пациенты получают внутривенно 30% курсовой дозы антибиотика, что приводит к снижению курсовой стоимости лечения. Например, семидневная ступенчатая терапия ровамицином обеспечивает экономию 79,65 у.е. по сравнению с курсом внутривенного введения этого препарата. Т.А. Турусиной показано преимущество ступенчатой терапии тяжелых пневмоний, что удешевляет лечение в среднем на 60% [17]. Для стационара преимущества ступенчатой терапии определяются рядом факторов:

1. Снижение расходов на введение парентеральных препаратов (расходы на шприцы, системы для инфузионных растворов, рабочее время среднего медицинского персонала и т.д).
2. Снижение затрат на приобретение пероральных антибактериальных препаратов, в связи с их меньшей стоимостью в сравнении с парентеральными. По данным Российского фармацевтического бюллетеня (1997) разница стоимости парентерального и перорального препаратов за разовую дозу составляла от 28% (цефуроксим натрия) до 95% (метронидазол).
3. Сокращение дней пребывания в стационаре, так как оральные антибиотики можно применять в амбулаторных условиях. Стоимость одного дня пребывания в стационаре в США составляет в среднем 752 доллара, в Великобритании — 350 фунтов стерлингов [26]. В России она варьирует от 6000 до 50 000 рублей [18].
4. Низкий риск возникновения нозокомиальных инфекций и постгинекекционных осложнений, а следовательно, и снижение расходов на их лечение. По данным J. Ramires et al. [28], стоимость лечения пациента по поводу катетер-ассоциированной инфекции в среднем составляет около 3700 долларов США.

F. Miller и F. Hancock [26] в сравнительном рандомизированном многоцентровом исследовании изучили клиническую эффективность, безопасность и стоимость терапии цефуроксимом натрия и цефотаксимом у 305 пациентов с инфекциями различной локализации (в основном дыхательных путей). При равной клинической эффективности (82%) и переносимости в каждой группе анализ стоимости (стоимость антибиотика+стоимость его введения) показал преимущество ступенчатой терапии цефуроксимом перед применением цефотаксима. Несмотря на очевидные преимущества ступенчатой терапии, она далеко не всегда применяется на практике в силу ряда причин: отсутствия различных форм введения одного антибиотика, сомнения в их эффективности, сложившихся стереотипов и т.п. По данным R. Quintiliani et al. [27], 75% госпитализированных пациентов с различными инфекциями могли бы быть переведены с парентерального на пероральный путь введения антибактериальных препаратов на 3–4-й день лечения.

В ходе многоцентрового когортного исследования P.P. Gleason et al. [24] сравнивали клинические исходы и затраты на проведение антибактериальной терапии у больных, которых лечили в строгом соответствии с рекомендациями Американского общества пульмонологов или по иной схеме. При этом проводимую терапию классифицировали как соответствующую или не соответствующую данным рекомендациям. В качестве критериев использовали следующие показатели: смертность, частота повторных госпитализаций, частота развития осложнений, исчезновение симптомов, восстановление трудоспособности, качество жизни и затраты на антибактериальную терапию. В сравниваемых группах молодых больных при отсутствии статистически значимых различий в клинических исходах затраты на лечение по схемам Американского общества пульмонологов оказались втрое ниже, чем у больных, которых лечили по другим схемам. В то время как в группе пожилых больных получены противоположные результаты: на фоне тенденции к увеличению смертности и частоты повторных госпитализаций затраты на лечение пожилых пациентов, выполнявших рекомендации Американского общества пульмонологов, оказались в 10 раз выше, чем у больных, которых лечили по другим схемам. Необходимость и значимость фармакоэкономических исследований, проводимых с подобными целями, велика. Принимая во внимание эту и другие работы различных исследовательских групп, Американское общество пульмонологов планирует пересмотреть свои рекомендации [23, 26, 27, 28].

Экономические исследования проводятся для сравнения эффективности не только различных схем лечения, а также оригинальных (инновационных) препаратов и их генерических копий, которые всегда дешевле оригинального средства [13, 27, 28]. Использование антибиотиков-генериков способно сократить расходы за счет разницы в стоимости между ними и инновационными антибактериальными препаратами, однако при

выборе генерического антибиотика следует быть уверенным в его соответствии стандартам по содержанию активного вещества, показателю биодоступности и концентрации вредных примесей.

В.И. Петров и др. [12], проводя фармакоэкономические исследования, учитывали только стоимость прямых затрат на лечение пневмонии различными генерическими препаратами без сравнительного анализа их клинической эффективности, что, естественно, снижает ценность данных исследований и сказывается на корректности полученных результатов. Как отмечают М.В. Авксентьева и др. [1]: «Следует не забывать парадоксальный тезис, что с точки зрения бюджета наиболее предпочтительной является показатель стоимости болезни, стремящийся к нулю. Поэтому в основе фармакоэкономического анализа всегда должны лежать не столько собственно экономические выкладки, сколько качественная оценка достигаемых результатов – экономический анализ качества лечения».

Еще недавно в нашей стране основополагающим принципом лечения любой пневмонии была обязательная госпитализация. После появления в клинической практике антибактериальных препаратов с целенаправленным спектром действия, улучшенными фармакокинетическими свойствами, достигающих терапевтические концентрации в легочной ткани при пероральном приеме, происходит постепенная переориентация тактики лечения этого заболевания в сторону амбулаторного звена [7, 19, 23]. Немаловажна и экономическая подоплека такой переориентации, так как госпитализация значительно удорожает лечение.

О.Е. Ефременковой и др. [5] проведен анализ антибактериальной терапии ИНДП в амбулаторных условиях. Изучалась затратная эффективность лечения 90 больных с острым бронхитом, обострением хронического бронхита и пневмонией нетяжелого течения, которым назначались ампициллин, ко-тримоксазол и азитромицин в фиксированных курсовых дозах. При анализе учитывались все компоненты прямых медицинских затрат, включая расходы на дополнительную терапию при клинической неэффективности стартового антибиотика и развитии нежелательных явлений. Таким образом, определяющим в экономически обоснованном выборе антибиотика для лечения ИНДП на амбулаторном этапе должно быть не отвлеченное понятие «дорого-дешево», а реальные данные по соотношению «стоимость/эффективность».

Значительной вариабельностью отличаются подходы к определению численности групп, при экономической оценке тех или иных лечебных программ – от 20 до нескольких сотен человек [11, 14, 28, 29]. Как известно, для обоснования рациональной медикаментозной терапии необходимо получить данные о клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов с позиций до-

казательной медицины. Поэтому при проведении фармакоэкономических исследований нельзя забывать о том, что ценность научных доказательств уменьшается от систематических обзоров и рандомизированных клинических испытаний к одномоментным, описательным типам исследований, полученным на ограниченном числе больных.

Динамично меняющаяся эпидемиологическая обстановка в мире, «микробный пейзаж», быстрое расширение спектра новых противомикробных агентов, а также активная пропаганда фармацевтическими производителями своих антибиотиков практически ежегодно вносят коррективы в терапию ИНДП. Проведение фармакоэкономических исследований в области ИНДП позволит научно обоснованно определить наиболее эффективные и рентабельные программы лечения в пульмонологии.

### Литература

1. Авксентьева М.В., П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов и др. *Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии: Фармакоэкономический анализ.* – М.: Ньюдиамед, 2000.
2. Белобородова Н.В., Полухина Г.М.// *Педиатрия.* – 1998. – № 1. – С. 49-54.
3. Белоусов Ю.Б., Шмат С.С., Селевина Т.Г., Ефременкова О.В.// *Пульмонология.* – 2000. – № 3. – С. 77-79.
4. Богданов М.Б., Черненко Т.В.// *Пульмонология.* – 2000. – № 4. – С. 73-78.
5. Ефременкова О.В., Шмат С.С., Селевина Т.Г. и др.// *Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тез. докл. 2-го Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия».* – 2000. – № 4 – С. 98.
6. Карпов О.И.// *Пульмонология.* – 2000. – № 2. – С. 50-56.
7. Козлов С.Н., Рачина С.Я., Домникова Н.П. и др.// *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* – 2000. – № 3. – С. 74-81.
8. Комарова В.П., Белоусов Ю.В.// *Клиническая фармакология и терапия.* – 1998. – № 7. – С. 64-65.
9. Ноников В.Е., Константинова Т.Д., Ленкова Н.И., Аргеткина И.Н.// *Инфекции и антимикробная терапия.* – 1999. – № 2. – С. 44-46.
10. Омеляновский В.В., Попова Ю.Н., Пронина С.А.// *Тез. докл. 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.* – СПб., 2000. – С. 216.
11. Попова Ю.Н., Омеляновский В.В.// *Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тезисы докладов 11-го Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия».* – 2000. – № 4. – С. 108.
12. Петров В.И., Фисенко В.И., Герасимов В.Б. и др.// *Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тез. докл. 1-го Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия».* – 2000. – № 1. – С. 134.

13. Раков А.Л., Синопальников А.И., Сиротко И.И. и др. // Военно-медицинский журнал. — 2000. — № 12. — С. 22-25.
14. Рачина С.А., Страчунский Л.С. // Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тезисы докладов 1-го Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». — 2000. — № 1. — С. 106-107.
15. Синопальников А.И. // Новые Санкт-Петербург. врач. вестники. — 1999. — № 3. — С. 16-23.
16. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. — М.: Бордес, 2002.
17. Турусина Т.А. Фармакоэкономическое обоснование рациональной антибиотикотерапии внебольничных пневмоний: Методические рекомендации. — М., 2000.
18. Чучалин А.Г. // Медицинская газета. — 2000. — № 48. — С. 8-9.
19. Яковлев В.П. // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 4. — С. 31-34.
20. Baldwin D. R., Macfarlane J. T. // Infectious Diseases. — London: Hacourt Publishers Ltd, 1999. — P. 27.1-27.10.
21. Barlett J.G. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 464-471.
22. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., Thomas M.F. // Clin. Inf. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 811-838.
23. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 37. — P. 1065-1072.
24. Gleason P.P., Kapoor W.N. et al. // JAMA. — 1997. — Vol. 278. — P. 32-39.
25. Gotfried M.N., Killan A.S. // Clinical Drug Investigation. — 1997. — Vol. 14. — P. 1.
26. Miller A., Hancock F. // Abstracts of the 7<sup>th</sup> ECCMID. — Vienna, Austria, 1995. — P. 128.
27. Quintiliani R., Nightingale C., Crowe H. et al. // Rev. Inf. Dis. — 1991. Vol. 13. — P. 770-777.
28. Ramirez J., Ahkee S. // Abstracts of the 3<sup>rd</sup> ICMAS. — Lisbon, Portugal, 1996. P. 83.
29. Tasch R., Melvor A. // Pharmacoehid. Drugs Safety. — 1995. — No. 4. — P. 506.

Поступила в редакцию 26.10.02.

#### PHARMACOECONOMIC RESEARCHES UNDER INFERIOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

N.M. Kondrashova, L.V. Kukol

Vladivostok State Medical University, MOOO

of Pharmacoeconomic Researches, Vladivostok branch

**Summary** — This article presents a literary review dedicated to the pharmacoeconomic researches in the domain of the treatment of respiratory tract infections. According to the data, the basic criterion, which determines the choice of antibiotic, is the ratio of cost and effectiveness of the preparation. The authors analyze the features of treatment cost calculation depending on modes of drug introduction. It is recommended to make the pharmacoeconomic assessment of the treatment regimen of inferior respiratory tract infections, based on cost-effectiveness analysis (CEA) and cost utility analysis (CUA). The treatment costs are divided into direct ones (medical and nonmedical) and indirect ones; it is pointed to the fact that in in-patient department the basic assets are spent on remuneration of personnel labour, amortization, overhead and other expenses. The authors draw a conclusion regarding the effectiveness of uncomplicated pneumonias treatment on an outpatient basis. The further pharmacoeconomic researches in Russia will allow, on scientific basis, to define the more effective and profitable treatment regimens in pulmonology.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 7-12.*

УДК 616-018.1-091:612.013

Н.Ю. Матвеева

## АПОПТОЗ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Владивостокский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** апоптоз, причины, механизм, морфология.

Апоптоз как физиологическое явление известен давно. Основная биологическая роль апоптоза состоит в том, чтобы устанавливать равновесие между пролиферацией и гибелью клеток. Оказалось, что механизмы регуляции клеточной смерти — процессы сложные и малоизученные. Только в начале 70-х годов XX века стало известно, что апоптоз имеет свои специфические морфологические и биохимические признаки.

Под световым микроскопом на препаратах, окрашенных метиленовым или толуидиновым синим, различают две стадии апоптоза. Первая (ранняя) стадия

характеризуется конденсацией и маргинацией ядерного хроматина, фрагментацией ядра, конденсацией и образованием выпячиваний цитоплазмы. Вторая стадия начинается с момента образования апоптозных телец [7]. При окрашивании методом Фельгена на ранней стадии апоптоза фельген-позитивные массы хроматина располагаются, как правило, вдоль ядерной мембраны большинства клеток, однако в некоторых клетках конденсированный хроматин может занимать весь объем гомогенного ядра [5].

При электронно-микроскопическом исследовании в развитии апоптоза выделяют четыре последовательные стадии. Для первой характерна агрегация ядерного хроматина в виде гранулярных масс, примыкающих к ядерной мембране в виде полулуний. Ядрышко увеличено в размере вследствие того, что его крупные гранулы разделены светлыми промежутками. Ядерная мембрана имеет фестончатую форму, ее целостность сохраняется до начала формирования апоптозных телец [30]. Затем ядро разделяется на фрагменты, в которых хроматин либо занимает всю поверхность, либо располагается в виде полулуний на ограниченном участке ядерной мембраны [1]. Цитоплазма конденсируется и формирует выпячивания. Теряя контакты, клетка светлым

ободком отделяется от соседних. Конденсация цитоплазмы приводит к уплотнению органелл, которые сохраняют свою целостность на протяжении всех стадий апоптоза. Позднее в цитоплазме появляются полупрозрачные вакуоли [25]. На второй стадии клеточная мембрана теряет тургор. Активируется транслоказа, с помощью которой фосфатидилсерин выводится в наружный слой липидного бислоя плазмолеммы. Гликолипиды мембраны теряют остатки сиаловой кислоты. На поверхности клетки активируются специфические рецепторы, с которыми способны взаимодействовать макрофаги. В конечном итоге клетка распадается на окруженные мембраной апоптозные тельца, имеющие овоидную или неправильную форму с фрагментами ядра или без них [6]. Третья стадия начинается с фагоцитоза апоптозных телец макрофагами. В их переваривании участвуют лизосомы фагоцитов [10, 15]. На четвертой стадии процесс переваривания фагоцитированного материала завершается [3]. Апоптозные тельца, не захваченные макрофагами, подвергаются аутолизу [4].

Иногда морфологическая идентификация некроза и апоптоза вызывает серьезные затруднения, т.е. начальные стадии апоптоза и некроза могут быть сходными [2]. Например, раннее увеличение объема митохондрий считали более характерным для некроза. Однако позже появились данные, что и при апоптозе наблюдается набухание митохондрий, иногда заканчивающееся разрывом их наружной мембраны [7]. Дифференциацию некроза и апоптоза затрудняют морфологические особенности гибели клеток разных тканей. В этом отношении проблему представляют так называемые «темные клетки» [9]. Некоторые исследователи считают их погибающими, выделяя «темноклеточный тип» смерти [29].

Хотя морфологические изменения при апоптозе однотипны, независимо от того, происходит ли он у насекомых или позвоночных, в клетках разных тканей можно выделить некоторые особенности процесса. Например, в сократительных клетках миофибрилярный аппарат тормозит фрагментацию, характерную для апоптоза [17]. Обилие тонофиламентов в кератиноцитах обуславливает ригидность их цитоплазмы и ограничивает раннее изменение формы [13]. В некоторых эпителиоцитах апоптоз заканчивается одним или двумя крупными апоптозными тельцами. Для апоптоза тимоцитов не вполне характерна ограниченная фрагментация ядра и цитоплазмы [26].

Основные проявления апоптоза происходят в ядре клетки на биохимическом уровне и начинаются с фрагментации ДНК. Сначала образуются крупные фрагменты ДНК, содержащие 700, 200-250, 50-70, позднее — 30-50 тыс. пар оснований. Одновременно регистрируются конденсация хроматина и выпячивания ядерной мембраны [28]. Затем происходит межнуклеосомная деградация ДНК — ее расщепление в результате формирования разрывов между нуклеосомами с формированием фрагментов, содержащих 180-190 пар оснований. Первоначально считалось, что такая деградация служит

ключевым событием и условием реализации апоптоза. В последующем выяснилось, что некоторые ингибиторы топоизомеразы II, индуцируя апоптоз, вызывают формирование крупных фрагментов ДНК без ее межнуклеосомных нарушений [14].

В регуляции апоптоза и путях его реализации остается много неясного. Необходимо отметить, что апоптоз может происходить в клетках, лишенных ядра, а также в изолированных ядрах, находящихся вне клеток [3]. Наблюдения последних лет заставляют пересмотреть представления об апоптозе, как примате событий в ядре. Оказалось, что морфологические признаки апоптоза в цитоплазме можно индуцировать в клетках, из которых удалено ядро. Однако события в ядре рассматриваются как важнейшие, но не абсолютно обязательные для реализации процесса. Данные литературы позволяют предположить, что отдельные компартменты клетки автономны в реализации апоптоза. Контроль за их активностью может осуществляться с помощью внутри- и внеклеточных сигналов [11].

К эффекторам апоптоза относят свободные кислородные радикалы, эндонуклеазы, цистеиновые и сериновые протеазы, семейство TNF, нейротрансмиттеры (глутамат, допамин, N-метил-D-аспартат), онкогены (myc, rel) и гормоны [22]. Наиболее серьезными физиологическими ингибиторами апоптоза являются факторы роста, экстрацеллюлярный матрикс, CD-40 лиганд, нейтральные аминокислоты, цинк, эстрогены, андрогены [27]. Эффект факторов роста и гормонов на индукцию или подавление апоптоза обусловлен их действием на специфические рецепторы: мембранные (факторы роста) или ядерные (половые гормоны и глюкокортикоиды) [8].

Важный этап развития апоптоза обусловлен вовлечением в процесс ядерного фермента PARP (Poly(ADP-ribosyl)-polymerase), который активируется при повреждении ДНК. Этот фермент является конститутивным, представлен большим количеством копий в ядре и одним из первых подвергается протеолизу при апоптозе [23]. Апоптотический протеолиз PARP осуществляется каспазой 3. Считается, что PARP в комплексе с ДНК-лигазой препятствует расхождению разорванных цепей ДНК и способствует «склеиванию» разрывов. Однако при множественном повреждении генома данный механизм приобретает разрушительный характер [12].

В настоящее время описано и изучено большое число эндогенных медиаторов апоптотического сигнала. К таким медиаторам относится  $Ca^{2+}$ . Повышение содержания свободного кальция происходит за счет экзогенного  $Ca^{2+}$  и за счет высвобождения его из кальцийсвязывающего белка [16]. Возрастание концентраций цитозольного кальция сопровождается переходом его в активную форму посредством соединения с кальмодулином. Известно, что активная форма кальция активирует цистеиновые и сериновые протеазы (в частности, кальпаины), которые расщепляют белки цитоскелета, например фодрин. Расщепление белков при апоптозе

приводит к появлению выступов на плазмолемме [21]. Часть образующихся при протеолизе пептидов в свою очередь запускает каскад других реакций, участвующих в процессе апоптоза [30]. Кальций участвует и в активации трансглутаминазы. Этот фермент сшивает белковые молекулы и полиамины, его активация приводит к сморщиванию клеток, а сшивки между белками мембраны препятствуют выходу содержимого из лизосом и клеток [24].

Другая группа протеаз, названная каспазами (англ. caspase – cystein-aspartate-proteinase) существует обособленно и функционирует как медиатор сигнала смерти. Каспазы находятся в цитозоле в виде неактивных предшественников (прокаспаз) и делятся на подсемейства: ICE и CED. Среди каспаз различают эффекторы, т.е. ферменты, непосредственно гидролизующие структурные белки клетки, и индукторы – каспазы, которые принимают апоптотический сигнал и передают его на эффекторные каспазы. Каспазы присутствуют в клетке конституционно, что позволяет быстро индуцировать апоптоз [20]. Мишенями каспаз служат цитоплазматические (фодрин и актин) и ядерные (лаminy и гистон H1) белки, ферменты репарации и репликации (топоизомеразы, PARP, ДНК-протеинкиназа), регуляторные белки (pRb – ген ретинобластомы), ингибиторы эндонуклеаз [3, 28].

В качестве основных участников апоптоза рассматриваются митохондрии. Доказано, что в клетках, подвергшихся апоптозу, резко снижается мембранный потенциал митохондрий [5, 7]. Падение потенциала обусловлено увеличением проницаемости внутренней мембраны вследствие образования гигантских пор диаметром 2,9 нм [19]. Открытые поры способствуют набуханию митохондриального матрикса, разрывам наружной мембраны и высвобождению растворимых белков, в частности цитохрома С [8, 21]. Однако роль митохондрий в развитии апоптоза может быть и другой. Показано, что деполяризация митохондриальной мембраны тормозит развитие апоптоза.

Существует целое семейство генов Bcl-2, участвующих в регуляции апоптоза. Белки Bcl-2, bcl-x, mcl-1, bad – ингибиторы, а Bax, Bak, bik, nbk – индукторы апоптоза. Bcl-2 обнаружен в ядерной оболочке, эндоплазматическом ретикулуме, наружной мембране митохондрий. Недавние исследования показали, что белок Bcl-2 имеется в составе стенки ядерной поры. Большая часть белка Bcl-2 находится в мембране митохондрий и подавляет миграцию из них макромолекул. Митохондрии, в которых образовались поры, освобождают протеазу AIF (apoptosis inducing factor), способную активировать каспазо-3-подобную протеазу. Появление AIF, а также цитохрома С в цитоплазме и является основной причиной апоптоза [4, 9].

Наиболее изученными «рецепторами смерти» является Fas-рецептор, также называемый CD95 или APO-1, и его лиганд. Fas/APO-1 широко представлен практически во всех клеточных мембранах. Связывание рецептора Fas с Fas-лигандом (Fas-L) индуцирует апоп-

тоз [9]. Менее изучена значимость растворимых сывороточных форм Fas-R, которые образуются либо за счет протеолитического расщепления мембран (shedding – шеддинг), либо за счет альтернативного сплайсинга (соединения) с мРНК [10]. Растворимые формы Fas-R участвуют в защите Fas-L от распада, передаче проапоптотического сигнала и запуске апоптоза [11].

Роль цитокинов в регуляции апоптоза далеко не однозначна. Эффект зависит от вида цитокина, от типа клеток, на которые направлено воздействие, от уровня их дифференцировки. Центральное место в этом процессе, по мнению некоторых исследователей, принадлежит фактору некроза опухоли (TNF). Достоверно известно, что TNF является потенциальным индуктором апоптоза и уровень этого агрессивного цитокина коррелирует с интенсивностью апоптотического процесса [16, 17]. Семейство молекул TNF включает по крайней мере 8 известных членов, из которых два –  $\alpha$  и  $\beta$  – секретируемые цитокины, а остальные – молекулы клеточных мембран [22]. TNF $\alpha$  (кахектин) является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелиоидных клеток, клеток нейроглии. TNF $\beta$  (лимфотоксин) – производное активированных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>). Способностью вызывать апоптоз обладает TNF $\alpha$ . После связывания с рецептором он активирует многие внутриклеточные системы, в том числе вызывает активацию эндонуклеаз. Самыми мощными антиапоптотическими стимулами для нормального размножения клеток являются факторы роста, наиболее активно участвующие в апоптозе. Большинство ростовых факторов (эпидермальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста  $\alpha$ , фактор роста эндотелия сосудов, колониестимулирующие факторы и др.), участвующих в пролиферации, препятствуют апоптозу. Действие ростовых факторов происходит через специфические рецепторы или Fas-R и реализуется через семейство генов Bcl-2 [18].

Другим механизмом нарушения апоптоза является мутация в генах, контролирующих программу смерти. Онкогенная трансформация клетки часто сопровождается мутацией в гене p53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза. Возникшие повреждения в геноме индуцируют ответ со стороны клетки, который включает в себя три типа реакций: задержку реализации клеточного цикла, репарацию ДНК и гибель клетки по механизму апоптоза [3, 10]. p53 является конститутивным белком, благодаря высокой скорости распада его в клетке мало – время жизни белка не превышает 2 часов. Предполагают, что ген p53 не обязателен для поддержания нормальных клеточных функций. В то же время он чрезвычайно важен при стрессовых ситуациях. Повреждение ДНК приводит к подавлению распада белка p53, росту его уровня, возникновению нарушения в геноме [18]. В клетке он существует в виде трех форм: латентной, активированной, апоптотической. Считается, что одним из механизмов поддержания p53 в латентной форме является его изоляция в цитоплазме. Предполагают, что активация p53 до апоптотического

уровня достигается либо путем дальнейшей модификации активированной формы, либо за счет формирования сигнала, увеличивающего активность белка выше порогового уровня [27].

На схеме (рис. 1) показаны основные этапы развития апоптоза. Он начинается в цитоплазме, где под действием повреждающих факторов повышается уровень цитозольного кальция, переходящего в активную форму. Увеличивается содержание RAS-белков, протеинкиназы А, церамидазы и сфингомиелиназы, а активация гена iNOS приводит к повышенному уровню образования оксида азота. Каспазы-индукторы 8 и 9 активируют каспазу 3. Под влиянием каспазы 3 в апоптоз включаются цитоплазматические белки (фодрин, актин), ферменты (фосфолипаза А, протеинкиназа С), ядерные белки (гистон H1 и ламин В), ферменты репликации и репарации (топоизомеразы, ДНК-протеинкиназы, PАРР), ингибиторы эндонуклеаз. В результате этого повышается активность Ca<sup>2+</sup>- и Mg<sup>2+</sup>-зависимых эндо-

нуклеаз. Они расщепляют ДНК только в линкерных участках. Поэтому хроматин не подвергается полному лизису, а лишь фрагментируется. Параллельно с этим происходят изменения в мембране митохондрий. Известно, что их поры закрывает белок Bcl-2, что препятствует выходу цитохрома С в цитозоль. Белок p53 инактивирует гены протеинов семейства Bcl-2 и активирует гены белков семейства Bax. Последний перемещается к мембране митохондрий и образует комплексы с Bcl-2. Происходит деблокирование каналов, и через открытые поры цитохром С и протеаза AIF (apoptosis inducing factor) выходят в цитозоль. Цитохром С через апоптоз-активирующий фактор (Araf-1), а протеаза AIF напрямую активируют каспазу 9. В действие вступает Ca<sup>2+</sup>- Mg<sup>2+</sup>-зависимые эндонуклеазы, и процесс перемещается в ядро, где и начинается фрагментация хроматина. Морфологические изменения в ядре становятся очевидными и видимыми. Затем формируются апоптозные тельца, которые фагоцитируются макрофагами.

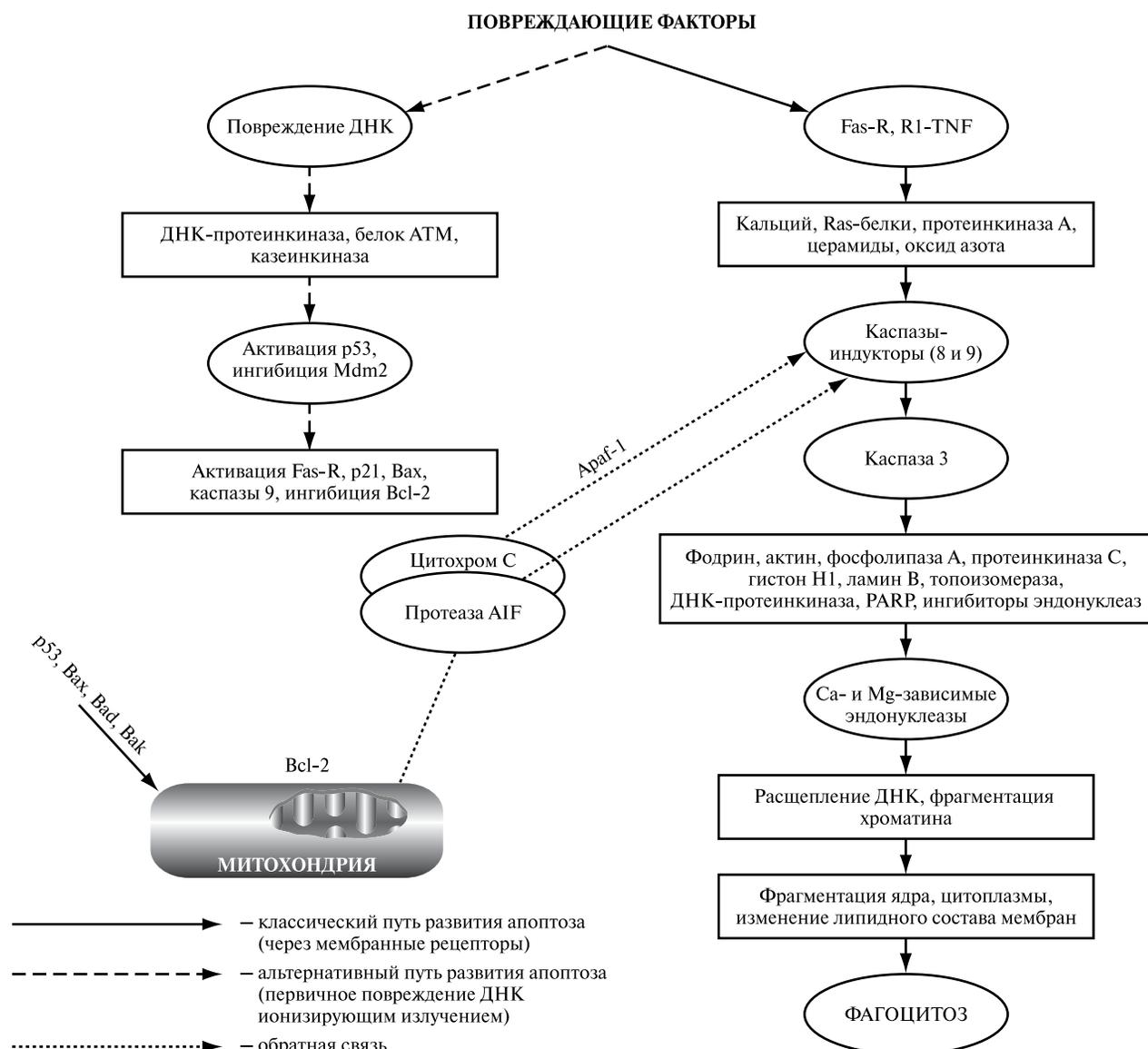


Рис. 1. Механизмы апоптоза (пояснения в тексте).

В результате действия таких факторов, как, например, радиация, первично повреждается ДНК. Наблюдаются двухцепочные разрывы, что неспецифично для классической формы апоптоза. Далее ДНК-протеинкиназы, белок АТМ, казеинкиназа II активируют p53 и подавляют Mdm2 – ингибитор белка p53. Протеин p53 стимулирует гены, воспринимающие команду об апоптозе (Fas-R). Ген p21 останавливает клеточный цикл, активирует гены семейства Вах и каспазу 9, вызывает повышение проницаемости митохондриальной мембраны. Далее в действие вступают цитохром С и протеаза АIF [5, 9]. Следовательно, механизм апоптоза неоднороден и при действии различных индукторов события развиваются до определенного этапа по-разному. Однако, достигнув определенного уровня, механизмы апоптоза сходятся, и в конечном итоге смерть клетки оказывается одинаковой.

Исследования последних лет показали, что патогенез многих болезней человека, в том числе рака, лейкозов, аутоиммунных процессов, связан с неспособностью клеток подвергаться апоптозу. Примером заболеваний, связанных с усилением апоптоза, являются болезни нервной системы. В эту группу можно включить все нейродегенеративные изменения: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментную ретинопатию, дегенерацию мозжечка и т.д. При вирусных инфекциях сосуществуют факторы, индуцирующие и ингибирующие апоптоз. Большую группу заболеваний, связанных с усилением апоптоза, образуют инфекционные процессы. Массовый апоптоз развивается при сепсисе. Нарушения, при которых в процесс вовлекаются клетки различных тканей, обычно несовместимы с развитием плода и приводят к внутриутробной гибели.

В последние годы в изучении апоптоза получены важные результаты, но проблема гибели клеток во многом остается открытой, фактические материалы многочисленны и относятся к категории экспериментальных исследований. Клинические материалы встречаются редко и в основном в иностранной литературе.

#### Литература

- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В.// *Росс. онкол. журн.* – 1996. – № 1. – С. 58-61.
- Баснакьян А.Г., Басков А.В., Соколов Н.Н., Борщенко И.А.// *Вопросы медицинской химии.* – 2000. – № 5. – С. 431-443.
- Басков А.В., Коршунов А.Г., Борщенко И.А., Сатанова Ф.С.// *Архив патологии.* – 2002. – № 2. – С. 23-27.
- Белушина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е.// *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* – 1998. – № 4. – С. 15-23.
- Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В.// *Успехи совр. биол.* – 1994. – Т. 114, вып. 6. – С. 679-692.
- Демин С.Ю.// *Цитология.* – 1999. – № 1. – С. 66-86.
- Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. *Гибель клетки (апоптоз).* – М.: Медицина. – 2001.
- Новиков В.С., Цыган В.С.// *Росс. физиол. журнал им. Сеченова.* – 1997. – № 4. – С. 13-32.
- Новиков В.С. и др. *Программированная клеточная гибель.* – СПб.: Наука. – 1996.
- Пальцев М.А.// *Вестн. РАМН.* – 2002. – Т. 72, № 1. – С. 13-21.
- Патология: Руководство/ Под ред. М.А. Пальцева, В.О. Паукова, Э.Г. Улумбекова.* – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2002.
- Певницкий Л.А.// *Вестник РАМН.* – 1996. – № 6. – С. 43-50.
- Тронов В.А., Конопляников М.А., Никольская Т.А., Константинов Е.М.// *Биохимия.* – 1999. – № 64. – С. 41.
- Уманский С.Р.// *Молекулярная биология.* – 1996. – Т. 30. – С. 487-502.
- Фильченков А.А., Стойка Р.С. *Апоптоз и рак.* – Киев: Морион, 1999.
- Фильченков А.А., Абраменко И.В. *Апоптоз в патогенезе заболеваний человека.* – Дн.: ДИА, 2001.
- Цыпленкова В.Г. и др.// *Архив патологии.* – 1996. – № 5. – С. 71-74.
- Ярилин А.А.// *Цитология.* – 1996. – № 2. – С. 10-21.
- Ярилин А.А.// *Пат. физиол.* – 1998. – № 2. – С. 38-48.
- Bardales R.H.// *Am. J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 107. – P. 332-336.
- Barry M.A., Behnke C.A., Eastman A.// *Biochem. Pharm.* – 1990. – Vol. 40. – P. 2353-2362.
- Bergmann A.// *Oncogene.* – 1998. – Vol. 17. – P. 3215-3223.
- Ferri K. et al.// *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1081-1092.
- Fessus L.D., Davies J.A.// *Europ. J. Cell. Biol.* – 1991. – Vol. 56. – P. 170-171.
- Key S., DeNoon D., Boyles S.// *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, Issue 1. – P. 372-380.
- Kerr J.F.R., Willer A.N., Currie A.R.// *Brit. J. Cancer.* – 1972. – Vol. 26. – P. 239-257.
- Li Y., Chopp M., Powers C., Jiang N.// *Molecular brain research.* – 2000. – Vol. 762. – P. 301-312.
- Lin Y., Ma W., Benchimol S.// *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P. 122-127.
- Liang Y.// *Curr. Eye rec.* – 2000. – Issue 20. – P. 25-34.
- Strasser A., O'Connor L., Dixit V.// *Rev. Biochem.* – 2000. – Vol. 1. – P. 217-245.

Поступила в редакцию 11.12.03.

#### APOPTOSIS: MORPHOLOGIC FEATURES AND MOLECULAR MECHANISMS

N.Yu. Matveeva

Vladivostok State Medical University

*Summary* – As provided by the paper, biological function of apoptosis is to attain equilibrium between cell proliferation and death. The main manifestations of apoptosis occur in cell nucleus and start with DNA fragmentation. The author describes and studies a great number of endogenous mediators of apoptosis. They are: calcium, caspases, cytochrome C, family of proteins Bcl-2, Bax, TNF, p53 and growth factors. Nevertheless, in author's opinion, the major participants of apoptosis are mitochondria. The following conclusion is drawn: although over the last years, the science has advanced a lot in researching into the apoptosis, the cell death problem still remains open, and actual data are abundant and belong under category of pilot researches.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 12-16.*

УДК 616.936.1-085.283.926«312»(042)

А.Ф. Попов, В.П. Сергеев, В.А. Иванис

## СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,  
Институт медицинской паразитологии  
и тропической медицины им. Е.И. Марциновского  
(г. Москва)

*Ключевые слова:* малярия, этиотропные средства.

Лечение малярии заключается в купировании острых приступов болезни, предотвращении рецидивов и гаметоносительства, а также в восстановлении функций организма. Этиотропное лечение следует назначать немедленно после установления диагноза и взятия крови для паразитологического исследования [1]. Учитывая возможность летальных исходов при тропической малярии, быстрый переход от доброкачественного течения к злокачественному, в случае невозможности лабораторного подтверждения диагноза необходимо провести превентивное лечение.

Основная цель клинического обследования больного малярией или больного с подозрением на нее — оценить тяжесть болезни и возможный риск осложнений [3]. Необходимо следить за процессом усвоения таблетированных препаратов, особенно при наличии рвоты. Если у пациента была рвота менее чем через 30 мин. после перорального приема препарата, следует повторно принять ту же дозу. Если рвота отмечалась через 30-60 мин. после приема таблеток, то дополнительно назначают еще половину дозы этого лекарства.

Противомалярийные препараты делятся на тканевые и кровяные шизонтоциды. Выбор препарата зависит от целей применения с учетом периода инфекции (острый или рецидив). Для лечения острых проявлений малярии назначают кровяные шизонтоциды. При обнаружении *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* применяют препараты группы 4-аминохинолинов (хлорохин, амодиахин и др.) по схеме (табл. 1). Имеются отдельные сообщения о резистентности штаммов *P. vivax* к хлорохину в Бирме, Индонезии, Папуа-Новой Гвинее и Вануату. В этих случаях терапию следует проводить мефлохином или хинином по схеме лечения неосложненной тропической малярии [7]. С целью радикального излечения (предупреждения отдаленных рецидивов) при заболевании, вызванном *P. vivax* или *P. ovale*, по окончании курса хлорохина применяют тканевой шизонтоцид — примахин. Его назначают в течение 14 дней в дозе 0,25 мг/кг (основания) в сутки. Для взрослого суточная доза составляет 1 табл., содержащую 15 мг основания. Штаммы *P. vivax*, резистентные к примахину (т. н. штаммы типа Чессон) встречаются на островах Тихого океана и в Юго-Восточной Азии. В этих случаях одной из рекомендуемых схем является прием примахина в до-

зе 0,25 мг/кг (основания) в сутки в течение 21 дня. При назначении примахина возможен внутрисосудистый гемолиз у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. У больных с дефицитом этого фермента при необходимости можно применять альтернативную схему лечения (примахин 0,75 мг/кг в сутки 1 раз в неделю на протяжении 8 недель).

Во многих эндемичных регионах мира у малярийных паразитов, преимущественно у *P. falciparum*, регистрируется резистентность к противомалярийным препаратам [6]. В ряде стран Африки и Юго-Восточной Азии хлорохин заменен в качестве препарата первой линии на сульфадоксин/пириметамин (фанзидар). Однако не следует переоценивать замену хлорохина по двум причинам. Во-первых, новые препараты значительно дороже и менее доступны населению, во-вторых, адаптационные возможности плазмодия могут свести к нулю их эффективность. Уже сейчас устойчивость к фанзидару в ряде стран Африки находится на уровне 20-30 %. В Приморье применение хлорохина было эффективно у больных тропической малярией, уровень паразитемии снижался уже через 2-3 часа даже при поздно начатом лечении [5]. Хорошие результаты получены при лечении неосложненной малярии комбинацией артезуната с другими препаратами, в частности с мефлохином и хинином, что позволяет если не предотвратить, то задержать развитие устойчивости к артезунату, который рекомендован ВОЗ в качестве препарата первой линии в хлорохиноустойчивых регионах [4, 8]. Выход из создавшегося положения видится в трех направлениях.

1. Преодоление резистентности путем добавления хлорохиносенсибилизирующих препаратов (хлорфениламина, цитолопрама, оксапротина, номифензина, амитриптилина, верапамила и др.).
2. Сочетание нескольких противомалярийных средств, затрудняющих адаптацию плазмодиев.
3. Разработка принципиально новых препаратов.

Иногда практика подсказывает и более простое решение вопроса лекарственной устойчивости. В Камеруне резистентность к хлорохину, наблюдавшаяся с конца 80-х годов XX века, пошла на убыль и колеблется на приемлемом уровне (от 0 до 13%). Это связывают со значительным уменьшением применения хлорохина за последние 10 лет. Для неиммунных лиц в соответствии с рекомендациями ВОЗ при обнаружении в крови *P. falciparum* в случаях нетяжелого течения и отсутствия прогностических неблагоприятных лабораторных показателей препаратами выбора являются мефлохин или галофантрин (табл. 1). Однократное применение мефлохина в дозе 15 мг/кг (или в два приема с интервалом 6 часов при большом весе больного) обеспечивает быстрое уничтожение паразитов. Устойчивость возбудителей тропической малярии к мефлохину зарегистрирована в странах Индокитая [4, 8]. В связи с этим возможно увеличение дозы мефлохина до 25 мг/кг, назначаемой в два приема через 6-24 часа. Препарат противопоказан при эпилепсии и психических нарушениях, а также в I триместре беременности. Из-за кардиотоксичности

мефлохин не рекомендуется сочетать с близкими по действию препаратами (хинин, хинидин, галофантрин, хлорохин), а также с  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция. В случае использования галофантрина рекомендуется повторный курс через неделю. В связи с токсическим воздействием на проводящую систему сердца при лечении галофантрином рекомендуется проведение электрокардиографии. Галофантрин противопоказан при беременности, болезнях сердца с предрасположенностью к удлинению интервала QT, при одновременном приеме препаратов, удлиняющих QT. Галофантрин можно использовать для лечения малярии не ранее чем через 3 недели после мефлохина [2, 3].

При отсутствии мефлохина и галофантрина, противопоказаниям к назначению этих препаратов или резистентности к ним назначают хинин в комбинации с антибиотиками (тетрациклин, доксициклин). Тетрациклин принимают по 0,5 г 2 раза в день в течение 7-10 дней, он может быть заменен на доксициклин в суточной дозе 0,1 г с длительностью приема 7-10 дней.

В регионах, где отмечается резистентность *P. falciparum* к фанзидару, мефлохину и хинину, для лечения неосложненной малярии рекомендуется комбинация мефлохина с препаратами артемизинина (артесунат, артемметр) [8]. Препараты артемизинина очень быстро проявляют свое действие как на кровяные стадии паразита, так и на гаметоциты. Однако они характеризуются быстрым выведением из организма, что обуславливает возникновение рецидивов малярии. Целесообразно назначать их в комбинации с мефлохином:

1. Артемизинин – 20 мг/кг за два приема в 1-й день и 10 мг/кг однократно на 2-й и 3-й день. Мефлохин в дозе 15 мг/кг однократно на 2-й день или в дозе 25 мг/кг в два приема во 2-й и 3-й день;
2. Артеметр – 4 мг/кг два раза в день в течение 3 дней. Мефлохин назначается так же, как и в комбинации с артемизинином;
3. Артемметр – 3,2 мг/кг один раз в день в течение 3 дней. Назначение мефлохина проводится аналогично лечению артемизинином.

В случае непереносимости мефлохина возможна монотерапия. Однако это резко увеличивает вероятность рецидива. Поэтому препараты артемизинина назначают в течение не менее 7 дней: артемизинин – 20 мг/кг за 2 приема в течение 1-го дня, 10 мг/кг один раз в течение 2-7-го дней (дозы артеметра и артемметра указаны в табл. 1). Для лечения неосложненной малярии у неиммунных лиц рекомендуется использовать коартем. Препарат содержит 20 мг артемметра и 120 мг люмефантрина. Коартем показан при лечении тропической малярии у взрослых и детей, независимо от устойчивости плазмодия к другим химиопрепаратам.

Хинин (кинимакс, киноформ) является основным средством для лечения тропической малярии у беременных. При неосложненной малярии у беременных, за исключением I триместра, можно использовать мефлохин. Этиотропная терапия у детей проводится с учетом возрастных особенностей (табл. 2). Для лечения рецидивов подбирают ранее не применявшийся препарат, либо используют прежний, но в комбинации с другими противомалярийными средствами. Лечение гаметоносительства проводят примахином или хлоридином в течение 1-3 дней в обычных терапевтических дозах. Назначение гамотропных препаратов не оправдано на эндемичных территориях, где не проводятся организованные противомалярийные мероприятия. При лечении больного необходимо контролировать уровень паразитемии. Если через 48 часов от начала терапии численность *P. falciparum* существенно не уменьшается, следует заменить препарат или изменить схему лечения. По рекомендации ВОЗ выделяют 3 степени устойчивости *P. falciparum*. При устойчивости I степени после стандартного лечения паразитемия снижается до сублатентного уровня с последующим клиническим или паразитарным рецидивом. При устойчивости II степени паразитемия снижается значительно, а при устойчивости III степени снижения уровня паразитемии не происходит. ВОЗ [4] рекомендует использовать следующие принципы лечения тяжелой тропической малярии:

Таблица 1

Препарат	Схема применения			
	первая доза, мг/кг	последующие дозы		курс, дни
		мг/кг	интервал, ч	
Хлорохин	10 (основания)	5	6-8	3
Фанзидар (сульфадоксин + пириметамин)	2,5 + 1,25	–	–	1
Хинина сульфат, кинимакс	10 (основания)	7,5	8	7-10
Мефлохин	15 (основания)	–	–	1
Галофантрин	8 (соли)	8	6	1
Артемметр	3,2	1,6	24	7
Артеметр	4	2	12	7
Хинин + тетрациклин	10 + 1,5	10 + 5	8 + 6	10 + 7
Коартем (артемметр + люмефантрин)	1,3 + 8	1,3 + 8	8	3

1. При раннем подозрении на тяжелую малярию больного необходимо перевести в учреждение как можно более высокого уровня. Следует провести первоначальную оценку клинического состояния;
2. Ранняя противомалярийная химиотерапия путем парентерального введения оптимальных доз препарата;
3. Меры по профилактике осложнений или обеспечение возможности их своевременного выявления и устранения;
4. Коррекция водного, электролитного и кислотно-основного равновесия;
5. Должный сестринский уход (напр., за больными в бессознательном состоянии);
6. Воздержание от вредных для больного дополнительных методов лечения (напр., кортикостероидотерапия).

Тяжелое и осложненное течение тропической малярии, а также отсутствие эффекта от приема препарата внутрь и высокий уровень паразитемии, присоединение рвоты после приема таблетированных препаратов являются основанием для назначения этиотропной терапии парентерально. Летальный исход при осложненной малярии обычно наступает в течение 96 часов, поэтому цель лечения – достичь терапевтической концентрации противомаларийных препаратов как можно быстрее. Для этого применяют инъекционные формы хинина (кинимакс, киноформ) путем внутривенных медленных (в течение 4 час.) капельных вливаний или внутримышечных инъекций. Хинин назначают в дозе 25 мг/кг массы тела (но не более 1,5 граммов основания) в сутки, вводят в три приема через 8 часов. Препарат разводят в 500 мл 5%-ного раствора глюкозы или 0,9%-ного раствора NaCl и вводят внутривенно капельно. При необходимости хинин можно ввести в 20 мл раствора глюкозы внутривенно, медленно, в течение 10 мин. При затруднении внутривенных инфузий препарат назначают внутримышечно. Парентеральное введение продолжают до возможности перевода больного на пероральный прием лекарства. Продолжительность лечения хинином – 7-10 дней. После приема хинина возможно развитие гипогликемии, для устранения которой используют 40%-ный раствор глюкозы. В качестве альтернативного метода лечения этой формы тропической малярии можно использовать производные артемизинина для парентерального введения. В тех случаях, когда парентеральное введение препаратов невозможно (например, в полевых условиях), можно применять артезунат в форме ректальных суппозиториев (Rectosar). Rectosar не дает полного паразитоцидного эффекта, но предотвращает летальный исход и предоставляет время для транспортировки больного в клинику. В неотлож-

ных ситуациях, при отсутствии указанных парентеральных форм, для лечения тропической малярии может быть использован противоаритмический препарат «Хинидин-глюконат». Первоначально его вводят в дозе 15 мг/кг массы тела внутривенно за 4 часа, далее 7,5 мг/кг внутривенно за 4 часа с повторением каждые 8 часов. Инъекции прекращают, когда больной сможет принимать препараты внутрь. При лечении осложненных форм (церебральная малярия, алгид), первая доза 7 мг/кг (основания) хинина вводится быстрой перфузией в течение 30 мин. Затем вводится еще 10 мг/кг внутривенно капельно в течение 4 часов. Таким образом, больной получает 17 мг/кг хинина (основания) в течение первых 4,5 часов от начала лечения. По другой схеме первоначальная доза 20 мг/кг хинина (основания) вводится в течение 4 часов. Обе схемы удовлетворительно переносятся больными и не инициируют сердечно-сосудистых или нервных нарушений. Медленное введение хинина не вызывает столь резкого снижения сахара крови, как быстрая перфузия. Поддерживающая доза 10 мг/кг назначается с интервалами в 8 часов, с длительностью введения – 1,5-2 часа.

Для лечения детей рекомендуется введение ударной дозы 15 мг/кг хинина (основания) внутривенно капельно в 5%-ном растворе глюкозы в течение 4 часов. Поддерживающая доза – 10 мг/кг – вводится в течение 2 часов с интервалом в 12 часов. Эта же доза применяется и при внутримышечном введении, но хинин рекомендуется разводить в 5 раз в дистиллированной воде. Ударная доза делится на 2 инъекции и вводится в разные ягодичцы. Поддерживающая доза вводится по очереди в одну и вторую ягодичцы.

В качестве альтернативного метода лечения осложненной формы заболевания используется артеметр для внутримышечного введения в течение 7 дней

Таблица 2

Суточные дозы препаратов для лечения малярии у детей

Препараты	День	Возраст, лет			
		до 1	1-4	5-8	9-15
Фанзидар	1	0,5 табл. или 0,25 ампулы	0,5 табл. или 0,25-0,75 ампулы	1 табл. или 0,75-1 ампула	2 табл. или 1,5-2 ампулы
Хлорохина сульфат, дифосфат	1-2 3	15 мг/кг (10 мг/кг + 5 мг/кг основания) в 2 приема через 6 часов 5 мг/кг (основания) в сутки в 1 прием			
Амодиахин	1-3	25-30 мг/кг (основания) в сутки в 1 прием			
Хинина хлоралгидрат, кинимакс, киноформ	1-7-10	25 мг/кг (основания) в сутки в 3 приема через 8 часов			
Артеметр	1 2-7	3,2 мг/кг в сутки в 1 прием внутримышечно 1,6 мг/кг в сутки в 1 прием внутримышечно			
Артезунат (арсумакс)	1 2-7	4 мг/кг в сутки в 2 приема через 12 часов 2 мг/кг в сутки в 2 приема через 12 часов			
Галофантрин (халфан)	1	Не рекомендуется	8 мг/кг в 3 приема через 6 часов		
Мефлохин	1	До 2 лет не рекомендуется. 15 мг/кг в 1 прием.			
Коартем	1 2,3	Не рекомендуется	2 табл. в 2 приема через 8 часов 1 табл. в 1 прием	4 табл. в 2 приема через 8 часов 2 табл. в 1 прием	6 табл. в 2 приема через 8 часов 3 табл. в 1 прием

в комбинации с одной дозой мефлохина. Этиотропную терапию заканчивают после исчезновения паразитов из крови. Одновременно проводят патогенетическую терапию. Из-за возможности развития почечной недостаточности количество вводимой жидкости должно соответствовать количеству выделяемой мочи. Патогенетическая терапия направлена на уменьшение проницаемости сосудистых стенок, метаболического ацидоза, гиперазотемии, на устранение церебрального отека. Опыт лечения церебральной малярии свидетельствует о неэффективности и даже опасности некоторых препаратов: кортикостероиды, осмотические диуретики, применяющиеся для борьбы с отеком мозга (мочевина, маннитол), декстран с низким удельным весом, адреналин, гепарин, простациклин, трентал, циклоsporин А, гипериммунные сыворотки. Не рекомендуется также гипербарическая оксигенация. При лечении гемоглобинуричной лихорадки отменяют препараты, вызывающие гемолиз. Проводится этиотропная терапия с учетом резистентности штаммов *P. falciparum*. В тяжелых случаях назначают кортикостероидные гормоны. При выраженной анемии переливают одногруппную кровь или эритроцитарную массу (200–300 мл). При анурии проводят перитонеальный диализ или гемодиализ. Лечение почечной недостаточности, острого гемолиза с анемией и шоком, отека легких и других осложнений злокачественной малярии проводят на фоне применения противомаларийных препаратов по общим принципам синдромальной терапии. Больные с тяжелым течением малярии должны госпитализироваться в специализированные отделения интенсивной терапии и реанимации. Эффективность лечения малярии оценивают по трем градациям: ранняя неэффективность, поздняя неэффективность и эффективное лечение.

#### **Ранняя неэффективность:**

- развитие симптомов тяжелой малярии на 1-й, 2-й или 3-й день лечения на фоне паразитемии;
- температура от 37,5°C на 2-й день лечения и увеличение уровня паразитемии по сравнению с уровнем до лечения;
- температура от 37,5°C на 3-й день лечения при наличии паразитемии;
- паразитемия на 3-й день лечения от 25% по сравнению с паразитемией до лечения.

#### **Поздняя неэффективность:**

- развитие симптомов тяжелой малярии с паразитемией с 4-го по 28-й день от начала лечения при отсутствии признаков ранней неэффективности;
- температура от 37,5°C при наличии паразитемии с 4-го по 28-й день лечения при отсутствии признаков ранней неэффективности.

#### **Эффективность лечения:**

- температура ниже 37,5°C и отсутствие паразитемии на 28-й день от начала лечения при отсутствии признаков ранней и поздней неэффективности.

Контроль лечения проводится путем исследования толстой капли крови с подсчетом паразитов в 1 мкл крови. Эти исследования выполняют ежедневно с 1-го по

7-й день от начала специфического лечения. В случае исчезновения возбудителя в пределах этого периода дальнейшие исследования препаратов крови проводятся на 14-й, 21-й и 28-й день от начала лечения. При выявлении резистентности и, соответственно, неэффективности лечения противомаларийный препарат заменяют на специфический препарат другой группы, исследование крови вновь повторяют по схеме, указанной выше. За больными, перенесшими тропическую малярию, рекомендуется установить диспансерное наблюдение в течение 1–2 месяцев и с интервалом 1–2 недели проводить паразитологическое исследование крови. Диспансеризация лиц, перенесших малярию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, должна проводиться в течение 2 лет. Любое повышение температуры у них требует лабораторного исследования крови на предмет обнаружения малярийных плазмодиев.

Таким образом, чем раньше начинается этиотропная терапия от момента первых клинических проявлений малярии, тем легче протекает заболевание. Несмотря на проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью, малярия при ранней диагностике и срочной терапии остается излечиваемой болезнью.

#### **Литература**

1. Бронштейн А.М., Сергиев В.П., Лучшев В.И. и др.// *Русский мед. журнал.* — 1998. — № 3. — С. 1–15.
2. Попов А.Ф. *Тропическая малярия у неиммунных лиц (диагностика, патогенез, лечение, профилактика): Дисс... докт. мед. наук.* — М., 2000.
3. Попов А.Ф., Никифоров Н.Д., Бронштейн А.М. и др. *Лечение и профилактика малярии: Методические рекомендации.* — М., 2000.
4. *Практическая химиотерапия малярии// Серия техн. докл. ВОЗ № 805.* — Женева, 1993.
5. *Руководство по эпидемиологическому надзору за малярией в Российской Федерации/ Под ред. В.П. Сергиева.* — М., 2000.
6. Северов М.В., Попов А.Ф., Чирков В.П.// *Мед. паразитол.* — 2000. — № 2. — С. 59–62.
7. Warrel D.A., Molyneux M.E., Beales P.F.// *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* — 1990. — Vol. 84, suppl. 2. — P. 1–65.
8. *WHO Model Prescribing Information, Drugs Used in Parasitic Diseases* — Geneva: WHO, 1995.

Поступила в редакцию 11.06.02.

#### **PRESENT-DAY TREATMENT OF MALARIA**

A.F. Popov, V.P. Sergiev, V.A. Ivanis

Vladivostok State Medical University, Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine (Moscow)

*Summary* — The paper provides a survey of literature and data of own investigations, which is dedicated to the features of tropical malaria epidemiology and treatment in the current conditions. Describing the treatment regimens for adults and children, the authors discuss the advantages and disadvantages of the present chemicals and draw a conclusion that notwithstanding the problems associated with the drug resistance of the pathogen, provided that there is an early detection, malaria is still curable disease.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 17–20.*

УДК 549.67:61(042)

*А.М. Паничев, Ю.В. Кулаков, А.Н. Гульков*

## ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕОЛИТОВ В МЕДИЦИНЕ

Тихоокеанский институт географии ДВО РАН  
(г. Владивосток),  
Владивостокский государственный медицинский  
университет,  
Дальневосточный государственный университет  
(г. Владивосток)

*Ключевые слова: цеолиты, энтеросорбенты,  
эндотоксикозы, гнойные раны.*

Принципиальная возможность применения цеолитов как энтеро-, лимфо- и гемосорбентов начала обсуждаться сравнительно давно, с тех пор как в медицине стали применяться сорбционные технологии, однако процесс реализации этих возможностей обозначился лишь в начале 90-х годов прошедшего столетия.

Механизм биологического действия природных цеолитов системно начал изучаться в 70-х годах XX века в связи с распространением практики подкормки этими минералами сельскохозяйственных животных. Обзор соответствующих публикаций уже неоднократно проводился нами в работах, посвященных литофагии среди животных и человека [15, 16, 17]. Обычай внутреннего употребления литогенных веществ ранее были характерны для большинства племен и народов. В Африке земляные породы и сегодня регулярно поедают сотни тысяч представителей аборигенного населения. По имеющимся археологическим данным, этот обычай сохранился здесь еще с палеолита [30]. В составе поедаемых веществ преобладают минералы глин (смектит и каолинит), опал, хлориты и цеолиты [15]. Литофагия у людей обычно связана с лечением различных заболеваний, а также с беременностью.

Самый большой объем токсикологических исследований цеолитового сырья был проведен в период изучения Шивыртуйского месторождения (Читинская обл.) – одного из крупнейших в России. В свое время это обеспечило утверждение первых в стране постоянных технических условий для применения цеолитов в животноводстве. Экспериментально было установлено, что при использовании минералов внутрь острой токсичностью они не обладали. При употреблении цеолитов в умеренных дозах они не вызывали патологических изменений в кишечнике и внутренних органах. При длительном кормлении крыс цеолитом не было также выявлено признаков эмбриотоксичности и тератогенности [12, 13].

Аналогичные циклы медико-биологических исследований, только в меньших объемах, выполнены для цеолитовых пород практически всех разведанных месторождений. Результаты их оказались однотипными и свидетельствовали, что при потреблении внутрь в до-

пустимых дозах клиноптилолит-смектитовые породы безвредны для животных и обладают лишь в той или иной мере выраженными биологически активными свойствами. Показано, что цеолиты положительно влияют на метаболические процессы, связанные с поддержанием минерального баланса, выведением из организма ядовитых веществ и продуктов метаболизма, воздействием на симбиотическую микрофлору [14].

Не столь безупречным оказалось соседство цеолитов с клетками организма в условиях прямого контакта. Экспериментами на крысах было выявлено, что при длительном контакте пыли цеолитовых пород с легочными тканями могут проявляться цитотоксические, мутагенные, фиброгенные и слабые канцерогенные свойства [24, 25]. Интересно, что факт слабой канцерогенности цеолитов объясняли присутствием в породах бензапирена, небольшая примесь которого была обнаружена, например, в шивыртуйне [9]. Зарубежные исследователи канцерогенные свойства силикатных минералов связывали с наличием игольчатой фазы кристаллов, имеющих размерность, близкую к минеральным волокнам асбестов [29].

После проведенных тестов на цитотоксичность и канцерогенность цеолитовое сырье четырех из шести крупнейших месторождений России попало в список «неблагонадежных» и фактически лишилось права использоваться в медицине (во всяком случае в неочищенном виде). Самым неблагополучным по «цитотоксическим» показателям, если принять данные Л.Н. Пылева и др. [25], оказалось сырье Чугуевского месторождения (Приморский край). В начале 90-х годов после определения противопоказаний к употреблению цеолитов произошел очередной качественный переход в их исследовании, на этот раз объектом изучения их действия становится непосредственно человек.

Пионерами применения цеолитов в медицине были российские хирурги (М.С. Любарский, Н.И. Богомоллов и Е.М. Блажитко). М.С. Любарский и др. использовали природный цеолит в виде тонкодисперсного порошка в смеси с протеолитическим ферментом для лечения гнойно-некротических ран [10]. Препарат, получивший название «Процеол», хорошо себя зарекомендовал, но технология его применения не была доработана, и метод не нашел распространения.

Более удачным внедрением цеолитов в хирургию были разработки, выполненные в ЧГМА под руководством проф. Н.И. Богомоллова. Для лечения ран на поверхность укладывали контейнер из синтетической ткани, наполненный гранулами дробленого цеолитового туфа, насыщенного раствором гипохлорида натрия. Средние сроки очищения ран при использовании этой методики были на  $3,7 \pm 0,2$  суток короче ( $p < 0,05$ ), чем при традиционных методах лечения, что позволило ускорить наложение ранних вторичных швов. Важнейшим качеством цеолита, которое сразу отметили и оценили читинские хирурги, было то, что минерал хорошо работал не только на первом, но и на последующих этапах раневого процесса [5].

Первая внутриполостная хирургическая операция с применением «цеолитной» аппликационно-сорбционной технологии была проведена также Н.И. Богомоловым в 1993 г. Сущность метода заключалась в том, что контейнеры-аппликаторы, наполненные дробленным цеолитом, насыщенным 0,06% гипохлоридом натрия, помещались к очагам деструкции тканей, а также в места скопления выпота. В зависимости от состояния больного в брюшную полость закладывалось до 8 аппликаторов массой до 500 г и более. При этом входы в брюшную полость на курс лечения повторяли от 2 до 6 раз в зависимости от течения перитонита [6, 7]. За 10 лет было выполнено 49 подобных операций, причем 18 из них – по поводу панкреонекроза.

При проведении первых вмешательств с применением цеолита Н.И. Богомолов и др. для сопоставления эффективности действия параллельно использовали контейнеры с уже применяемыми в хирургии угольными (СКН и «Карболонг») и углеродно-минеральными (СУМС-1) сорбентами. При этом отработанные сорбенты подвергались лабораторному исследованию. В итоге было установлено, что по эффективности сорбции эндотоксинов цеолитовые породы явно превосходили сравниваемые сорбенты. Было выявлено также, что цеолиты оказывали противоотечный и противовоспалительный эффекты в первой фазе раневого процесса. Они повышали уровень общего белка в сыворотке крови, регулировали состав электролитов. Опытным путем было установлено также, что предварительно насыщенный гипохлоритом натрия цеолит обеспечивал лизис фибрина и детрита, а выделившиеся в брюшную полость ферменты и токсины хорошо поглощались сорбентом. Особо было отмечено, что минерал стимулировал процесс регенерации. Под влиянием сорбционно-аппликационной терапии цеолитами развивался феномен ускоренного роста и созревания грануляций, что создавало условия для наложения ранних вторичных швов или выполнения кожной пластики [6].

Опыт Е.М. Блажитко и др. по лечению гнойно-некротических ран с применением цеолитов [2, 3] подтвердил результаты предшественников. Определенным вкладом с их стороны было применение цеолитов при лечении ожоговой болезни. Особо отмечались выраженное антианемическое действие цеолита и активизация процессов биологического синтеза [4].

Для лечения гнойных ран и ожогов нами был предложен вариант применения цеолитов в пакетах из полупроницаемых диализных пленок [18]. Задача состояла в том, чтобы, с одной стороны, максимально сократить вероятность прямого контакта сорбента с тканями организма, а с другой – обеспечить эффективность действия за счет возможности применения более тонко измельченных (до 0,0001 см) природных сорбентов, как наиболее эффективных и дешевых. После лабораторных экспериментов с разными оболочками был выбран натуральный целлофан с размером пор, достаточным для проникновения молекул, сопоставимых по размеру с низкомолекулярными белками. В качестве сорбента использовалась клиноптилолит-сметитовая порода

Милоградского месторождения (Приморский край) с естественным соотношением компонентов (60 и 40%). Как показали испытания, оболочка контейнеров из целлофана обеспечивала эффективное проникновение экссудата, вместе с тем обладала достаточной механической прочностью и не прилипала к ране. Для проведения исследования была изготовлена опытная партия контейнеров, их испытание проведено в отделении гнойной хирургии Главного госпиталя ТОФ [19].

Результаты лечения больных по данной методике в сравнении с контрольной группой были следующие: исчезновение ихорозного запаха из ран у больных отмечалось уже после первой перевязки, зарегистрирована отчетливая динамика лабораторных показателей (уменьшение лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига, и индекса интоксикации, увеличение гемоглобина и эритроцитов) уже ко второй перевязке. Улучшалось общее самочувствие больных опытной группы, в том числе снижалась интенсивность болей. Выявлен отчетливый регресс положительной динамики в случае отмены «перевязок с цеолитом». Ко второй-третьей перевязке у больных опытной группы дно и стенки ран покрывались ровными грануляциями. Глубокие раны выполнялись грануляциями в среднем к пятой-шестой перевязке, при этом ни разу не отмечалось развития патологических грануляций. Сроки лечения были в среднем на 3,2 дня короче по сравнению с таковыми у пациентов контроля. Применение описанных контейнеров у спинальных больных с пролежнями указывало на выраженное биостимулирующее действие цеолита.

Для изучения процессов, протекающих в ожоговой ране при воздействии цеолита, была выполнена серия экспериментов на крысах в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН [20]. Крысам выбривали участок кожи в поясничной области и моделировали ожоговую рану диаметром 2 см. Животные были разделены на 3 группы. Первая – интактные крысы, вторая – животные, не получавшие лечения после ожога. В третьей группе после ожога на рану накладывали контейнер с цеолитом. В качестве объектов для светооптического и электронномикроскопического исследования использовали образцы кожи из раневой поверхности и печени. Было показано, что применение аппликаций цеолитовых контейнеров обуславливало развитие структурных изменений в тканевом микрорайоне кожи, свидетельствовавших о дренирующей и лимфопротекторной роли минералов. В меньшей степени была выражена дегидратация тканей, снижался отек, не развивались вторичные некрозы нижележащих мышц, более сохранной была ультраструктурная организация эндотелия лимфатических капилляров. Как следствие достаточной эвакуационной способности лимфатических коллекторов и снижения токсичности лимфы за счет ее детоксикации в лимфатических узлах, отмечалось меньшее повреждение ткани печени.

Знаменательным рубежом закрепления цеолитов в медицине было создание в середине 90-х годов XX века первых в России и мире двух научно-производственных

фирм, нацеленных на разработку и выпуск биологически активных минеральных добавок к пище (БАД) на основе цеолитовых пород. Одна из них («Новь») была создана в Новосибирске. Ее продукция производилась из сырья Холинского месторождения (Читинская обл.). Второе предприятие («Колос») было зарегистрировано в Уссурийске. Выпуск препаратов налажен на основе сырья месторождения Водораздельное (Приморский край). Продукция обоих предприятий была однотипной: БАД на основе размолотых цеолитовых пород в смеси с отрубями. Новосибирцы выпускали БАД с названием «Литовит». В Приморье производился «Кудюрит» (один из разработчиков – проф. В.А. Петров, ВГМУ). В числе приоритетов В.А. Петрова и его коллег было установление явно выраженного антисклеротического, антианемического и гепатопротекторного действия композиции из цеолита и отрубей [21–23]. К сожалению, дальнейшее исследование «Кудюрита» было прекращено в связи с остановкой производства.

К началу 2000 г. в России появилось еще три предприятия, специализировавшиеся на выпуске цеолитовой продукции медицинского назначения. Одно из них («Литос») было зарегистрировано в Тюмени. Его продукцией стали БАД на основе сырья Люльинского месторождения (Приполярный Урал). Второе предприятие организовано в Москве («Цамакс») и третье («Ковчег- III») – во Владивостоке. Выпуск цеолитосодержащих БАД в Москве и Владивостоке был налажен из химически очищенного сырья Чугуевского месторождения. В 2003 г. появился первый зарубежный препарат на основе природного цеолита («Мегамин»), разработанный при участии хорватских, австрийских, германских и американских ученых.

К настоящему времени вся гамма БАД и медпрепаратов, выпускаемых на основе природных цеолитов, опробована в эксперименте и клинике при различных патологических состояниях. Наибольшую эффективность они обнаружили как лечебно-вспомогательные средства сорбционной терапии при заболеваниях, сопровождающихся интоксикацией организма. Наиболее основательные экспериментальные исследования механизма антитоксического действия цеолитов в нашей стране были проведены в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (Новосибирск) [1, 13]. В этих работах обобщены результаты исследования влияния природного цеолита в составе БАД «Литовит», а также других, наиболее используемых в настоящее время сорбентов на организм животных при эндогенной интоксикации. Именно синдром эндотоксико́за, какую бы нозологическую форму он ни сопровождал, по мнению упомянутых авторов, является полем приложения любого сорбента. Резюмируя результаты исследований, Ю.И. Бородин и др. [13] высказали предположение, что взаимодействие сорбирующего вещества с лимфатическими структурами имеет не только регионарный характер, но осуществляется на системном уровне. Экспериментально доказано, в частности, что применение цеолита как энтеросорбента

стимулирует Т-клеточное звено иммунитета, активирует процесс пролиферации лимфоцитов, повышает устойчивость клеток крови к воздействию токсических веществ. Показано также, что цеолит стабилизирует мембраны тучных клеток, уменьшая тем самым их дегрануляцию. Авторы считали, что применение цеолитов в принципе приемлемо для снятия токсикозов, в том числе при заболеваниях гепатобилиарной системы.

Явно выраженные гепатотропные и гепатопротекторные свойства цеолитов подтвердила кроме ранее упомянутых исследований экспериментальная работа Е.Ю. Сорокиной и др. [26], а также результаты клинического применения литовита при лечении гепатитов разной этиологии [8, 11]. Учреждениями, проводившими клинические исследования, БАД «Литовит» рекомендован к применению как монотерапевтическое средство для лечения гепатитов А, В, С легкой степени тяжести и как элемент комплексной терапии при гепатитах средней и тяжелой степени. Среди эффектов отмечены уменьшение размеров печени, ослабление диспептических явлений, ликвидация астено-вегетативного синдрома, нормализация функциональных проб печени, купирование интоксикации, снижение сроков нахождения больных в стационаре [11].

Успешно опробовались цеолитосодержащие БАД и при заболеваниях пищеварительной системы в составе комплексного лечения и монотерапии. Хороший эффект наблюдался при хроническом гастрите, калькулезном и некалькулезном холециститах, хронических панкреатитах, дискинезии желчных путей, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, колитах, энтероколитах и дисбактериозах [11]. Эффект повышения защитных сил организма при применении цеолитов, отмеченный многими авторами, как в эксперименте, так и в клинике, предопределяет возможность создания на основе цеолитов «эффективных адаптогенов» [1, 13, 28]. В этой связи интересен опыт применения «Литовита» в качестве адаптогена у строителей Северо-Муйского тоннеля [27]. Результаты обследования людей до и после 2-недельного приема этой БАД показали снижение выраженности функциональных расстройств органов пищеварения и мочевыделительной системы. Количество лиц с аллергическими реакциями уменьшилось с 22,9 до 9,1%.

Особого внимания заслуживают результаты исследований, связанные с созданием и испытанием препарата «Мегамин», активно рекламируемого в России в последнее время (в 1 г его содержится 750 мг тонко размолотого клиноптилолита, 70 мг биогенного кальция и 35 мг магния). Судя по информации, почерпнутой из Интернета, исследования проведенные М. Количем в Калифорнийском университете в 2000 г., свидетельствовали о том, что «Мегамин» тормозит рост раковых клеток человека. Клинические испытания «Мегамина», проведенные в ряде хорватских клиник с привлечением 280 пациентов, показали, что употребляемый в комбинации с классической химиотерапией препарат улучшает на 25–35% показатели

ряда ферментов, оптимизирует количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень содержания железа в крови и СОЭ. Более чем у 150 пациентов был зафиксирован явно позитивный эффект от приема «Мегамина» в сочетании с классическими терапевтическими методами (химио- и лучевая терапия).

Таким образом, несмотря на большой объем исследований по применению цеолитов в медицине признать их достаточными для понимания всех процессов взаимодействия минералов с организмом нельзя. Пока только есть основания для утверждения, что направление, в котором сделаны первые шаги, выбрано верно.

### Литература

- Бгатова Н.П., Новоселов Я.Б. *Использование биологически активных пищевых добавок на основе природных минералов для детоксикации организма.* – Новосибирск: Экор, 2000.
- Благитко Е.М., Бромбин А.И., Беспалов А.А., Бугайченко Н.В. // *Природные минералы на службе человека.* – Новосибирск, 1997. – С. 90.
- Благитко Е.М., Новоселов Я.Б. // *Природные минералы на службе человека.* – Новосибирск, 1997. – С. 91-93.
- Благитко Е.М., Полякевич А.С. // *Природные минералы на службе человека.* – Новосибирск, 1997. – С. 94-96.
- Богомолов Н.И. // *Сб. тез. докл. юбилейной научно-практич. конф., посвященной 75-летию окружного военно-клинического госпиталя.* – Екатеринбург, 1995. – С. 137-138.
- Богомолов Н.И., Кулиш Н.И., Минина Л.А. и др. // *Патент РФ № 2123361 кл. А61М31/00, А61К33/06.* – 1998.
- Богомолов Н.И., Чередник А.В., Богомолова Н.Н. и др. // *Патент РФ № 2188045 кл. А61М31/00, А61К33/06, 31/197.* – 2002.
- Красильникова И.В., Черноусова Н.Я., Новоселов Я.Б. // *Природные минералы на службе человека: Минеральная среда и жизнь.* – Новосибирск, 1999. – С. 121-123.
- Кривошеев Л.В., Пылев Л.Н., Лемясев М.Ф., Валамина И.Е. // *Перспективы применения цеолитсодержащих туфов Забайкалья.* – Чита, 1990. – С. 137-134.
- Любарский М.С., Плешаков В.П., Шевела А.И. *Местная сорбционная терапия перитонита.* – Новосибирск: РИПЭЛ, 1992. – С. 56-79.
- Мезенцева Н.Г., Миронова Г.Ф., Мичурина О.Н., Новоселов Я.Б. // *Природные минералы на службе человека.* – Новосибирск: Экор, 2000. – С. 102-135.
- Минина Л.А., Павленко Ю.В., Болтян В.А. и др. // *Использование цеолитов Сибири и Дальнего Востока в сельском хозяйстве.* – Новосибирск: КемНИИСХ, 1988. – С. 28-35.
- Морфофункциональная оценка воздействия биологически активной добавки «Литовит» на органы и системы организма/ Бородин Ю.И., Горчаков В.Н., Бгатова Н.П. и др. – Новосибирск: Экор, 2000.
- Нетреба Г.К., Терещенко Т.М., Одинцова В.И. // *Известия высших учебных заведений: Северо-Кавказский регион.* – 1993. – Т. 3. – С. 131-134.
- Паничев А.М. *Литофагия в мире животных и человека.* – М.: Наука, 1990.
- Паничев А.М. *Автореф. дисс... докт.* – Владивосток, 1998.
- Паничев А.М., Гульков А.Н. *Природные минералы и причинная медицина будущего.* – Владивосток: Изд-во ДВГТУ, 2001.
- Паничев А.М., Силкин С.Н., Гульков А.Н. // *Северный регион: стратегия и перспективы развития – Ч. II.* – Сургут: Изд-во СурГУ, 2003, -, С. 100-101.
- Паничев А.М., Силкин С.Н., Гульков А.Н. // *Северный регион: стратегия и перспективы развития. – Ч. II.* Сургут: Изд-во СурГУ, 2003, с. 103-104.
- Паничев А.М., Бгатова Н.П., Силкин С.Н. и др. // *Северный регион: стратегия и перспективы развития. – Ч. II.* – Сургут: Изд-во СурГУ, 2003, с. 101-102.
- Петров В.А., Семанив М.И., Осенняя Н.Б. Тарасенко Г.А. // *Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».* – М., 1996. – С. 605.
- Петров В.А., Семанив М.И., Саенко А.Г., Посохова А.В. // *Рос. национальный конгресс.* – М., 1997. – С. 607.
- Петров В.А., Семанив М.И., Береснева Н.В. и др. // *Рос. национальный конгресс.* – М., 1997. – С. 405-406.
- Пылев Л.Н., Валамина И.Е. // *Природные цеолиты России: Медико-биол. исслед. и примен. в сельск. хозяйстве.* – Т. 2 – Новосибирск, 1992. – С. 47-49.
- Пылев Л.Н., Васильева Л.А., Валамина И.Е. // *Природные минералы на службе человека: Минеральная среда и жизнь.* – Новосибирск: Экор, 1999. – С. 68-70.
- Сорокина Е.Ю., Левицкая А.Б., Аксюк И.Н. // *Вопросы питания.* – 1995. – № 3. – С. 16-18.
- Хаснулин В.И., Селятицкая В.Г., Хаснулин П.В. // *Природные минералы на службе человека: Минеральная среда и жизнь.* – Новосибирск: Экор, 1999. – С. 161-163.
- Шорина Г.Н., Архипов С.А., Позднякова С.В. и др. // *Природные минералы на службе человека.* – Новосибирск: Экор, 2000. – С. 84-95.
- Rom W.N., Casey K.R., Parry W.T. et al. // *Environ. Res.* – 1983. – Vol. 30. – P. 1-8.
- Vermeer, D.E. // *Nat. Geogr. Soc. Res. Rep.* – 1984. – Vol. 16. – P. 705-711.

Поступила в редакцию 09.06.03.

### USE OF ZEOLITES IN MEDICINE

A.M. Panichev, Yu.V. Kulakov, A.N. Gulkov  
Pacific Institute of Geography of Far-Eastern Branch Office  
of Russian Academy of Sciences (Vladivostok), Vladivostok State  
Medical University, Far-Eastern State University (Vladivostok)  
Summary – In these researches the authors analyse the experience under using natural zeolites in medicine as well as the respective experimental investigations as to published findings. As is shown, good perspectives can be viewed if making both local sorbents for surgery and enterosorbents for concomitant therapy of pathologies accompanied by intoxication. Immunomodulatory and antistress properties of zeolites can be used if making adaptogens of high-performance. A wide spectrum and a high effectiveness of biological action of zeolites, indicated by many authors, point to the fact that the expansion of minerals in the market of medicines within the next few years tends to increase.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 21-24.

УДК 616.12-009.72-036.12-085.224.003

*Е.В. Соляник, Л.А. Беляева, Б.И. Гельцер*

## **ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПОЗИЦИЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Владивостокский государственный медицинский университет,  
МООО фармакоэкономических исследований,  
Владивостокский филиал

*Ключевые слова: фармакоэкономика, хроническая коронарная болезнь сердца, органические нитраты.*

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из главных причин смертности во всех странах мира. Помимо этого, их длительное течение обуславливает значительные финансовые потери государства и индивидуума, связанные с лечением и обеспечением социальной адаптации больных. По данным различных зарубежных источников, стоимость одного случая коронарной болезни сердца (КБС) составляет от 20 000 до 70 000 долларов США в год [4, 5]. В России стоимость лечения стенокардии по некоторым расчетам значительно меньше и эквивалентна 1560 долларам США в год [1]. Это связано с различием в структуре прямых и косвенных затрат, которая в России существенно отличается от других стран большим числом дней госпитализации, низкой стоимостью рабочего времени медицинского персонала и высокой долей собственных расходов пациента, связанных с приобретением лекарственных средств [2].

Последние десятилетия характеризуются широким распространением фармакоэкономических исследований, в том числе и при сердечно-сосудистой патологии. Изучение экономической составляющей различных программ лечения КБС позволяет определять как общие, так и индивидуальные финансовые приоритеты. В структуре КБС преобладают ее хронические формы, требующие длительного и затратного лечения. При этом, однако, не всегда ожидается положительный лечебный результат, что в значительной степени обусловлено и финансовой несостоятельностью больных. В связи с этим крайне важно сопоставлять расходы и преимущества проводимой терапии для обеспечения наиболее рационального подхода к лечению.

Выбор адекватных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний часто основывается на данных метаанализа крупномасштабных рандомизированных исследований. Данные доказательной медицины позволяют оценить не только клиническую эффективность проводимой терапии, но и ее влияние на снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф и смертности. Однако не всегда существует возможность прове-

дения исследований соответствующего дизайна. В частности, это касается органических нитратов, которые применяются для лечения КБС более 100 лет и остаются актуальными до настоящего времени, несмотря на отсутствие данных об их влиянии на «конечные точки». Более того, для проведения плацебоконтролируемых исследований нитратов существуют проблемы этического характера. В этом случае для стандартизации подходов необходимо оценивать влияние терапии нитратами на «суррогатные точки». Для хронической КБС — это динамика приступов стенокардии, число сублингвально принимаемых таблеток нитроглицерина, частота и длительность эпизодов безболевого ишемии. Получение таких данных для различных групп нитратов не вызывает значительных трудностей, поэтому возможно проведение фармакоэкономического анализа методами «минимизации затрат» и расчета показателя «стоимость/эффективность».

В настоящее время из всех групп органических нитратов предпочтение отдается препаратам изосорбид динитрата (ИСДН) и изосорбид-5-моонитрата (ИСМН) различных форм высвобождения. Все имеющиеся в арсенале препараты, обладая сопоставимой клинической эффективностью, различаются стоимостью. Особое внимание уделяется ИСМН, как наиболее перспективным в плане фармакокинетических характеристик. Исследования различных групп и лекарственных форм нитратов с учетом их клинико-экономической эффективности носят фрагментарный характер и не дают полного представления об экономических преимуществах тех или иных препаратов [3].

Целью данной работы явилось проведение фармакоэкономического анализа различных групп и лекарственных форм органических нитратов доступными методами для оптимизации проводимого лечения с учетом клинико-экономической целесообразности.

Анализ проведен ретроспективно по результатам открытых контролируемых клинических исследований 295 больных со стабильной стенокардией различных функциональных классов (табл. 1) в возрасте от 41 года до 76 лет (в среднем  $54,09 \pm 0,6$  года). Использовались препараты ИСДН и ИСМН обычной и пролонгированной формы высвобождения в сопоставимой дозировке, назначавшиеся в 76,8% случаев в режиме монотерапии (табл. 2).

Для оценки антиангинального эффекта нитратов регистрировалась динамика приступов стенокардии до и после курса лечения продолжительностью в 30 дней. Данный срок обусловлен фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками указанных лекарственных средств. Такая продолжительность лечения наиболее оптимальна для оценки антиангинальной эффективности. Показатели рассчитывались исходя из оптимальной среднетерапевтической дозы с учетом приема препаратов и определения средней поддерживающей дозы при употреблении по основному показанию. Для ИСДН такая доза составила 80 мг/сут., для

ИСМН — 50 мг/сут. В фармакоэкономическом анализе учитывались только прямые расходы, то есть затраты на лечебно-диагностические мероприятия и приобретение лекарств. Дизайн исследования во всех группах был одинаковым, поэтому достоверными могли оказаться лишь стоимостные различия.

Нитраты обладают идентичными клиническими эффектами и различаются лишь ценой, поэтому был проведен анализ минимизации прямых лекарственных затрат. Хотя этот метод имеет ограниченное значение, он все же позволяет оценить некоторые экономические преимущества фармакотерапии. Была рассчитана стоимость курсовой дозы различных групп и лекарственных форм при условии сопоставимой клинической эффективности (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Кол-во больных	
	абс.	%
Пол: мужской	198	67,1
женский	97	32,9
Стенокардия:		
1 функциональный класс	5	1,7
2 функциональный класс	30	10,1
3 функциональный класс	197	66,7
4 функциональный класс	63	21,3
Сопутствующие состояния:		
артериальная гипертензия 2-3 ст.	131	44,4
нарушения ритма и проводимости	132	44,7
сердечная недостаточность 2-3 функционального класса по NYHA	102	34,5
сахарный диабет II типа	104	35,5
ожирение	52	17,6

Таблица 2

Характеристика препаратов ИСДН и ИСМН, включенных в фармакоэкономическое исследование

Препарат	Дозировка, мг	Кол-во в упак.	Цена <sup>1</sup> руб.
ИСДН обычный			
Нитросорбид <sup>2</sup>	10	50	10,5
ИСДН пролонгированный			
Кардикет 40 ретард <sup>3</sup>	40	50	150,0
ИСМН обычный			
Моночинкве <sup>4</sup>	40	30	111,0
Моносан <sup>5</sup>	40	30	123,0
Мономак <sup>6</sup>	40	50	155,0
ИСМН пролонгированный			
Моночинкве ретард <sup>4</sup>	50	30	230,0
Мономак 50Д <sup>6</sup>	50	20	155,0
Эфокс лонг <sup>3</sup>	50	30	219,0

<sup>1</sup> Средние цены в аптеках Владивостока на IV квартал 2002 г.

<sup>2</sup> Производитель «Акрихин», Россия.

<sup>3</sup> Производитель Schwarz Pharma AG, Германия.

<sup>4</sup> Производитель Berlin-Chemie, Германия.

<sup>5</sup> Производитель PRO.MED. CS Praha, Чехия.

<sup>6</sup> Производитель Heinrich Mask, Германия.

При рассмотрении результатов анализа минимизации затрат абсолютным лидером выглядел ИСДН обычной формы высвобождения — нитросорбид. Однако он значительно уступал всем другим нитратам по фармакокинетическим параметрам. Из более современных препаратов наименьшей стоимостью обладал кардикет 40 ретард и Мономак обычной формы высвобождения. Наиболее перспективными в плане длительного лечения КБС считаются ИСМН пролонгированной формы. В этой группе минимальную стоимость имел эфокс лонг.

Поскольку анализ минимизации затрат не позволяет соотнести расходы и эффективность проводимого лечения, наиболее перспективным является расчет показателя «стоимость/эффективность», дающий более четкое представление об экономической целесообразности лекарственной терапии.

В представленной работе рассчитан показатель «стоимость/эффективность» для различных групп и лекарственных форм нитропрепаратов. За критерий эффективности принята разница между средним количеством приступов стенокардии в день до начала курсового лечения и через 30 дней приема препарата. Показатель определяли, используя следующую формулу:  $CEA = P \times 30 / N_1 - N_2$ , где CEA — показатель «стоимость/эффективность»,  $P \times 30$  — стоимость курсового лечения,  $N_1 - N_2$  — разница между средним количеством приступов стенокардии в сутки до и после лечения.

Анализ полученных данных показал, что наиболее затратно-эффективными оказались ИСМН обычной формы высвобождения. Наименьшими затратами на единицу эффективности обладали ИСДН и ИСМН пролонгированной формы: кардикет 40 ретард и эфокс лонг (табл. 4).

Поскольку в анализ были включены только оригинальные инновационные препараты с сопоставимой стоимостью, можно считать, что кардикет 40 ретард и эфокс лонг являются предпочтительными с точки зрения затратной эффективности. Довольно низкий показатель «стоимость/эффективность» у нитросорбида кажется привлекательным лишь при первом рассмотрении. Следует учитывать, что длительность антиангинального эффекта у этого препарата составляет в среднем 4 часа, поэтому требуется его прием до 4 раз

Таблица 3

Затраты при курсовом лечении КБС препаратами ИСДН и ИСМН

Препарат	Цена таблетки, руб.	Стоимость курса лечения, руб.
Нитросорбид	0,21	50,4
Кардикет 40 ретард	3,00	180,0
Моночинкве	3,70	222,0
Моносан	4,10	246,0
Мономак	3,10	186,0
Моничинкве ретард	7,66	230,0
Мономак 50Д	7,75	232,5
Эфокс лонг	7,30	219,0

Таблица 4

Затратная эффективность при лечении КБС различными формами ИСДН и ИСМН

Препарат	N <sub>1</sub> –N <sub>2</sub>	$\frac{\text{стоимость}}{\text{эффективность}}$
Нитросорбид	4	16,8
Кардикет 40 ретард	10	14,5
Моночинкве	11	20,2
Моносан	11	22,3
Мономак	10	18,6
Моночинкве ретард	12	19,1
Мономак 50Д	12	19,3
Эфокс лонг	13	16,8

в сутки. В то же время при использовании эфокс лонг достаточно лишь 1 таблетки в сутки для обеспечения оптимального антиангинального эффекта и продолжительного безнитратного периода. В этом случае значительно выше как качество проводимой терапии, так и качество жизни пациента.

Кроме того, при лечении нитросорбидом была выявлена минимальная клиническая эффективность – разница между количеством приступов стенокардии до и после лечения статистически недостоверна. Следовательно, тридцатидневного курса лечения этим препаратом оказалось явно недостаточно для достижения клинически значимого результата.

В проведенном исследовании не учтен тот факт, что результаты изменятся, если изменятся введенные в расчет параметры, например, продолжительность лечения, связанная с изменением частоты возникновения приступов стенокардии и толерантности к физической нагрузке. Некоторые параметры клинической эффективности различных групп и лекарственных форм нитропрепаратов не имеют строго фиксированных значений, а варьируют в определенных пределах. Для более точной оценки стоимостных результатов лечения КБС органическими нитратами необходимо применение и других методов фармакоэкономического анализа, в том числе с привлечением экономического моделиро-

вания. Перспективы такого исследования просматриваются достаточно отчетливо. Дальнейшая разработка концепции фармакоэкономического анализа на этапах амбулаторной и стационарной помощи больным с коронарной болезнью сердца реально минимизирует затраты учреждений здравоохранения, органов социального обеспечения и самих пациентов.

#### Литература

1. Кобзарь Л.В., Батоева Б.Г.// *Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия: Тезисы II Всероссийского конгресса.* – 2000. – № 4. – С. 100.
2. Кобина С.А.// *Фармация.* – 1999. – № 5. – С. 20-23.
3. Перепеч Н.Б., Нестерова И.В., Недошвин А.О.// *Кардиология.* – 1999. – № 10. – С. 20-22.
4. *Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: AHA// Lancet.* – 1995. – No. 345. – P. 669-685.
5. Kuntz K., Tsevat J., Goldman L. et al.// *Circulation* – 1996. – No. 94. – P. 957-965.

Поступила в редакцию 26.10.02.

#### APPLICATION OF ORGANIC NITRATES DURING TREATMENT OF CHRONIC CORONARY HEART DISEASE FROM THE POSITION OF PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS

E.V. Solyanik, L.A. Belyaeva,  
B.I. Geltser

Vladivostok State Medical University, MOOO

of Pharmacoeconomic Researches, Vladivostok branch

*Summary* – The long-term course of the cardiovascular diseases results in considerable financial losses of the state and the individual. The purpose of this work was to carry out the pharmacoeconomic analysis based on the cost minimization methods and the index «cost/effectiveness» of various groups and forms of organic nitrates, which was going to be made retrospectively, by the results of open controlled clinical trials. 295 patients suffering from stable angina pectoris of different functional classes had participated in the investigations. The analysis of the findings showed that derivatives of isosorbide-5-mononitrite of ordinary release form had been the most cost-effective. The least costs per effectiveness unit had had prolonged nitrates: kardiket 40 retard and efox long. Thus, prolonged nitrates application under coronary heart disease is more rational and economically sound.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 25-27.*

УДК 616.831-002-022.913.234:578.833.27]-036.22(571.63)

С.Е. Гуляева, А.А. Афанасьева, А.А. Овчинникова

## КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* клещевой энцефалит, клиника, эпидемиология.

Клещевой энцефалит (КЭ) остается одной из наиболее распространенных природно-очаговых инфекций в Приморском крае [1, 2, 7]. Близкий к субтропическому климат этого региона и сохранение мало-

обжитых таежных территорий, расположенных в долинах и падах между сопками (в так называемых ключах) или на возвышенностях, покрытых смешанным лесом, создает благоприятные условия для обитания и размножения клещей. Однако постепенное освоение территорий природных очагов инфекций, с одной стороны, и огромная экологическая нагрузка на человеческий организм (повышенная радиация, частота стрессовых ситуаций, рост информационного напряжения, бесконтрольное употребление химиотерапевтических и гормональных препаратов), с другой – способствуют изменению свойств, как самого возбудителя, так и человеческого организма. Это находит отражение в трансформации показателей заболеваемости данной нейроинфекцией, особенностей ее клинических проявлений и исходов [3-6].

Целью настоящего исследования явился анализ динамики клинико-эпидемиологических особенностей КЭ в Приморском крае за 65-летний период. Материалом стали данные органов государственной статистики и база данных краевого центра клещевых инфекций по заболеваемости.

Первые описания КЭ в Приморском крае относятся к 1933 г. Регистрация заболеваемости начата в 1937 г. За весь 65-летний период численность заболевших достигла 5289 человек. Последнее десятилетие характеризовалось значительным ростом заболеваемости (1647 заболевших, что составило 1/3 от числа зарегистрированных за весь 65-летний период) и изменением показателей в структуре клинических форм и летальности [8].

До 1990 г. сформировалось устойчивое мнение об относительно низком (в пределах 4 на 100 тыс. населения) уровне заболеваемости КЭ в Приморье, но при его особой тяжести, когда удельный вес очаговых форм достигал 80%, а летальность колебалась от 20 до 38% [5, 9]. Эти показатели находились в определенном контрасте с данными других регионов страны. Так, на Среднем Урале за тот же период времени относительный показатель заболеваемости не опускался ниже 22 на 100 тыс. населения, а частота регистрации очаговых форм не превышала 12,2% и летальность — 6% [3, 5]. С 1990 г. в Приморском крае возникли отличительные изменения в показателях заболеваемости данной инфекцией. Ее уровень к 2000 г. поднялся с 3,7 до 7,9 на 100 тыс. населения, а летальность сократилась почти вдвое (с 18,8% в 1990 г. до 9,8% в 2000 г.). Изменились возрастной и профессиональный составы заболевших, трансформировалась клиника.

Остановившись подробнее на особенностях динамики клинических проявлений этой нейроинфекции в Приморском крае, следует сказать следующее. В первые два десятилетия в подъемах заболеваемости прослеживалась определенная закономерность: они регистрировались каждые два-три года с периодическими всплесками, достигающими максимальной высоты один раз в десять лет. Заболеваемость удерживалась на высоком уровне (4,8 и 6 на 100 тыс. населения соответственно), отражая, с одной стороны, повышенный интерес к КЭ, с другой — отсутствие радикальных мер его профилактики и лечения. Такие показатели свидетельствовали не только о цикличности, но и тяжести клинических проявлений этой нейроинфекции в Приморском крае [10-12].

Особенностью клиники КЭ являлось острое начало, преобладание очаговых форм с максимумом развития полиоэнцефаломиелитического синдрома, частое присоединение судорожных явлений (более чем у 11% заболевших в остром периоде) с высоким удельным весом одной из самых тяжелых форм клещевого энцефалита — эпилепсии Кожевникова [13]. Стадийность нейроинфекционного процесса, как правило, прослеживалась отчетливо: инкубационный период в среднем составлял 2-3 недели, продромальный — не более 2 дней, лихорадочный достигал 3 недель, период реконвалес-

ценции — 3-3 месяца, период восстановления — 2 лет. В острой стадии заболевания ядром клинических проявлений всегда оказывалось сочетание общеинфекционных и токсических явлений с симптомами очагового поражения нервной системы [11].

*Общезинфекционный синдром* характеризовался внезапным началом с появлением головной боли (преимущественно в лобно-височных отделах головы с фото- и фонофобией), головокружения, тошноты и многократной рвоты, болей в мышцах шеи и конечностей, гиперемии лица и верхней части туловища, гипертермией. Для последней характерны быстрый подъем температуры до 38-40°C, которая удерживалась в виде своеобразного «плато» от нескольких часов до 21 дня или приобретала двухволновый характер в подъемах, когда каждый из них представлял собой «плато» с такой закономерностью, при которой первый оказывался менее напряженным и короче второго, а промежуток между ними достигал длительности, обеспечивающей завершение лихорадочного периода в 3 недели. Кроме этого началу КЭ присущи нарушения сознания (от сомноленности до комы или психомоторного возбуждения), судорожный синдром с изменениями витальных функций, яркие вегетативные дисфункции (лабильность пульса, слюнотечение, резкие колебания артериального давления и др.), а также лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения крови. На этом фоне отчетливо проявлялся менингеальный симптомокомплекс и возникали признаки очагового поражения нервной системы.

Спинномозговая жидкость в основном сохраняла прозрачность и была бесцветной (в 10-19% случаев обнаруживалась опалесценция и изменение в виде ксантохромии или цвета «мясных помоев», что отражало присоединение субарахноидальных кровоизлияний). Содержание белка незначительно отличалось от нормы в сторону повышения от 0,01 до 0,66 г/л, цитоз колебался от 30 до 280 в 1 мл и носил в основном лимфоцитарный характер. При смешанном цитозе его смена на лимфоцитарный возникала в течение первых 7-8 дней.

Очаговые неврологические симптомы отражали область максимального поражения мозговых структур. Их характер позволял выделить несколько ведущих синдромов. *Полиоэнцефалитический синдром* отличался молниеносностью течения и высокой летальностью, характеризуюсь преимущественным поражением двигательных ядер ствола мозга, формирующим развитие бульбарного синдрома, нарушениями сознания и витальных функций, изменениями дыхания по типу Чейна-Стокса, падением сердечной деятельности и артериального давления. *Полиоэнцефаломиелитический синдром* встречался приблизительно у 10% заболевших, отличаясь от полиоэнцефалитического присоединением клинических симптомов, свидетельствующих о поражении моторных клеток спинного мозга (в основном в области шейного утолщения), что проявляло себя вялыми шейно-плечевыми параличами. Этот вариант течения КЭ давал 30% летальности и часто переходил в прогрессирующее течение.

*Полиомиелитический синдром* наблюдался значительно реже, характеризуясь развитием паралитических форм полиомиелита на фоне общеинфекционных и общемозговых явлений. *Полирадикулоневритический синдром*, как правило, имитировал клинику восходящего паралича Ландри, нередко завершаясь тотальным поражением ядер черепных нервов бульбарной группы, тетрапарезом, судорожным синдромом и атаксией с последующим нарушением витальных функций и развитием летальных исходов. *Менингоэнцефалитический синдром* встречался не более чем у 30% заболевших и протекал в виде диффузного или очагового поражения структур головного мозга — возникала рассеянная симптоматика, включавшая в себя гиперкинезы, миоклонии в различных группах мышц лица и верхней части туловища, акинезию, судорожный синдром, монопарезы. Все это происходило на фоне общеинфекционных проявлений, нередко в первые 2-4 дня переходящих в кому и завершающихся летальным исходом.

В случаях нарушений витальных функций в лихорадочном периоде не удавалось выявить очаговой неврологической симптоматики, а она регистрировалась только при падении температуры и возвращении сознания. Однако ее диагностика позволяла обозначить среди очаговых форм полиоэнцефалитическую, полиомиелитическую, менингоэнцефалитическую и полирадикулоневритическую. Отсутствие очаговой неврологической симптоматики становилось основанием для диагностики неочаговых (инаппарантной, менингеальной и лихорадочной) форм патологии.

*Менингеальная форма* характеризовалась всеми чертами, присущими серозным менингитам с острым течением. Все проявления менингеального симптомокомплекса достигали апогея на 1-4-й день заболевания. Они, как правило, выступали на фоне сомнолентности или психомоторного возбуждения и обычно регрессировали к 8-20 дню болезни. Но иногда симптоматика удерживалась до 2 месяцев, отличаясь появлением периодов ухудшения общего состояния, которые сопровождалась нарастанием цитоза ликвора и волнообразным течением с длительными (до 2 лет) церебралитическими проявлениями или развитием гипертензионного синдрома (в 2% случаев наблюдалось прогредиентное течение).

*Лихорадочная форма* выявлялась в 15-40% случаев от общего числа заболевших. Она характеризовалась внезапным высоким подъемом температуры (до 38-39°C), возникающим в первые четверо суток и оставляющим после себя длительный субфебрилитет.

Наиболее демонстративным проявлением тяжести КЭ становилось развитие *эпилепсии Кожевникова*, регистрация которой в первые десятилетия достигала 60%. При этом максимум выявления обнаруживался на спаде подъемов заболеваемости КЭ с частым развитием у пациентов в возрасте до 20 лет. Эта форма отражала сложные перестройки в двигательных структурах мозга, возникавшие при КЭ. Основное ядро ее клинических проявлений составляла триада: судорожный синд-

ром, спастико-атрофические парезы и контрактурные установки в конечностях, охваченных гиперкинезом. В первые месяцы и годы генерализация гиперкинеза достигала степени общего эпилептического припадка. В дальнейшем она ограничивалась отдельной конечностью или распространением по гемитипу, всегда сопровождаясь болевыми феноменами и усиливаясь при эмоциональном напряжении, попытке произвести точные движения и воздействии внешних раздражений.

Летальность при КЭ в эти годы колебалась от 8 до 41,3% и обнаруживала некоторую зависимость от эффективности терапевтических мероприятий. Так, до 1940 г., когда в основном проводилось симптоматическое лечение (покой, анальгетики, витаминотерапия), летальность стойко держалась на высоких цифрах (в среднем 28,4%). Применение с 1942 г. внутримышечного введения сыворотки крови реконвалесцентов привело к снижению этой цифры до 15,1%, использование к началу второго десятилетия комплекса реанимационных мероприятий имело результатом падение летальности до 8,8%.

Тщательный анализ клинических наблюдений показал, что медикаментозная терапия не является единственным фактором, влияющим на величину летальности. Так, в последующие два десятилетия периодичность подъемов изменилась: максимум заболеваемости стал обнаруживаться на каждый пятый-шестой год, хотя среднее число заболевших за каждое из десятилетий не изменялось. Лица, перенесшие КЭ в годы его подъемов, составили 74,1% из общего числа всех заболевших за этот период времени; летальных исходов на годы подъемов заболеваемости также пришлось 70,2% из общего числа. Несмотря на использование всего арсенала терапевтических мероприятий, летальность стала четко коррелировать с численным уровнем заболеваемости и, вероятно, вирулентностью циркулирующего в отдельные годы и сезоны вируса, колеблясь от 8 до 35%.

В период с 1960 по 1980 годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости КЭ (ее уровень упал до 1,3 на 100 тыс. населения) и изменилась тяжесть клинических проявлений. Несмотря на склонность к сохранению очаговых форм, частота их регистрации перестала превышать 64%, уровень развития менингоэнцефалитического синдрома достиг величин полиоэнцефаломиелитического. Параллелизм между выраженностью менингеального синдрома, характером изменений ликвора и тяжестью клинических проявлений нейроинфекции исчез, резко возросло число серонегативных форм. Одновременно уменьшилось (до 1,7%) количество случаев с прогредиентным течением. Хотя эпилепсия Кожевникова продолжала ежегодно регистрироваться, волнообразное течение нейроинфекции оставалось, и угроза новых обострений с развитием тяжелых форм сохранялась (подъемы регистрировались в 1963, 1966, 1969, 1973, 1976, 1979 и 1984 г., то есть через каждые 3-4 года).

С начала 90-х годов XX века заболеваемость КЭ вновь стала возрастать, достигнув к 1994 г. уровня 7,2 на 100 тыс. населения и коррелируя с подобным ростом в других регионах страны. За одно десятилетие (1991–2000 гг.) было зарегистрировано 1647 случаев заболевания, что составило 71,4% из всех обратившихся с фактом присасывания клеща. В десятилетней кривой возникло два подъема: в 1995 и 1998 г. с максимумом в 1995 г. (8,2 на 100 тыс. населения). Вновь увеличилось число серопозитивных форм. Заболеваемость лиц, проживающих в городах, отчетливо превысила заболеваемость сельских жителей. Среди заболевших стабильно преобладали (65,8%) лица мужского пола с хорошими физическими данными в возрастной группе от 36 до 45 лет (27,8%). Уровень очаговых форм остался в пределах 66,5%, неочаговых – 33,5%. В структуре очаговых форм стал стабильно доминировать менингоэнцефалитический синдром (47,1%), а среди неочаговых – менингеальный (53%). Эпилепсия Кожевникова развивалась в единичных случаях.

Изменилась длительность инкубационного (до 60 дней) и лихорадочного периодов (до 10–12 дней). Лихорадка потеряла специфическую форму «плато», нередко приобретая неправильный тип. Сократилось количество случаев (до 6,7%) с двухволновым течением острого периода (оно стало прерогативой детского возраста и отличалось короткими подъемами – в 2–3 дня). Возросло число наблюдений с регистрацией психотических расстройств в первые дни болезни. Особенностью неочаговых форм оказывался короткий (до 3 дней) лихорадочный период, яркость проявлений вегетативных дисфункций и длительность их выявления на фоне выраженной астенизации.

Возникла возможность выделения различных вариантов течения: легкого (в 26,5%), средней тяжести (в 56,8%) и тяжелого (в 26,5%). При этом оказалось, что в случаях с очаговыми формами чаще (в 74%) наблюдалось течение средней степени и тяжелое. Неочаговые формы отличались преобладанием легкого (62%) и значительно реже (23%) средней тяжести течения. Число прогрессивных случаев не превысило 7%.

Среди заболевших преобладали невакцинированные, или лица, не получившие экстренную иммунопрофилактику (73,9%). У вакцинированных чаще (67,2%) развивались неочаговые формы с легким течением (87,2%). Однако уровень летальных исходов удерживался на высоких цифрах – 14,3–27,6%. В числе умерших доминировали пациенты с тяжелыми очаговыми формами нейроинфекции (87,5%) и молниеносным (12,5%) течением, а также с присоединением клиники синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. В 78,7% случаев, независимо от тяжести клинических проявлений нейроинфекции в остром периоде, длительно (не менее 5 лет) сохранялись цефалгический синдром, астенизация и вегетативные дисфункции. У перенесших очаговые формы упорно сохранялись бульбарный и псевдобульбарный синдромы, асимметрия лицевой мускула-

туры, поражение глазодвигательных нервов, вялые шейно-плечевые парезы, симптом «свислой головы» и др.

Таким образом, несмотря на значительное увеличение неочаговых форм (их уровень дошел 33,5%), достижения в области иммунологии и вирусологии, активное внедрение их в практику, в Приморском крае КЭ не приобрел тенденции к снижению заболеваемости, облегчению клинических проявлений и уменьшению летальных исходов.

#### Литература

1. Верета Л.А., Воробьева Р.Н., Николаева С.П. и др.// *Этиология, эпидемиология и меры профилактики энцефалита на Дальнем Востоке.* – Хабаровск, 1978. – С. 16–21.
2. Гуляева С.Е., Васильев Ф.И., Леонова Г.Н. и др.// *Современные проблемы нейроинфекции и цереброваскулярной патологии.* – Владивосток, 1991. – С. 3.
3. Злобин В.И., Горин О.З. *Клещевой энцефалит: этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири.* – Новосибирск, 1996.
4. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др.// *Тихоокеанский мед. журн.* – 2001. – № 1. – С. 75–78.
5. Иерусалимский А.П. *Клещевой энцефалит.* – Новосибирск, 2001.
6. Кантер В.М. *Клиника клещевого энцефалита в Хабаровском крае: Автореф. дис... докт. мед. наук.* – Л., 1965.
7. Карпов С.П., Федоров Ю.В. *Эпидемиология и профилактика клещевого энцефалита.* – Томск, 1963.
8. Леонова Г.Н. *Клещевой энцефалит в Приморском крае.* – Владивосток: Дальнаука, 1997.
9. Леонова Г.Н.// *Тихоокеанский мед. журн.* – 2001. – № 1. – С. 83–87.
10. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Борисевич В.Г., Кожемяко В.Б.// *Тихоокеанский мед. журн.* – 2001. – № 1. – С. 95–98.
11. Окулова Н.М. *Причины разной тяжести течения клещевого энцефалита у человека.* – Иваново, 1994.
12. Смородинцев А.А., Дубов А.В. *Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика.* – Л., 1986.
13. Уманский К.Г., Деконенко Е.П.// *Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита, 1999.* – С. 35–41.

Поступила в редакцию 25.06.03.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN PRIMORSKY REGION  
S.E. Gulyaeva, A.A. Afanasieva, A.A. Ovchinnikova  
Vladivostok State Medical University

*Summary* – The paper provides the findings on the dynamics of the morbidity, lethality and transformation of the clinical presentations of the tick-borne encephalitis within Primorsky region over the period of 65 years. The authors define the periods of the upsurges in the sickness rate, detect the structure of the clinical forms at the acute stage of the disease, as well as describe the criteria of their diagnostics in the course of the morbid process, at the same time ascertaining the interrelation with the indices of serologic examinations and bringing to light the reasons for the serious clinical course of the disease in Primorsky region.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 27–30.*

УДК 615.03:616.1/3-08-039.57:614.35](571.63)

Э.М. Батищев, М.В. Волкова, Е.А. Гаврилова,  
Е.Б. Кривелевич

## АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Приморский краевой медицинский информационно-аналитический центр (г. Владивосток),  
Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: доказательная медицина, рациональная лекарственная терапия, амбулаторно-поликлиническая служба.*

Доказательная медицина – это процесс систематического анализа, оценки и использования материалов клинических исследований [4]. Ее развитие обусловлено двумя основными факторами, первый из которых – увеличение объема и доступности научной информации. Ежегодно в клинику внедряются новые препараты и медицинские технологии. Они активно изучаются в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых нередко оказываются неоднозначными, а иногда прямо противоположными [2]. Второй фактор – нехватка средств, связанная с ростом расходов на здравоохранение, вследствие чего возникает необходимость выбора среди большого числа лекарственных препаратов именно тех, которые обладают наиболее высокой эффективностью и безопасностью.

На постулатах доказательной медицины сформирована единая научно обоснованная стратегия реформирования здравоохранения, касающаяся вопросов стандартизации и неразрывно связанных с ней проблем лекарственного обеспечения и управления качеством медицинской помощи. На сегодняшний день в Приморском крае сформирована региональная политика в области совершенствования системы лекарственного обеспечения населения и медицинских учреждений. Ее основными направлениями являются:

- развитие фармацевтического рынка на основе концепции социально-этического маркетинга;
- централизация закупок лекарственных средств, для обеспечения территориальной программы государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи;
- стандартизация, сертификация и контроль качества лекарственных средств;
- разработка подходов к рациональному использованию лекарственных средств на основе проведения фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований;
- мониторинг лекарственного обеспечения и деятельности медицинских и фармацевтических организаций и предприятий.

Одна из форм работы в этом направлении – систематический анализ амбулаторных карт с целью оценки рациональности фармакотерапии. Экспертной оценке при каждой плановой проверке подвергается не менее 50 амбулаторных карт. Работа проводится специалистами Комитета фармакоэкономического анализа и лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения администрации Приморского края, Приморским краевым медицинским информационно-аналитическим центром и Краевым центром клинической фармакологии.

В течение 2002 г. проведен анализ амбулаторных карт высокотратных пациентов, пользующихся льготами на лекарственное обеспечение и обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Владивостока в 2001 г. Перечень пациентов формировался на основе персонифицированной базы данных АС «Учет льготных рецептов», разработанной сотрудниками медицинского информационно-аналитического центра (отдел сбора, обработки и анализа информации). В 2003 г. оценку рациональности фармакотерапии проводили на основе анализа амбулаторных карт поликлинических учреждений Приморья за период 2001-2002 гг. Отбор карт для экспертизы проводился методом случайной выборки.

В ходе плановых проверок чаще всего встречались следующие случаи нерационального и ошибочного использования лекарственных средств:

- полипрагмазия и политерапия без указания на обострение нескольких нозологий (5-15%);
- назначение лекарственных средств с недоказанной эффективностью – аденозинтрифосфорной кислоты, кокарбоксилазы, инозина, милдроната (30-40%);
- нарушение международных рекомендаций по фармакотерапии, таких как использование селективных β-адреноблокаторов для лечения ишемической болезни сердца, антибактериальной терапии при язвенной болезни, базисной ингаляционной противовоспалительной терапии при бронхиальной астме, аспирина при мерцательной аритмии (2-7%);
- назначение препаратов, исключенных из международных рекомендаций из-за неэффективности: антигистаминных средств при бронхиальной астме, периферических вазодилаторов для лечения хронической сердечной недостаточности, короткодействующих дигидропиридиновых антагонистов кальция и петлевых диуретиков, клонидина для постоянного лечения артериальной гипертензии (35-51%);
- использование без достаточных оснований парентерального введения медикаментов при возможности их перорального применения (до 65%);
- назначение психотропных препаратов пожилым пациентам при отсутствии показаний (10-15%);
- назначение дорогостоящих торговых аналогов (арифон, престариум, но-шпа) без предоставления пациентам возможности выбора более дешевого дженерика (50%);

- одновременное применение лекарств с однонаправленным терапевтическим эффектом: нитратов и нитратоподобных препаратов, сальбутамола и беротека, нестероидных противовоспалительных препаратов различных торговых марок (5-8%);
- отсутствие возрастной корректировки лекарственных доз (около 88%);
- неучет взаимодействия препаратов (до 15%).

При проверках амбулаторных карт поликлинических учреждений края наибольшее внимание уделялось лечению ишемической болезни сердца и эссенциальной артериальной гипертензии, являющихся наиболее социально значимыми нозологиями. К типичным ошибкам и случаям нерационального применения лекарств при данных заболеваниях относилось лечение, не соответствующее современным международным стандартам (использование препаратов раувольфии, постоянная терапия препаратами первой генерации из группы ингибиторов ИАПФ и короткодействующими антагонистами кальция, а также клонидином, рекомендованными только для купирования гипертонических кризов) [7]. При лечении ишемической болезни сердца назначались препараты группы дипиридамола, известные своей способностью вызывать синдром обкрадывания [5]. Во многих случаях нитраты рекомендовались для постоянного приема, не предлагалась схема «прерывистой терапии», что может вызывать развитие толерантности [5]. С целью диуретической терапии использовались препараты группы резерва (фуросемид), что чревато развитием рефрактерных отеков [1]. Необходимо отметить, что ингибиторы АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы во многих случаях не включались в схему лечения, а это может вести к повышению риска осложнений и снижению продолжительности жизни пациентов [1].

Таким образом, несмотря на активное внедрение принципов доказательной медицины в современное здравоохранение, многие специалисты на местах не используют их в практической деятельности. Длительный опыт применения лекарственного средства не всегда служит убедительным доводом в пользу его дальнейшего использования. Например, высокая популярность пролонгированных форм нитроглицерина (сустак и др.) или клонидина не означает, что они являются оптимальными для лечения стенокардии и эссенциальной гипертензии [1]. Проблема рационального расходования средств сейчас особенно актуальна для российского здравоохранения, однако препараты, эффективность которых не была доказана или вызывала сомнение, продолжают применяться в поликлинической практике [6]. Врачи часто судят об отдаленной эффективности препаратов на основании непосредственных результатов их применения, что является пятым уровнем доказательности, или «суррогатным критерием» [3].

Итак, современная медицина приближается к точным наукам, но одним из ограничений на этом пути является комплекс субъективных факторов: индивидуальный опыт, интуиция и личность врача, которые все-

гда имели важное значение в клинической практике. В то же время было бы неправильным при выборе лечения ориентироваться только на опыт и игнорировать результаты труда исследователей, специально занимавшихся соответствующей проблемой. Отсутствие клинических фармакологов, знаний основ медицины, основанной на доказательствах, сказывается на назначаемой терапии, что ухудшает качество медицинской помощи и приводит к нерациональному использованию как бюджетных, так и личных средств пациентов.

Решением этой проблемы должна стать разработка и введение лечебно-диагностических стандартов оказания медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях на основе международных и национальных руководств. Необходимо обучать основам фармакоэкономики и доказательной медицины не только клинических фармакологов, но и врачей-практиков. Данное направление в масштабах Приморского края можно реализовать при активном сотрудничестве специалистов Департамента здравоохранения, центра клинической фармакологии, краевого информационно-аналитического центра и Владивостокского государственного медицинского университета с выработкой образовательной концепции и созданием единого информационного поля.

#### Литература

1. Данс А.Л., Данс Л.Ф.// *Межд. журн. мед. практики.* – 2001. – № 2. – С. 4-26.
2. Двойрин В.В.// *Межд. журн. мед. практики.* – 1997. – № 1. – С. 17-19.
3. *Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Под ред. С.Е. Бащинского, П.В. Безменова, В.В. Денгина.* – М.: Медиасфера, 2003. – Ч. 1. – С. 101-144.
4. Ли В.П.// *Клин. фармакол. и терапия.* – 1998. – № 7(2). – С. 60-63.
5. *Машковский М.Д. Лекарственные средства.* – Т. 1. – М.: Медицина, 1983.
6. Ушкалова Е.А.// *Клин. фармакол. и терапия.* – 1998. – № 7. – С. 80-81.
7. Nelson E.C., Statson W.B., Neutra R.R., Solomons H.S.// *Prev. Med.* – 1980. – Vol. 27. – P. 504-517.

Поступила в редакцию 27.11.03.

ANALYSIS OF RATIONALITY OF PHARMACOTHERAPY UNDER THE CONDITIONS OF OUT-PATIENT SERVICE IN PRIMORSKY REGION  
 E.M. Batischev, M.V. Volkova, E.A. Gavrilova, E.B. Krivelevich  
*Primorsky Regional Medical Information Analytic Center (Vladivostok), Vladivostok State Medical University*  
 Summary – The paper provides the data on outpatient cards analysis in outpatient departments of Vladivostok and Primorsky region, as well as the numerous cases of inexpedient and improper drug use. Among them are polypragmasia, transgressions of international recommendations on pharmacotherapy, prescription of high-priced analogues of widely distributed medicines, and so forth. As a conclusion, the authors highlight the necessity to introduce the pharmacoeconomy issues into the educational programs for practicing physicians.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 31-32.*

УДК 616-082+615.1+614.255](571.62)

*Ж.Ж. Чимитдоржиев, А.Ю. Бевзенко,  
И.В. Крапивина, К.Г. Кузьменко*

## **МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ Г. ХАБАРОВСКА**

Хабаровская государственная академия экономики и права,  
Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск),  
консультационная фирма «Хабаровская школа управления»

*Ключевые слова: маркетинговые исследования, медицинские услуги, факторы, поведение потребителей.*

Важнейшей задачей здравоохранения является наиболее полное удовлетворение потребностей населения в услугах по профилактике и лечению заболеваний. При новых отношениях, складывающиеся в нашем обществе и экономике, здравоохранение вынужденно пересмотреть свой подход по оказанию услуг медицинской помощи населению. Система управления производством и реализацией продукции, основанная на анализе требований рынка (маркетинг), является, на наш взгляд, действенным инструментом в арсенале современного менеджера в социальной сфере.

Основным элементом маркетинга являются исследования, позволяющие получить достоверную и необходимую информацию о рынке, где планируется предоставлять услуги, а также определить адекватные механизмы реализации потенциала управления [2, 3, 11]. Естественно, осуществить столь сложное и в значительной мере еще необычное для отечественного здравоохранения исследование силами отдельного лечебно-профилактического учреждения невозможно. Как показывает зарубежная практика, наибольший эффект в такого рода проектах дает сотрудничество с консультантами в области маркетинга. Авторами данной статьи была предпринята попытка объединения усилий специалистов в области здравоохранения и консалтинга.

Целью работы послужило определение характера поведения потребителей на рынке медицинских услуг в г. Хабаровске.

Необходимость описания проблемной области связана с тем, что поведение потребителей на рынке медицинских услуг явно отличается от их поведения на рынке потребительских товаров и других услуг. Это связано прежде всего со специфическим характером медицинских услуг: продавец формирует спрос в силу своего положения так называемого «предписанта», то есть лица, обладающего специфическими знаниями [6, 7, 9, 10, 12]. При подготовке проведения исследования нами была сформулирована следующая рабочая гипотеза: поведение потребителей на рынке ме-

дицинских услуг зависит от цены, рекламных усилий и характера субъекта, предлагающего услуги.

Согласно классификации Г.А. Черчилля [11], выделяют три вида маркетинговых исследований: разведочное (зондажное), описательное и казуальное. Предпринятое нами изучение рынка медицинских услуг г. Хабаровска относилось к категории зондажных, поскольку в настоящее время фактически нет достоверной статистической информации о состоянии этого рынка, в то время как в подавляющем большинстве методики исследования предполагают наличие именно такого рода информации. Мы попытались описать основные параметры рынка медицинских услуг, а также проверить ряд гипотез, имеющих отношение к характеру поведения отдельных групп потребителей.

Сегментация проводилась по демографическому, поведенческому и психографическому (искомые выгоды) принципам. При использовании такого разделения в определенной степени удалось достичь выделения тех сегментов потребителей, на которые следует обращать внимание при планировании медицинских услуг. По разработанной анкете методом случайной выборки было опрошено 115 респондентов. Полученные данные обрабатывались по методам описательной и многомерной статистики в пакете прикладных программ Statgraphics 5.

На вопрос, должны ли быть медицинские услуги платными, 72% респондентов ответили: «Да, некоторые», указывая прежде всего на стоматологические услуги. Полученные результаты свидетельствовали об изменении психологии потребителей. На вопрос: «Из каких источников вы узнали о медицинской услуге?» – 33,9% респондентов ответили: «От друзей». Данный показатель уступал только информации, полученной от просмотра телепередач (34,8%). Таким образом, в выборе источника информации о медицинских услугах очень высоким оказался удельный вес субъективной составляющей.

Такой фактор, как цена, не оказывал существенного влияния на поведение потребителей при выборе лечебно-профилактического учреждения. Это могло свидетельствовать не только о том, что в сознании населения сложилось устойчивое представление о платном характере медицинских услуг, но и представление о том, что здоровье имеет определенную ценность.

Наиболее распространенный метод оплаты, по данным опроса, – через кассу, остальные респонденты оплачивали услуги через систему добровольного страхования и комплексного медобслуживания. Лично врачу оплачивали услуги всего 6,1% опрошенных. Однако в то же время по другим данным известно, что в 1998 г. население России выплатило в «теневую систему медицинских услуг» 8,8 млрд рублей [1]. По всей видимости, этот вопрос требует отдельного изучения.

При анализе тесноты взаимосвязи между профессиональной принадлежностью и факторами привлекательности того или иного платного медицинского учреждения выяснилось, что вне зависимости

от профпринадлежности все потребители во главу угла ставили наличие гарантий (значение ранговых корреляций Спирмена – 0,969; оценка статистической значимости – 0,0036). Выявлены также группы потребителей, реагирующих на цену, на рекомендации, группа, для которой важен имидж медицинского учреждения. Далее очень плотно идут группы, реагирующие на квалификацию врача, уровень сервиса.

Использование метода главных компонент позволило разбить всех потребителей на 3 основные группы (табл. 1). Первую образовали лица, большее внимание уделявшие имиджу медицинского учреждения и вооруженности его новыми технологиями, что позволило классифицировать их как «новаторов», «революционеров» [4, 5]. Для второй группы потребителей («консерваторы») был важен уровень сервиса, для третьей («заботящиеся о здоровье») – уровень квалификации врача [8].

Внутренние взаимосвязи среди компонент представлены на рис. 1. Овалом обведены факторы, имеющие между собой тесную взаимосвязь. Как видно, уровень сервиса и уровень цен в результате анализа разнесены в противоположные позиции, т.е. потребители заранее определяли, что для них важнее – сервис либо цены на услуги. В то же время уровень сервиса, использование новых технологий и гарантии в представлении потребителей привязаны друг к другу очень тесно.

Отдельными факторами представлялись уровень цен, рекомендации, имидж учреждения, т.е. проявлялось расслоение потребителей на тех, кто имел ценовую доминанту, и тех, для кого цена услуги была не важна. В последней группе доминировал уровень обслуживания и степень оснащенности медицинского учреждения современными технологиями.

Проведенное зондажное исследование позволяет утверждать, что потребители на рынке медицинских услуг разделяются на группы в зависимости от субъективной важности отдельных маркетинговых факторов.

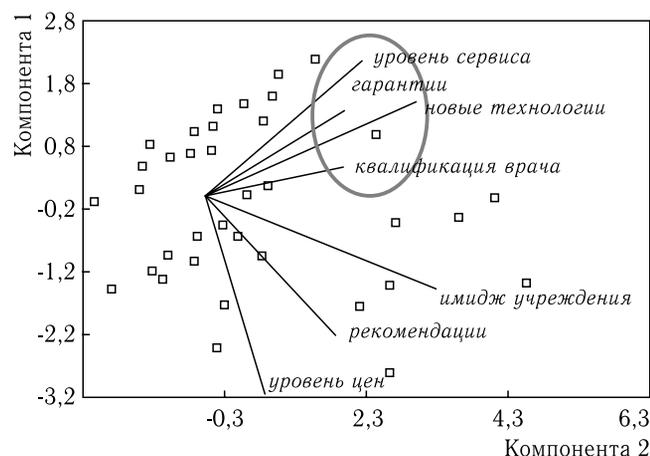


Рис. 1. Система внутренних взаимосвязей факторов выбора услуг.

Таблица 1  
Классификация потребителей медицинских услуг с использованием метода главных компонент

Фактор	Группа		
	«новаторы»	«консерваторы»	«заботящиеся о здоровье»
Имидж учреждения	0,526549	-0,305245	-0,0069095
Уровень цен	0,162315	-0,625608	-0,33775
Уровень сервиса	0,36213	0,41887	-0,155403
Новые технологии	0,496879	0,276434	0,0127417
Гарантии	0,334469	0,260586	-0,539936
Квалификация врача	0,319952	0,0822818	0,736733
Рекомендации	0,322698	-0,434623	0,165101

Выделенные курсивом «веса» послужили основанием для определения групп.

### Литература

1. Бойков В.Э., Фили Ф., Шейман И.М., Шишкин С.В. // *Здравоохранение*. – 2000. – № 2. – С. 32-46.
2. Голубков Е.П. *Маркетинговые исследования: теория, методология и практика*. – М.: Финпресс, 1998.
3. Демьяненко А.Н., Ивашкин М.В. // *XXI век: Проблемы подготовки маркетологов в России и за рубежом: Сб. мат. межд. конф./ Под ред. Г.Л. Багиева*. – СПб., 1999. – С. 315-316.
4. Котлер Ф. *Маркетинг, менеджмент*. – СПб.: Питер Ком, 1999.
5. Котлер Ф., Армстронг Г., Сондерс Д., Вонг В. *Основы маркетинга*. – М.-СПб.-Киев: Вильямс, 1998.
6. Малахова Н.Г. *Маркетинг медицинских услуг*. – М.: Книжный мир, 1998.
7. Мартыничук С.А., Худяков М.Б. *Организация медицинской помощи в сфере платных услуг*. – М.: Международный центр финанс.-эконом. развития, 1999.
8. Назарова И.Б. // *Здравоохранение*. – 1999. – № 12. – С. 159-168.
9. Портер М.Э. *Конкуренция*. – М.: Вильямс, 2000.
10. Решетников А.В. *Социальный маркетинг и обязательное медицинское страхование*. – М.: Финансы и статистика, 1998.
11. Черчилль Г.А. *Маркетинговые исследования*. – СПб.: Питер, 2000.
12. Энджел Д.Ф., Блэкуэл Р.Д., Миниард П.У. *Поведение потребителей*. – СПб.: Питер Ком, 1999.

Поступила в редакцию 11.09.02.

### MARKETING RESEARCH OF MEDICAL SERVICES IN KHABAROVSK

Zh. Zh. Chimitdorzhiev, A.Yu. Bevzenko, I.V. Krapivina, K.G. Kuzmenko

Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk)

**Summary** – This paper provides the medical marketing of Khabarovsk. The authors traced the customer groups, which differed from each other in behaviour pattern in the market, depending on subjective significance of individual marketing factors. Among them the price level, recommendations, and image of medical organization were of importance. Using a basic components method allowed showing the groups of «innovative», «conservative» and «caring for health». The authors stated there was a division of medical service consumers into two groups: those who had price guidepost, and those who considered the service price to be of no importance.

УДК 613.292:[547.918:593.96]:[591.465.31:599.323.4

В.С. Каредина, В.Г. Зенкина

## ДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК «ТИНГОЛ-1» И «ТИНГОЛ-2» НА ЯИЧНИКИ КРЫС

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* эстральный цикл, яичник, тритерпеновые гликозиды.

На базе ТИПРО-Центра г. Владивостока созданы биологически активные добавки «Тингол-1» и «Тингол-2», содержащие в своем составе тритерпеновые гликозиды (ТГ) из кукумарии (*Cucumaria japonica*). ТГ голотурий проявляют широкий спектр биологической активности [1, 3, 4, 8]. Доказаны иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства этих соединений, гемолитический, нейротоксический и антигрибковый эффекты. ТГ влияют на транспорт веществ через биологические мембраны, усиливают репаративные процессы [4, 9–11]. Некоторые из ТГ проявляют контрацептивную активность [5]. Настоящая работа проведена с целью изучения влияния этих соединений на морфофункциональное состояние яичников крыс.

Исследование проводили на 30 беспородных белых крысах, возраст которых к началу опыта составлял 3 мес., масса – 180–200 г. Животные 1-й группы (10 крыс) получали обычный рацион (контроль). 2-й группе (10 крыс) ежедневно дополнительно скармливали по 3 мл/кг массы тела «Тингол-1» (гидролизат мышечной ткани кукумарии, содержащий в своем составе 250 мкг/мл ТГ). 3-й группе (10 крыс) ежедневно добавляли в пищу по 0,03 мл/кг «Тингол-2» (спиртовой экстракт из внутренностей кукумарии, содержащий 650 мкг/мл ТГ). Функциональное состояние яичников оценивали путем исследования эстрального цикла, изучая вагинальные мазки. Крыс, находившихся на разных стадиях эстрального цикла, под легким эфирным наркозом забивали декапитацией через 8 недель от начала введения биологически активных добавок. Извлекали оба яичника, фиксировали в 10%-ном формалине, готовили тотальные парафиновые срезы толщиной 10 мкм [12], которые окрашивали гематоксилином и эозином.

На срезах подсчитывали количество примордиальных фолликулов, фолликулов с двумя и более слоями клеток гранулезы, количество зрелых фолликулов (граафовы пузырьки), атретических фолликулов, желтых тел и общее число генеративных элементов [2]. При количественной оценке микроструктуры яичника считали только те фолликулы, яйцеклетка в которых содержала ядро и ядрышко. Все цифровые данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Было установлено, что у контрольных самок продолжительность эстрального цикла составляет  $115,00 \pm 1,55$  часов: диэструс –  $60,00 \pm 1,20$  часов, проэструс –  $17,00 \pm 1,35$  часов, эструс –  $28,00 \pm 1,00$  часов и метаэструс –  $10,00 \pm 0,35$  часов. У крыс во 2-й и 3-й группах продолжительность эстрального цикла не изменилась.

Морфологический анализ показал, что количество примордиальных фолликулов в яичниках в эструсе было незначительно выше во 2-й группе по сравнению с контролем. В стадию диэструса отмечено снижение количества примордиальных фолликулов в обеих экспериментальных группах по сравнению с контролем, но эти различия оказались недостоверными. Выявлено, что число растущих фолликулов (с двумя и более слоями клеток гранулезы) практически одинаково у экспериментальных и контрольных животных в эструсе, но снижено в диэструсе в обеих опытных группах (табл. 1).

Наиболее достоверные изменения наблюдались у экспериментальных животных в отношении фолликулов, подвергшихся атрезии. Так, у крыс во 2-й и 3-й группах выявлено снижение количества атретических фолликулов (практически в 2 раза) как в эструсе, так и в диэструсе по сравнению с контролем (табл. 1). Атрезия происходила чаще в антральных и поздних преантральных фолликулах яичников крыс контрольной и опытных групп в фазе метаэструса. По мнению разных авторов, атрезия антральных фолликулов происходит путем апоптоза [6, 7]. Атретичные фолликулы имели меньшее количество клеток теки-гранулезы по сравнению с растущими фолликулами аналогичного размера. Известно, что свойственная апоптозу фрагментация ДНК в клетках гранулезы осуществляется с помощью  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы, которая активируется возрастающим уровнем этих ионов [6, 7]. В связи с тем, что ТГ голотурий влияют на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через

Таблица 1

Количество генеративных элементов в яичниках крыс после введения «Тингол-1» и «Тингол-2»

Элементы	Эструс			Диэструс		
	контроль	1-я группа	2-я группа	контроль	1-я группа	2-я группа
Примордиальные фолликулы	2930±227	3006±235	2790±157	3502±242	3092±292	3222±179
Растущие фолликулы	228,0±48,2	212,0±22,7	185,0±13,3	284,0±19,8	228,0±15,8	233,0±13,7
Граафовы пузырьки	4,6±0,5	4,4±0,5	4,6±0,5	6,2±0,8	6,0±0,5	6,0±0,4
Желтые тела	7,4±0,5	6,4±0,2	6,0±0,4	6,8±0,4	6,0±0,3	6,0±0,3
Атретические фолликулы	539,0±11,8	317,0±16,2*	283,0±20,7*	580,0±17,8	311,0±22,7*	284,0±20,7*
<b>Всего:</b>	3709±231	3546±240	3268±229	4379±275	3643±248	3751±256

\* Различие статистически достоверно по сравнению с контролем.

мембраны [11, 13], уменьшение количества атретических фолликулов в яичниках экспериментальных животных, вероятно, связано с недостаточной активностью фермента, усиливающего апоптоз (атрезию). Согласно литературным данным, процесс атрезии может начинаться и с овоцита, который фрагментируется, вследствие чего нарушается физиологический баланс между гранулезой и овоцитом, а также гранулезой и внутренней тека-тканью [2].

Количество зрелых фолликулов, желтых тел у экспериментальных животных коррелировало по стадиям с контролем. Подсчет общего числа генеративных форм показал, что в опыте оно было несколько ниже, чем в контроле (и в эструсе, и в диэструсе), очевидно, вследствие уменьшения количества двух- и многослойных фолликулов, а также атретических фолликулов, но эти различия оказались недостоверны.

Таким образом, при введении крысам-самкам биологически активных добавок «Тингол-1» и «Тингол-2», содержащих в своем составе ТГ, отмечено, что продолжительность эстрального цикла и его стадийность не нарушались. Морфологический анализ показал, что биодобавки вызывали достоверное уменьшение количества атретических фолликулов (замедление процесса апоптоза) в яичниках крыс, при этом общее количество генеративных элементов не изменялось.

#### Литература

1. Авилов С.А., Калинин В.И., Дроздова О.А. и др.// *Химия природ. соедин.* — 1993. — № 2. — С. 49-52.
2. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Смирнова М.Е.// *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* — 1996. — Т. 122, № 11. — С. 571-573.
3. Дроздова О.А., Авилов С.А., Калиновский А.И. и др.// *Химия прир. соедин.* — 1993. — № 2. — С. 242-248.

4. Лебская Т.К., Двинин Ю.Ф., Константинова Л.Л. и др. *Химический состав и свойства гидробионтов прибрежной зоны Баренцева и Белого морей.* — Мурманск: ПИНРО, 1998.
5. Мац М.Н., Корхов В.В., Степанов В.Р. и др.// *Фармакология и токсикология.* — 1990. — № 2. — С. 45-47.
6. Новиков В.С., Цыган В.Н.// *Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* — 1997. — Т. 83, № 4. — С. 13-23.
7. Сухих Г.Т., Дементьева М.М., Серов В.Н. и др.// *Акушерство и гинекология.* — 1999. — № 5. — С. 12-14.
8. Турищев С.Н., Большакова Г.Б., Саканделидзе О.Г.// *Известия академии наук СССР: Серия биологическая.* — 1991. — Т. 1-3. — С. 306-310.
9. Шарова Л.В., Седов А.М., Стоник В.А.// *Фармакология и токсикология.* — 1991. — Т. 54, № 2. — С. 45-47.
10. Kitagawa I.// *Yakugaku Zasshi.* — 1988. — Vol. 108, No. 5. — С. 398-416.
11. Miamoto T., Togawa K., Higuchi R., Komori T.// *Liebigs Ann. Chem.*, 1990. — P. 453-460.
12. Meredith S., Dudenhieffer G., Jackson K.// *J. Reprod. en Fert.* — 1999. — Vol. 117, No. 2. — P. 339-343.
13. Rodriguez J., Castro R., Riguez R.// *Tetrahedron.* — 1991. — Vol. 47, No. 26. — P. 4753-4762.

Поступила в редакцию 08.09.03.

#### ACTION OF FOOD ADDITIVES «TINGOL-1» AND «TINGOL-2» UPON OVARIES OF RATS

V.S. Karedina, V.G. Zenkina  
Vladivostok State Medical University

Summary — As is shown in the paper, while introducing the biologically active additives «Tingol-1» and «Tingol-2» composed of triterpene glycosides to the she-rats, the duration of estral cycle and its vicissitude have not been disturbed. According to the morphological analysis, the biological additives make for reducing the quantity of atretic follicles inside the ovaries of rats.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No.4, p. 35-36.

УДК 616.98:579.842.23]-036.82-053.2

С.Н. Бениова, А.В. Гордеец

## ИСХОДЫ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* псевдотуберкулез, исходы, дети.

Несмотря на то, что псевдотуберкулез у детей в большинстве случаев заканчивается благоприятно, в 13,6-43,5% случаев заболевание приобретает рецидивирующее течение [2, 3, 9]. Более того, в литературе последних лет обсуждается возможность хронизации псевдотуберкулеза. Считается, что у 2,5-7,2% больных псевдотуберкулез принимает хроническое течение [1, 8, 11]. Доказана триггерная роль возбудителя псевдотуберкулеза в формировании таких состо-

яний, как реактивный артрит, гломерулонефрит, патология щитовидной железы, синдром Рейтера и других хронических системных заболеваний соединительной ткани [10, 13]. Но большинство клинических описаний хронических форм инфекции выполнены при наблюдении взрослых больных, тогда как описания случаев неблагоприятных исходов иерсиниозов в детском возрасте немногочисленны [6, 12].

В данной работе приведены итоги клинико-лабораторных исследований 520 детей в возрасте от 10 месяцев до 16 лет с верифицированным диагнозом «псевдотуберкулез», госпитализированных в клинику кафедры детских инфекционных болезней ВГМУ: детские инфекционные отделения № 1 и 2 Городской клинической больницы № 2 Владивостока в 1992-2002 гг. Исследования проводились в динамике, в том числе в процессе диспансерного наблюдения через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев после начала заболевания.

Диагноз псевдотуберкулеза выставлялся на основании клинико-эпидемиологических данных, выделения

возбудителя и/или серологической идентификации при постановке реакции непрямой гемагглютинации с коммерческим эритроцитарным псевдотуберкулезным диагностикумом (1 серотип псевдотуберкулезного микроба), а также с помощью тест-систем твердофазного иммуоферментного анализа с использованием псевдотуберкулезного диагностикума для выявления специфических антигенов в биологических жидкостях (НИИЭМ им. Л. Пастера, г. Санкт-Петербург). Впервые для диагностики псевдотуберкулеза у детей применили иммуоферментный анализ на основе порина из внешней мембраны *Yersinia pseudotuberculosis* (ТИБОХ ДВО РАН, г. Владивосток) [5]. Специфичность полученных результатов оценивали постановкой иммуоблотов.

Регистрация клинических форм болезни проведена по классификации, предложенной А.В. Гордеев в 1986 г. [3]. У большинства больных (77,9%) была среднетяжелая форма псевдотуберкулеза, реже наблюдали легкую (13,3%) и тяжелую (8,8%) формы болезни. Гладкое течение наблюдали у 352 больных, рецидивы инфекции развились в 87 случаях (16,7%).

Для достоверной оценки функционального состояния отдельных органов и систем всем больным проводили расширенный мониторинг клинико-биохимических показателей, кроме того, в комплекс диспансерного наблюдения были включены инструментальные исследования: электрокардиография (70,8% больных), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (44,4% больных), фиброгастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки (23,8% больных). Полученные результаты подвергнуты вариационно-статистическому анализу.

Сравнительный анализ органных проявлений у детей с гладким и рецидивирующим течением псевдотуберкулеза в ранний реконвалесцентный период выявил, что у больных с рецидивами болезни достоверно чаще и длительнее сохранялись патологические изменения со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевой систем и опорно-двигательного аппарата (табл. 1). Наиболее частыми в этот период были жалобы на диспепсические расстройства (снижение аппетита, периодически тошнота, боли в животе, чередование запоров с полуоформленным стулом), астеновегетативные нарушения (общая слабость, повы-

шенная утомляемость, эмоциональная неустойчивость, головная боль) и артралгии.

При объективном, лабораторном и инструментальном обследовании у половины больных сохранялись остаточные явления со стороны различных органов и систем. Отмечены увеличение печени, болезненность при пальпации живота, систолический шум на верхушке сердца, изменения в гемограмме (чаще умеренный нейтрофиллез и эозинофилия), увеличение содержания фибриногена и С-реактивного белка, дизурические явления, выраженный дисбиоз микрофлоры кишечника, отклонения на электрокардиограммах. Через 3 месяца у 5 детей (5,8% от всех больных с рецидивирующей формой и 1,1% от всех наблюдавшихся), перенесших в основном тяжелые, непрерывно-рецидивирующие формы псевдотуберкулеза, были диагностированы диффузные заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит (1), синдром Рейтера (1), субсепсис Висслера-Фанкони (1), недифференцированный коллагеноз (2).

Через 6-12 месяцев у 6 детей с гладким течением острого периода псевдотуберкулеза (1,7% от всех больных данной группы) и 3 детей с рецидивирующим псевдотуберкулезом (3,4% от всех больных с негладким течением инфекции) сохранялись изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые родители связывали с перенесенным псевдотуберкулезом. Наиболее часто больные жаловались на периодически появляющуюся неустойчивость стула, боли в животе, головную боль, тошноту, снижение аппетита. У всех пациентов в период ухудшения состояния отмечали выраженные дисбиотические изменения в кишечнике. Во всех случаях установлены различные диагнозы хронической гастроэнтерологической патологии. Четверо детей имели отягощенный наследственный анамнез по хроническим заболеваниям

Таблица 1

Частота нарушений функции органов и систем после острого псевдотуберкулеза в ранний реконвалесцентный период

Нарушение	Количество больных, %					
	течение без рецидива			рецидивирующее течение		
	1 мес. (n=352)	2 мес. (n=187)	3 мес. (n=94)	1 мес. (n=87)	2 мес. (n=58)	3 мес. (n=24)
Изменения показателей крови	41,2	13,9*	0,0	91,9	37,9*	0,0
Увеличение печени (в т.ч. с признаками гепатита)	30,9 (3,4)	16,0* (0,0)	8,5 (0,0)	52,9 (16,1)	22,4* (0,0)	20,8 (0,0)
Нарушение функций желудка и кишечника	26,4	13,4*	8,5	44,8	41,4	29,2*
Астеновегетативный синдром	20,2	17,6	9,6*	35,6	36,2	33,3
Повышение температуры тела	11,9	0,0	0,0	31,0	13,8*	0,0
Поражение сердечно-сосудистой системы	8,5	11,2	7,5	40,2	24,1*	25,0
Нарушение функций мочевой системы	6,5	10,2	6,4	22,9	18,9	20,8
Поражение суставов	4,8	5,3	0,0	52,9	22,4*	29,2

\* Достоверность различий показателей при сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

пищеварительного тракта, но до инфицирования псевдотуберкулезом хроническими заболеваниями этой системы не страдали. Вероятно, инициатором воспалительных изменений у данных детей была *Y. pseudotuberculosis*, однако необходимо отметить, что при многократном бактериологическом исследовании кала у данных больных иерсинии не были выделены. Примечательно, что при наблюдении больных со сходной клинической картиной заболевания другими авторами также не получено бактериологического подтверждения диагноза, а верификация основывалась на серологических данных [1, 10]. Учитывая, что у всех детей при диспансерном наблюдении выявляли патологический микробиоценоз 3-4 ст. даже на фоне «благополучия», можно предположить, что иерсинии являются пусковым моментом развития дисбиозов, приводящих к формированию локальных воспалительных очагов в желудочно-кишечном тракте. Эта гипотеза подтверждается и тем, что в острый период псевдотуберкулеза частота поражения толстого кишечника невелика, тогда как при хронических формах энтероколит является одним из основных проявлений болезни [1, 6]. Конечно, данную проблему нельзя рассматривать односторонне, и, вероятно, в развитии указанных форм хронического течения иерсиниозов высока роль иммуноопосредованных механизмов.

У 7 детей после перенесенного псевдотуберкулеза при диспансерном наблюдении сохранялась патология мочевыделительной систем. В 5 случаях (1,4% от всех детей с гладким течением псевдотуберкулеза) в исходе инфекции зарегистрирована дизметаболическая нефропатия с циклическим течением, причем в 2 случаях изменения со стороны почек наблюдались совместно с патологией желудочно-кишечного тракта. У одной девочки (имевшей в анамнезе указание на инфекцию мочевой системы за 1,5 года до заболевания) на фоне сохранения оксалатно-кальцевой кристаллурии через 2 года после перенесенного псевдотуберкулеза диагностирован вторичный хронический необструктивный пиелонефрит. У двух детей с негладким течением в течение этого срока наблюдения был выставлен диагноз хронического пиелонефрита.

Примечательно, что у всех больных с нефропатией также стойко сохранялись дисбиотические нарушения в кишечнике. Возможно, патологические из-

менения в почках в исходе псевдотуберкулеза развиваются в результате дестабилизации клеточных мембран на фоне пищевой аллергии [7], в большинстве случаев сопровождающей декомпенсированный дисбактериоз кишечника. Кроме того, доказанная идентичность уро- и копрофлоры по набору и выраженности персистентных характеристик, зависимость клинических проявлений и характера бактериурии от параметров дисбиоза кишечника [4], вероятно, определяют в ряде случаев вторичное инфицирование мочевой системы.

В целом литературные данные и результаты собственных наблюдений позволили разделить неблагоприятные исходы псевдотуберкулеза на две группы (табл. 2). В первую были отнесены заболевания и патологические состояния, развившиеся после перенесенного острого псевдотуберкулеза и клинически характеризовавшиеся преобладанием инфекционно-воспалительного компонента. Во вторую группу были включены состояния, имеющие явную аутоиммунную, иммуноаллергическую природу. На сегодняшний день считается доказанной иммуногенетическая природа системных постиерсиниозных осложнений [12]. Так, среди больных с системными заболеваниями, инициированными иерсиниями, регистрируется высокий процент (до 80%) HLA-B27-позитивных лиц [14].

В целом через 6-12 месяцев после острого периода гладкого течения псевдотуберкулеза в 3,4% случаев зарегистрировано развитие хронической патологии желудочно-кишечного тракта или мочевыделительной системы (чаще у детей с отягощенным семейным или преморбидным анамнезом). Неблагоприятные исходы при рецидивирующем течении псевдотуберкулеза наблюдались в 11,5% случаев, в том числе с формированием хронических заболеваний мочевыводящей системы (2,3%) и желудочно-кишечного тракта (3,4%), преимущественно у детей с отягощенным анамнезом, и инициация системных заболеваний соединительной ткани (5,8%).

Таким образом, проведенное исследование показало, что псевдотуберкулез у детей в большинстве случаев заканчивается благоприятно, но у некоторых больных иерсиниозная инфекция может быть причиной формирования хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а у «иммуноскомпроментированных» лиц возможно инициирование диффузных системных заболеваний соединительной ткани.

Таблица 2

Исходы псевдотуберкулеза у детей

Вариант течения	Характер патологии					
	системные болезни соед. ткани		хронические воспалительные заболевания			
			желудочно-кишечного тракта		мочевой системы	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Рецидивирующее	5	5,8	3	3,4	2	2,3
Гладкое	0	0,0	6	1,7	6	1,7

## Литература

1. Белая О.Ф., Ручкина И.Н., Ганюшкина Н.Н.// *Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез), и другие актуальные инфекции: Мат-лы международной конф. — СПб., 2000. — С.6.*
2. Беседнова Н.Н., Сомов Г.П.// *Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 2. — С. 52-55.*
3. Гордеев А.В. *Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз у детей (клиника, диагностика, вопросы патогенеза, лечение): Дис... докт. мед. наук. — Москва, 1986.*

4. Громова Г.Г. Микробиологические критерии ранней диагностики пиелонефрита у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Оренбург, 1996.
5. Портнягина О.Ю., Вострикова О.П., Хоменко В.А. и др.// Иммунология. — 2000. — № 2. — С. 59-61.
6. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И.// Гастробюллетень. — 2000.- № 1-2. — С. 81.
7. Сапега Е.Ю.// Актуальные проблемы инфекционной патологии на Дальнем Востоке России: Материалы науч. конф. — Хабаровск, 2002. — С.73.
8. Сидельникова С.М., Ющенко Г.В., Асеева Э.М.// Тер. архив. — 2000. — №11. — С.27-30.
9. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 2001.
10. Bignardi G.E.// Ann. Rheumatol. — 1998. — Vol. 48, No. 6. — P. 518-519.
11. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R.// J. Clin. Microbiol. — 2001. — Vol. 39, No. 10. — P. 3541-3547.
12. Hoogkamp-Korstanje J.A.// Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1996. — Vol. 140, No. 3. — P. 128-130.
13. Press N., Fyfe M., Bowie W., Kelly M.// Scand. Journal Infections Diseases. — 2001. — Vol. 33, No. 7. — P. 523-526.
14. Yli-Kerttula T., Mottonen T., Toivanen A.// J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, No. 10. — P. 2047-2050.

Поступила в редакцию 21.02.03.

#### OUTCOMES OF PSEUDOTUBERCULOSIS OF CHILDREN

S.N. Beniova, A.V. Gordeetz  
Vladivostok State Medical University  
Summary — The paper describes the case monitoring results over 520 reconvalescens. In most cases, the pseudotuberculosis has been terminated in recovery, nevertheless at 3.4% of cases after the smooth course during the acute period the chronic inflammatory diseases of gastrointestinal tract and urinary excretion system have been developed. When there was recurrent course of the pseudotuberculosis the unfavorable outcomes have been observed at 11.5% of cases, including associated with the development of chronic diseases of the urinary excretion system (2.3%) and gastrointestinal tract (3.4%), as well as systemic diseases of the connective tissue (5.8%).

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 36-39.

УДК 616.37-002-089-06-085.37

Б.А. Сотниченко, С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: панкреатит, иммунодефицит, цитокиноterapia, ронколейкин.

В настоящее время острый панкреатит является третьим по частоте среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая по этому только острому аппендициту и острому холециститу [2, 6, 9]. Общая летальность от этого заболевания в течение последних десятилетий колебалась в пределах 2-5% в зависимости от числа тяжелых деструктивных форм. Удельный вес острого деструктивного панкреатита достигает 15-20% от общего числа наблюдений острого панкреатита, а показатель летальности при этой форме заболевания как в России, так и за рубежом, не опускался ниже 20% [6, 9].

Чаще всего непосредственными причинами смерти при деструктивном панкреатите служат эндотоксический шок и полиорганная недостаточность («ранняя смерть» в первую неделю заболевания), а также гнойные осложнения и сепсис («поздняя смерть» на 3-4 неделе заболевания). В настоящее время до 60-80% летальных исходов приходится на долю гнойных осложнений и сепсиса, профилактика и лечение которых считаются основными способами

улучшения результатов терапии острого деструктивного панкреатита [1, 2, 5, 9, 10].

Общепризнано, что вероятность этих осложнений прямо пропорциональна срокам начала и качеству интенсивной терапии [2, 9]. Если при мелкоочаговом панкреонекрозе частота гнойных осложнений не превышает 7%, то при крупноочаговом она достигает 45%, а при субтотальной деструкции поджелудочной железы эти осложнения развиваются у подавляющего числа пациентов, переживших первую неделю заболевания [1, 2, 9].

Установлено, что одним из наиболее значимых факторов, определяющих течение заболевания, является степень нарушений иммунного статуса [3, 7, 8]. Уже с первых часов после начала острого панкреатита развивается токсинемия, вызываемая веществами, которые образуются в результате аутолиза тканей, а также токсинами микроорганизмов, преодолевающими эпителиальный барьер кишечника. Токсины активируют воспалительный каскад, модулируя функции иммунокомпетентных клеток. Воздействие на нейроэндокринную систему приводит к выделению в кровь в десятки и сотни раз больших, чем в норме, количеств соматотропного гормона, глюкокортикоидов, адреналина, которые угнетают пролиферацию лимфоцитов и разрушают их. Формируется синдром системной воспалительной реакции по SIRS-типу, обусловленный массивным выбросом в системную циркуляцию медиаторов воспаления [3, 7]. Ключевыми среди них считаются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8 и 12. Они продуцируются моноцитарно-макрофагальными элементами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию бактериальными агентами, их токсинами и другими индукторами [3, 4, 5, 11].

При локальной продукции провоспалительные цитокины приводит к рекрутированию в очаг инфекции дополнительного числа эффекторных клеток и активации их фагоцитарной и бактерицидной активности, а также запуску антигенспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена [3, 4]. Однако при системной активации вследствие запредельной стимуляции иммунокомпетентных клеток мишенью действия провоспалительных цитокинов становятся многие органы и ткани, не вовлеченные в инфекционный процесс. В этом случае цитокины оказывают повреждающее действие, обуславливающее в дальнейшем развитие септических осложнений и полиорганной недостаточности [3, 7, 8].

Вместе с тем, в ответ на запуск воспалительного ответа, в организме включаются механизмы feedback-регуляции, в основе которых лежит продукция медиаторов, включающих противовоспалительные цитокины, глюкокортикоиды, простагландины, действие которых направлено на подавление продукции ИЛ-1 и ИЛ-12, TNF- $\alpha$  макрофагами и угнетение активности Т-хелперов [7, 9].

Подобный дисбаланс (своеобразные «иммунологические качели» приводит к истощению иммунокомпетентных клеток и определяет выраженный вторичный иммунодефицит, который в послешоковом периоде становится ведущим патогенетическим звеном острого деструктивного панкреатита [3, 4, 6, 9].

Учитывая изложенное, становится очевидной роль адекватной иммунотерапии в комплексном лечении этой тяжелой патологии. Перспективным в этом отношении является использование в качестве препаратов иммунной поддержки самих цитокинов. Было показано, что многие из них обладают лечебными эффектами, в том числе ИЛ-2, относящийся к ключевым регуляторным цитокинам, инициирующим развитие иммунного ответа [5, 8].

Целью настоящего исследования являлось определение закономерности изменений системы цитокинов у больных острым деструктивным панкреатитом на фоне включения в схему лечения препарата «Ронколейкин» на основании комплексных иммунологических исследований, и клиническая оценка его эффективности в плане профилактики гнойных осложнений.

Выбор дрожжевого рекомбинантного ИЛ-2 человека (препарат «Ронколейкин») в качестве средства иммунокоррекции продиктован следующими соображениями:

1. Медицинский препарат «Ронколейкин» содержит одно активное начало – ИЛ-2 человека, являющийся полипептидом из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кДа и относящийся к естественным регуляторам межклеточных взаимодействий;

2. Активность ронколейкина измеряется количественным способом, что обеспечивает его строгую дозировку.
3. Препарат обладает известными и контролируемые эффектами в отношении иммунокомпетентных клеток, ведущими из которых являются активация клональной пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также антиапоптотическое действие;
4. Ронколейкин не является ксенобиотиком;
5. Препарат характеризуется достаточной степенью очистки, а также низкими токсичностью и антигенностью [5].

В работах ряда авторов доказан клинический эффект ронколейкина, как иммуномодулятора при остром панкреатите, что подтверждается исследованиями уровня Т-лимфоцитов и некоторых других показателей иммунного статуса [4, 5]. Однако в известных нам литературных источниках недостаточно материалов по изучению цитокинового профиля у больных острым деструктивным панкреатитом, в том числе на фоне иммуномодулирующей терапии [9]. Исследование проводилось на базе отделения неотложной хирургии Городской клинической больницы № 2 (г. Владивосток). Обследовано 29 человек обоего пола в возрасте 23–57 лет с установленным диагнозом острого деструктивного панкреатита.

Таблица 1

Содержание цитокинов в периферической крови у больных острым деструктивным панкреатитом

Группа	Уровень цитокинов, пг/мл				
	ИЛ-8	ИЛ-4	ИЛ-2	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$
Основная	220,3 $\pm$ 17,3	66,0 $\pm$ 4,9	23,0 $\pm$ 7,6	37,7 $\pm$ 7,2	39,0 $\pm$ 8,3
Контроль	197,6 $\pm$ 6,4	60,0 $\pm$ 2,0	21,1 $\pm$ 4,2	35,4 $\pm$ 6,2	44,9 $\pm$ 8,3
Доноры	14,4 $\pm$ 2,4	3,2 $\pm$ 0,4	86,1 $\pm$ 7,2	4,1 $\pm$ 0,4	12,7 $\pm$ 1,5

Примечание. Различия статистически достоверны между группами наблюдения и здоровыми донорами, различия между основной и контрольной группой отсутствуют.

Таблица 2

Содержание цитокинов в периферической крови на фоне терапии ронколейкином

Группа	Уровень цитокинов, пг/мл				
	ИЛ-8	ИЛ-4	ИЛ-2	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$
Основная	16,0 $\pm$ 6,2	11,4 $\pm$ 4,8	57,3 $\pm$ 5,7	8,2 $\pm$ 2,5	7,1 $\pm$ 3,9
Доноры	14,4 $\pm$ 2,4	3,2 $\pm$ 0,4	86,1 $\pm$ 7,2	4,1 $\pm$ 0,4	12,7 $\pm$ 1,5

Примечание. Различия статистически достоверны с контролем, по сравнению со здоровыми донорами различия достоверны только по ИЛ-4.

Таблица 3

Клинические результаты применения препарата «Ронколейкин» в лечении острого деструктивного панкреатита

Группа	Нормализация показателей, день		Купирование интоксикации, день	Кол-во осложнений, %*	Операционная активность, %
	амилаза крови	диастаза мочи			
Основная	3,3 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 1,3	6,3 $\pm$ 2,1	33,2(3)	16,6
Контроль	8,4 $\pm$ 2,3	10,2 $\pm$ 2,2	12,3 $\pm$ 4,1	86,6(6)	50,0

\* В скобках – количество гнойных осложнений.

15 пациентов были выделены в основную группу, где в дополнение к базисной схеме лечения (антибактериальная, инфузионная, противовоспалительная терапия) был добавлен препарат «Ронколейкин» в дозировке 500 000 МЕ. 14 больных составили контрольную группу, где лечение проводилось по стандартной методике. Сравнение показателей также проводилось с группой здоровых доноров.

Препарат вводился внутривенно капельно в 400 мл 0,9%-ного раствора NaCl с добавлением 4-5 мл 10%-ного раствора альбумина двукратно по 250 000 МЕ с интервалом 2 суток между введениями. Результаты лечения оценивались общеклиническими методами, на основании показателей иммунного статуса (стандартная иммунограмма), а также путем определения ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови до и на третьи сутки после введения препарата.

Установлено, что при остром деструктивном панкреатите наряду с общеклиническими изменениями в подавляющем большинстве случаев (до 87,3%) были зарегистрированы отклонения в иммунограмме. Это выражалось в уменьшении более чем в 2 раза общего количества Т-лимфоцитов и более чем в 3 раза количества Т-активных лимфоцитов в периферической крови. Обращало на себя внимание уменьшение количества как Т-хелперов, так и Т-лимфоцитов с цитотоксическими и супрессорными функциями, что вполне согласуется с литературными данными [3, 4, 5, 7]. При определении цитокинового профиля в обеих группах пациентов была выявлена гиперцитокинемия (табл. 1). Полученные данные ярко свидетельствовали о наличии феномена «цитокинового взрыва» в периферической крови, что считается одним из основных звеньев патогенеза гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите. На фоне терапии ронколейкином отмечены существенные изменения показателей цитокинового статуса. Установлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови. Содержание ИЛ-2, называемого «иммуноцитокином», имело тенденцию к увеличению по сравнению с дебютом заболевания, но оставалось ниже, чем у здоровых доноров. Следует отметить, что, несмотря на снижение, уровень противовоспалительного ИЛ-4 у больных основной группы оставался существенно выше, чем у здоровых доноров (табл. 2). В показателях иммунограммы на фоне терапии ронколейкином отмечена нормализация уровня Т-лимфоцитов (CD-3, CD-4, CD-8), что свидетельствовало о компенсации клеточного звена иммунитета.

Клинически применение ронколейкина совместно с препаратами базисной схемы лечения привели к нормализации биохимических маркеров панкреатита, интоксикационный синдром купировался раньше и протекал с меньшей выраженностью. Сократилось количество осложнений деструкции железы (в том

числе гнойных) и связанных с ними оперативных вмешательств (табл. 3).

## Выводы

1. При остром деструктивном панкреатите увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в периферической крови, что ведет к развитию SIRS-синдрома и в дальнейшем обуславливает глубокий иммунодефицит преимущественно за счет клеточного звена.
2. Использование в лечении острого панкреатита препарата «Ронколейкин» приводит к компенсации недостаточности клеточного иммунитета и обеспечивает нивелирование феномена «цитокиновой бури».
3. Клинические результаты применения ронколейкина в схеме лечения острого деструктивного панкреатита выражаются в раннем купировании синдрома интоксикации, нормализации ферментативных показателей, уменьшении числа осложнений и связанных с ними оперативных вмешательств.

## Литература

1. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин. А.А. *Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: Руководство для врачей.* — СПб.: Питер, 2000.
2. Савельев В.С., Филимонов В.И., Гельфанд Б.Р.// *Consilium medicum.* — 2001. — С. 273-279.
3. Тарасенко В.С., Смолягин А.Н., Кубышкин В.А.// *Хирургия.* — 2000. — № 8. — С. 51-54.
4. Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Гольцов В.Р.// *Вестн. хирургии.* — 2001. — № 6. — С. 26-30.
5. Толстой А.Д., Смирнов М.Н., Пивоварова Н.П.// *Иммунотерапия в хирургической практике: Материалы симпозиума.* — СПб.: ВМА, 1999. — С. 23-31.
6. Филин В.И., Костюченко А.П. *Неотложная панкреатология.* — СПб.: Питер. — 2000.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.// *Иммунология.* — 1999. — № 1. — С. 51-54.
8. Шляпников С.А., Бубнова Н.А., Ерюхина К.А.// *Вестн. хирургии им. Грекова.* — 1997. — № 2. — С. 51-54.
9. Curley P.// *Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 110. — P. 639-642.
10. Krimer R.M., Levy H.// *Pharmacotherapy.* — 1999. — Vol. 19, No. 5. — P. 592-602.
11. Kusske A.// *Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 83. — P.23-41.

Поступила в редакцию 26.04.03.

## APPLICATION OF INTERLEUKINE-2 IN ALL-INCLUSIVE TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

*B.A. Sotnichenko, S.V. Salienko, E.V. Markelova  
Vladivostok State Medical University*

*Summary* — On studying the effect produced owing to application of recombinant interleukine-2 (medication «Ronkoleukine») in the treatment regimen of acute destructive pancreatitis, the authors showed that using this medication eliminated the cell-mediated immunity deficiency, made for cutting short the intoxication syndrome, reduced the number of complications and surgical activity when treating the acute pancreatitis.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 39-41.*

УДК 616.5-002.525.2+616.5-002.192-079.4]:617.52

С.Г. Ленкин

## К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАПУЛО- БУГОРКОВЫХ ДЕРМАТОЗОВ ЛИЦА

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* милиарная диссеминированная волчанка лица, мелкоузелковый саркоид, дифференциальная диагностика дерматозов.

В последние годы в медицинской литературе появились сообщения о резком увеличении количества больных туберкулезом в России, в том числе лиц с туберкулезом кожи [1]. Подобную динамику заболеваемости объясняют неблагоприятной социально-экономической обстановкой и резким падением уровня жизни населения, снижением качества лечебно-профилактической помощи больным туберкулезом [2]. По данным Д. Фицпатрика, 90–95% людей в течение жизни страдают угревидными сыпями лица, связь которых с туберкулезом до сих пор дискутируется [4].

Причиной такой путаницы является морфологическая сущность рассматриваемых болезней – гранулематозное воспаление, взгляды на причины которого за последнее время коренным образом изменились. Если ранее гранулематозное воспаление относили к морфологическим признакам туберкулеза [3], то в настоящее время установлено, что причиной образования гранул могут быть несколько десятков агентов [4].

Среди дерматозов лица, протекающих с образованием эпителиоидноклеточных гранул, особое место занимает описанный в 1905 г. С. Воеск мелкоузелковый саркоид [6]. До настоящего времени этиология данного заболевания неизвестна, а дифференциальная диагностика с ранее рассматриваемыми нозологическими единицами представляется сложной из-за схожести клиники и гистологической картины. По мнению А.В. Самцова [2] и W. Lever и G. Schamburg-Lever [7], наиболее трудна дифференциация мелкоузелкового саркоида и милиарной диссеминированной волчанки лица. P. Verbis, Y. Privat [5] считали милиарную диссеминированную волчанку лица формой мелкоузелкового саркоида.

По мнению А.В. Самцова дифференциальная диагностика этих заболеваний основана на следующих критериях: 1) наличие при саркоиде эпителиоидноклеточного бугорка, очерченного более или менее выраженным валом лимфоцитов, 2) отсутствие казеоза (фибриноидный некроз может встречаться), 3) наличие гигантских клеток обоих типов, число которых варьирует, и они не определяют морфологическую картину, 4) вид «голового» бугорка при

саркоиде, в то время как при милиарной диссеминированной волчанке лица воспалительная реакция локализуется вокруг и внутри гранулемы, 5) при милиарной диссеминированной волчанке лица инфильтрат располагается близко к эпидермису.

Милиарная диссеминированная волчанка лица (*Lupus miliaris disseminatus faciei*) была впервые описана в журнале *The Lancet* в 1878 г. F. Tilbury под названием «Disseminated follicular lupus, симулирующий аспе» [8]. Характерным было отсутствие реакции на терапию, проводимую при вульгарных угрях и оставление при разрешении процесса маленького оспенновидного рубчика. В отечественной литературе милиарная диссеминированная волчанка лица бесспорно относится к туберкулезу кожи. Основанием для подобной трактовки являются данные клинической картины – первичным морфологическим элементом кожной сыпи является бугорок со всеми присущими туберкулезу характеристиками (мягкая консистенция, желтовато-бурый цвет, феномен «яблочного желе» при диаскопии, участки некроза в центре бугорка и заживление его с формированием рубчика).

Обследовано 16 человек с милиарной диссеминированной волчанкой лица и 15 человек с мелкоузловым саркоидозом кожи лица. Диагностика основывалась на клинической картине, результатах гистологического исследования, обследования внутренних органов.

У 14 больных волчанкой высыпания локализовались на щеках, у 8 – на лбу, у 6 – на подбородке, у 4 – на носу, в области верхней и нижней губ и носогубных складок. Сыпь состояла из полушаровидных узелков диаметром 0,2–0,3 см, выступавших над уровнем кожи. У всех пациентов при диаскопии отмечался положительный симптом яблочного желе. У 9 человек выявлялись более или менее выраженные телеангиэктазии, у 7 пациентов – пустилизация отдельных папул, у 6 – мелкие атрофические рубчики. Длительность болезни составляла от 6 месяцев до 4 лет. У 9 больных при обследовании были обнаружены различные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. 5 человек длительного применяли кортикостероидные мази.

При гистологическом исследовании элементов сыпи во всех случаях было выявлено истончение и местами неравномерное утолщение эпидермиса. В верхней части дермы перифолликулярно либо между волосяными фолликулами, реже без всякой связи с ними располагались бугорки. Они содержали в центре казеозный некроз, окруженный эпителиоидными и единичными гигантскими клетками, лимфоцитами и нейтрофилами (последние располагались преимущественно по периферии бугорков в виде более или менее отчетливого вала). Кроме того, отмечалась выраженная периваскулярная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов и гистиоцитов.

Реакция Манту была отрицательной у 7 из 12 обследованных. Окраска фуксином по Цилю-Нильсену на микобактерии туберкулеза, проведенная 5 пациентам, дала отрицательный результат. При культивировании биоптатов 4 случаях роста микобактерий не обнаружено.

При обследовании внутренних органов на предмет туберкулезной инфекции и тщательном сборе анамнеза было выяснено, что в 1 случае был контакт с больным туберкулезом на работе. У всех остальных пациентов этой группы не было выявлено туберкулезных поражений внутренних органов при самом тщательном обследовании и отрицались таковые в анамнезе, так же как и тесный контакт с туберкулезными больными.

Учитывая противовоспалительное действие, 8 пациентам был назначен дапсона (по 0,05 г в день). Поражения претерпели следующую динамику: до начала лечения основным элементом сыпи были красно-коричневые папулы, которые спустя 10-14 дней потемнели, через 15-21 день от начала приема дапсона у большинства папул появились желтовато-белые центры, а в некоторых и кратерообразная ямка в центре. Постепенно высыпания покрылись чешуйками, похожими на петириазиформные. После 10-15 недель от начала лечения почти все папулы исчезли, оставив после себя маленькие вогнутые рубчики. На этом этапе доза дапсона была уменьшена до 0,025 г в день, и лечение продолжалось еще 4-6 недель. Было интересно отметить, что все вышеописанные изменения произошли одновременно практически на всех папулах у лечившихся пациентов, в то время как до лечения у них можно было обнаружить папулы на разных стадиях развития.

Семь больных милиарной диссеминированной волчанкой лица получали фтивазид по одной таблетке три раза в день. Уплотнение и оседание бугорков, иногда их рубцевание, уменьшение эритемы отмечалось после 40-50 дней применения этого препарата в сочетании с сосудистыми и десенсибилизирующими средствами. Полное клиническое выздоровление наступало после приема 160-200 г фтивазида.

#### Клинический пример.

Больной П. 26 лет. Около года назад на лбу и веках проявились узелки. В течение нескольких месяцев процесс распространился на нос и подбородок. Отмечал ухудшение заболевания в зимнее время. Лечение ампициллином, резорциновым спиртом не дало эффекта. При обследовании внутренних органов выявлен хронический гиперацидный гастрит. Дерматологический статус: поражена кожа подбородка, носа, щек, век, на этих участках видны полушаровидные узелки 2-3 мм в диаметре, розоватого цвета; отдельные узелки располагались близко друг к другу, однако полного слияния не наблюдалось; при диаскопии обнаруживался положительный симптом яблочного желе, некоторые разрывшиеся папулы оставляли вдавленные оспенновидные рубчики (рис. 1, а). В чешуйках лица *Demodex folliculorum* не найден. Реак-

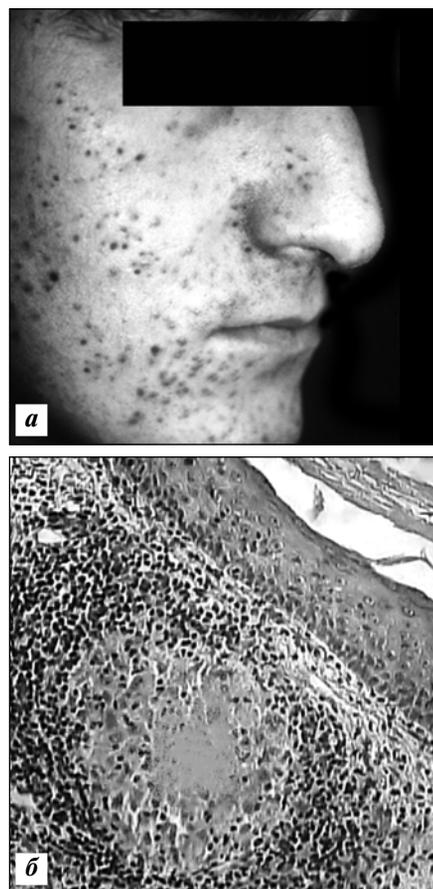


Рис. 1. Милиарная диссеминированная волчанка лица. а – внешний вид больного; б – биоптат кожи: гранулематозный инфильтрат с центральным казеозным некрозом; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

ция Манту положительная. При обследовании внутренних органов туберкулеза не выявлено, пациент контакт с больными туберкулезом отрицал. При гистологическом исследовании обнаружен перифолликулярно расположенный инфильтрат, состоящий из центрального казеозного некроза, окруженного эпителиоидными клетками и периферическим валом из лимфоцитов (рис. 1, б).

Диагноз: милиарная диссеминированная волчанка лица. Лечение: фтивазид, аутогемотерапия, глюконат кальция, доксиум. Полное клиническое выздоровление.

У больных мелкоузловым саркоидозом сыпь состояла из полушаровидных узелков розоватого цвета. Длительность болезни варьировала от нескольких месяцев до 5 лет. При гистологическом исследовании у 12 человек обнаружены четко отграниченные бугорки, состоявшие исключительно из эпителиоидных клеток, с небольшим количеством гигантских клеток типа Лангханса. У 3 больных с неспецифической гистологической картиной в диагностике решающими оказались данные рентгенологического обследования – обнаружение кистоподобных оститов Морозова-Юнглинга и саркоидного поражения медиастинальных лимфатических узлов.

Преднизолон был назначен 3 больным в дозе 50 мг в сутки. Клинический эффект был отмечен во всех случаях. Оседание отдельных бугорков и появление

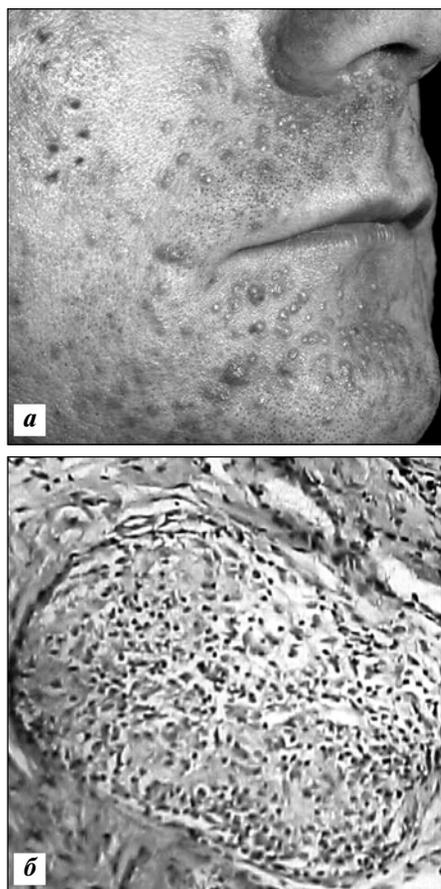


Рис. 1. Мелкоузелковый саркоид кожи лица.

а – внешний вид больного; б – биоптат кожи: саркоидная гранулема из эпителиоидных клеток; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

отрубевидного шелушения, можно было наблюдать через 4-6 недель. Полное выздоровление зарегистрировано через 3 месяца после начала терапии.

Комбинированную терапию в виде сочетания преднизолона (30 мг в сутки) с цитостатиком проспидином (100 мг в сутки) получало 12 больных. Положительный эффект (оседание бугорков) был отмечен через 3-3,5 недели. Клиническое выздоровление наступило через 1,5-2 месяца. Пробное лечение фтивазидом в сочетании с сосудистыми препаратами, проведенное в трех наблюдениях, результатов не дало.

#### Клинический пример.

Больной М. 36 лет. Заболевание началось около 9 месяцев назад, когда в области подбородка на фоне легкой эритемы появились узелки, через 3 месяца аналогичные высыпания распространились на носогубные складки, верхнюю губу, щеки. Лечился в течение нескольких дней мазью «Элоком», без эффекта. При обследовании внутренних органов выявлен гипертрофический гастрит. Реакция Манту отрицательная. В соскобе с кожи лица *Demodex folliculorum* не обнаружен. Дерматологический статус: поражена кожа подбородка, верхней губы, носогубных складок, щек, на этих участках на фоне незначительной эритемы определялись полушаровидные и слегка уплощенные узелки 2-3 мм в диаметре розового цвета с желтым оттенком, в области щек отмечались атрофические рубчики; при диаскопии папул выявлялись желто-бурые пятнышки (рис. 2, а). Биопсия: эпидермис

истончен, его отростки сглажены. В верхней части дермы между фолликулами и перифолликулярно обнаружались четко отграниченные очаги из эпителиоидных клеток (рис. 2, б).

Диагноз: мелкоузелковый саркоид кожи лица. Лечение: кортикостероиды, проспидин, сосудистые препараты, местная терапия. Полное клиническое выздоровление.

Таким образом, сравнение больных мелкоузелковым саркоидом и милиарной диссеминированной волчанкой лица по клинической картине, началу и развитию заболевания, особенностям его течения, иногда даже по гистологической картине, свидетельствует о трудности их дифференциальной диагностики. Диагноз мелкоузелкового саркоида при изолированном поражении кожи можно поставить только при обнаружении пролифератов, состоящих из эпителиоидных клеток. Если при гистологическом исследовании наряду с эпителиоидными клетками обнаруживаются лимфоциты, то для подтверждения диагноза необходимо найти поражение внутренних органов. Гистологические отличия, поражение внутренних органов при мелкоузелковом саркоиде, отсутствие эффекта от монотерапии фтивазидом говорят о том, что милиарная диссеминированная волчанка лица и мелкоузелковый саркоид являются различными заболеваниями.

#### Литература

1. Иванов О.Л., Потеев Н.С., Молочков В.А. *Кожные и венерические болезни*. – М.: Медицина, 1997.
2. Самцов А.В. *Клинико-морфологические критерии дифференциальной диагностики угревидных сыпей лица: Автореф. дис... канд. мед. наук.* – Л., 1982.
3. Струков А.И., Кауфман О.Я. *Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни*. – М.: Медицина, 1989.
4. Фицпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. // *Секреты дерматологии*. – СПб., 1999. – С.100-172.
5. Berbis P., Privat Y. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. -1987. – Vol. 16, No. 6. – P. 1271-1272.
6. Boeck C. // *Arch. Dermatol. Syph.* – 1905. – Bd. 73. – S.71-86, 301-332.
7. Lever W., Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. – 7th Ed. – Philadelphia: JB Lippincott., 1990.
8. Tilbury F. // *The Lancet*. – 1878. – N 2863. – P.35.

Поступила в редакцию 30.11.02.

#### ON DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PAPULONODULAR DERMATOSIS OF FACE

S.G. Lenkin

Vladivostok State Medical University

*Summary* – The author is engaged in studying of differential diagnostics of miliary disseminated face lupus and small-nodular sarcoid. On comparing the examination and medical treatment results, as well as the clinicopathologic picture of 15 patients suffering from small-nodular sarcoid and 16 patients with miliary disseminated lupus of face, the physician discusses the detected clinical, morphologic and therapeutic differences of the diseases.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No. 4, p. 42-44.

УДК 616.972-056.7-08

*В.Н. Терещенко, М.П. Середина, Л.Ю. Бердицкая,  
В.Ю. Ваутина*

## **К ВОПРОСУ О СОВРЕМЕННОМ ТЕЧЕНИИ РАННЕГО ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА И ЕГО ДИАГНОСТИКЕ**

Читинский областной кожно-венерологический  
диспансер

*Ключевые слова: врожденный сифилис, манифестная  
форма, скрытая форма.*

Современный период характеризуется увеличением числа случаев раннего врожденного сифилиса (ВС) и изменениями его клинического течения. Отмечается, что это заболевание чаще стало протекать в скрытой форме или со стертыми клиническими проявлениями. Для последних характерна малосимптомность и скудость высыпаний, иногда отрицательные серологические реакции и даже негативные реакция иммунофлюоресценции и реакция иммобилизации бледных трепонем, что затрудняет диагностику заболевания, особенно у детей грудного возраста [1, 3, 9].

Заболеваемость ВС в Читинской области с 1988 по 1999 г. возросла в 25 раз, а за истекшие 3 года зарегистрировано 43 случая раннего ВС, из них в 77% случаев диагностированы манифестные формы, у 23% – скрытые. Аналогичное соотношение отмечено и на Украине (60 и 40% соответственно) [7]. Иные цифры приводят в своих исследованиях К.К. Борисенко и др. [1]: при изучении 165 историй болезни ими показано, что скрытые формы существенно преобладали над манифестными (76,4 и 23,6%). Л.Д. Калужной и др. [4] при анализе 52 историй болезни скрытый ВС был зарегистрирован в 80,8% наблюдений. Из приведенных данных следует, что одной из особенностей клинического течения ВС в Читинской области было преобладание манифестных форм заболевания над скрытыми.

Клинические проявления манифестного ВС на нашем материале заключались в следующем: поражение костной системы (остеохондриты и периоститы) отмечены у 79%, кожные симптомы (сифилитическая пузырчатка, диффузная инфильтрация, папулезная сыпь) – у 21%; ринит (катаральный и эрозивно-язвенный) у 27% больных. На фоне различных гипертрофий (42% наблюдений) наблюдалась висцеральная патология: гепатомегалия (48), спленомегалия (27%), пневмония (27%), поражение центральной нервной системы (51%). Преобладали признаки, свойственные внутриутробным инфекциям, процесс имел генерализованный характер.

Анализ литературных источников показал, что в Смоленской области сифилитические остеохондриты и периоститы выявлялись в 45%, а ринит – в 25%

случаев [8]. В Воронежской области остеохондриты и периоститы отмечались в 43% случаях [5]. По данным И.А. Горланова и др. специфические остеохондриты 2-й и 3-й степени и периоститы обнаруживались при рентгенологическом обследовании у 64% больных [2]. Поражение кожи в виде сифилитической пузырчатки, диффузной инфильтрации и папулезной сыпи отмечались лишь у 18%, сифилитический ринит – у 6%, специфический хориоретинит – у 5% пациентов. Такой патоморфоз клинической картины ВС, по мнению авторов, мог быть обусловлен ранней массивной антибактериальной терапией, которая начинается при подозрении на внутриутробную инфекцию в родильном доме, а затем продолжается в отделениях патологии и интенсивной терапии новорожденных.

На собственном материале женщины, родившие детей, больных ВС, имели отягощенный анамнез. Из них 88% составили безработные, 61% незамужние, 37% вели беспорядочную половую жизнь, 72% злоупотребляли алкоголем, 8% бродяжничали, и не состояли на учете по беременности 54% женщин. Диагноз сифилиса до родов был установлен у 12% беременных, и только одна из них получила полноценное специфическое и профилактическое лечение. В 92% случаев женщины, родившие детей с ВС, болели поздними заразными формами сифилиса (68% – ранний скрытый, 24% – вторичный активный). Таким образом, поздние заразные формы сифилиса при отсутствии специфического и профилактического лечения явились базовыми для формирования манифестного ВС, вместе с тем у больных этой же группы, не получивших лечение, в 24% случаях родились дети с ВС без специфической симптоматики.

Диагностика ВС представляет затруднения в практической работе венеролога. Стертые симптомы поражения центральной нервной системы требуют углубленного обследования и спинномозговой пункции, что практически невыполнимо. Тест иммуноферментного определения специфических иммуноглобулинов класса М и его количественная оценка не всегда информативен. Определение титра антител является важным по причине проникновения в организм ребенка иммуноглобулинов М при нарушении барьерной функции плаценты [6]. В этой связи для более достоверной диагностики врожденного сифилиса рекомендуется использовать более специфическую разновидность метода – 19 IgM-РИФ-абс. по F. Muller и G. Sinzig [10]. Отсутствие высокодостоверного теста требует сочетания серологических и молекулярно-биологических методов. В 8 из 26 случаев на нашем материале констатированы ложноотрицательные результаты реакции IgM-РИФ-абс., тогда как тест 19 IgM-РИФ-абс. оказался положительным у всех больных, что позволило отдать ему предпочтение. В литературе имеются указания как на ложноположительные, так и на ложноотрицательные результаты и этого метода [6].

Таким образом, особенностью современного течения ВС является преобладание скрытых форм, а для манифестных форм заболевания характерна генерализация процесса. Диагностика скрытых форм ВС требует совершенствования тест-систем для серологических и молекулярнобиологических методов исследования.

#### Литература

1. Борисенко К.К. и др.// *Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей/ Под ред. Ю.К. Скрипки. — Т. 4. — М.: Медицина, 1996. — С. 87-92.*
2. Горланов И.А., Милявская И.Р., Качанов В.П.// *Материалы 8 Всероссийского съезда дерматовенерологов: Тез. науч. работ, часть 2. — М., 2001. — С. 47-48.*
3. Гойда Н.Г., Иркина Т.В., Проценко Т.В.// *Журн. дерматологии и венерологии. — 1999. — № 1. — С. 28-29.*
4. Калюжная Л.Д., Дервянко Л.А., Дзюбак В.Е.// *Журн. дерматологии и венерологии. — 1997. — № 2. — С. 27-32.*
5. Позднякова А.Л., Селютин О.В.// *Материалы 8 Всероссийского съезда дерматовенерологов: Тезисы научных работ, часть 2. — М., 2001. — С. 11-12.*
6. Проценко Т.В.// *Врожденный сифилис: Лекция для врачей. — Донецк, 1998.*
7. Романенко В.Н., Свистунов И.В., Лавриненко О.А.// *Дерматол. и венерол. — 2001. — № 3. — С. 27-30.*

8. Торшина И.Е.// *Материалы 8 Всероссийского съезда дерматовенерологов: Тезисы научных работ, часть 2. — М., 2001. — С. 25-26.*
9. Тихомирова Н.В., Блохина Е.А.// *Заболелания, передаваемые половым путем. — Владивосток, 1998. — С. 26-27.*
10. Muller F., Sinzig G.// *Z. Hautkr. — 1982. — Bd. 57 (13). — S. 983-1001.*

Поступила в редакцию 01.10.02.

#### ON THE QUESTION ABOUT CURRENT COURSE OF EARLY CONGENITAL SYPHILIS AND ITS DIAGNOSTICS

V.N. Tereschenko, M.P. Seregina, L.Yu. Berditskaya, V.Yu. Vautina

Chitinsky Regional Dermatovenerologic Dispensary  
Summary — The authors carried out the analysis of cases of congenital syphilis in Chitinskaya oblast during 1999-2001. The major part of them was clinical ones — 77% (latent ones — 23%). This article describes the picture features of the clinical syphilis. The features that are intrinsic to generalized intrauterine infections have prevailed. The main reasons for congenital syphilis were adverse social status of mothers, absence of observation during pregnancy or registration late in pregnancy and, therefore, impossibility of full value specific and preventive treatment. The authors point to the difficulty of diagnostics of latent and little symptomatic forms of the disease, which demands perfecting of serologic and molecular-biologic methods of analysis.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 45-46.*

УДК 616.97-053.5/6(571.63)

А.Д. Юцковский, Л.Г. Сингур, Я.А. Юцковская,  
Л.М. Кулагина, С.В. Черных

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЕНЕРИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПРИМОРЬЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: венерические инфекции, дети, подростки.*

В течение последних двух десятилетий прошлого века усиленное внимание уделялось венерическим инфекциям у детей и подростков. И это не случайно, так как 70-е и 80-е годы XX века с медицинской точки зрения относят к периоду с ярко выраженной тенденцией к увеличению сексуальной активности во всем мире. При этом многие исследователи установили нарастание интенсивности половой жизни и увеличение числа неустойчивых сексуальных связей [1, 3]. Несомненным является и то, что важную роль в активации сексуальной сферы играет акселерация — более раннее половое созревание и более раннее начало сексуальной жизни у лиц обоего пола [5, 7]. Сегодня значительное число юношей и девушек начинают половую жизнь до 15 лет. Анализ сексуального поведения заболевших венеричес-

кими болезнями еще раз подтверждает, что в основе их распространения среди подростков лежит раннее начало половой жизни. Так, по результатам проведенного нами в 1998-2000 гг. анонимного анкетирования 1200 человек, раннее начало половой жизни среди заболевших в возрасте 12-14 лет отмечено у 12%, с 15 лет — у 24%, с 16 лет — у 47% подростков. Сравнительные данные указывают на достаточно высокий и стабильный удельный вес среди заболевших учащихся высших и средних специальных учебных заведений (в 1998 г. — 27,5%, в 2000 г. — 28,6%) и двукратный подъем заболеваемости среди школьников (в 1998 г. — 2,1%, в 2000 г. — 4,5%). Как выяснилось, преобладающее большинство подростков положительно относилось к раннему началу сексуальной жизни и не усматривало в этом даже малейшего элемента безнравственности. Нередко подростки в качестве сексуальных партнеров выбирали лиц старше себя на 5 лет и более. При этом половые связи нередко устанавливались после непродолжительного знакомства (до 1 недели) и характеризовались частой сменой половых партнеров. Так, одного партнера с начала половой жизни имели 17,4% девушек-подростков, двух — 23,5%, трех — 24,5%. 4-5 партнеров имели 22,8%, больше пяти — 8,7% девушек. 10 и более партнеров имели 4% девушек-подростков, больных гонореей. К сожалению, зарегистрировано увеличение числа подростков, занимающихся коммерческим сексом.

Таким образом, акселерация, согласно нашим и литературным данным по другим регионам [2], приводит к тому, что к 14-16 годам возрастает сексуальное

влечение, и у части подростков это оказывает доминирующее влияние на поведение.

Среди путей заражения детей принято выделять следующие: внутриутробное инфицирование плода путем трансплацентарной передачи возбудителя, заражение в момент родов при прохождении плода через инфицированные родовые пути, инфицирование при тесном бытовом контакте и через предметы обихода, а также в случаях сексуальных контактов с больными венерическими заболеваниями.

В некотором плане венерические заболевания аналогичны в разных возрастных группах, однако имеются отличия в эпидемиологии, клинических проявлениях и развитии болезни, а также в тактике лечения и профилактики. В основе этого различия прежде всего лежат патофизиологические особенности детского возраста [6, 8]. В связи с этим проведение эпидемиологических, диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при венерических инфекциях у детей предусматривает соответствующую подготовку медицинского персонала по вопросам эпидемиологии, клиники, забора материала для диагностических исследований, интерпретации полученных результатов, лечения и профилактики [4].

Целью нашего исследования стало изучение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) среди детей и подростков Приморского края, выяснение соотношения набора их возбудителей в связи с возрастными аспектами и путями передачи. Исследование проведено по материалам медицинской документации детей и подростков, зарегистрированных в дерматологических учреждениях Приморского края в период 1991–2001 гг. Оказалось, что спектр возбудителей ИППП среди детей и подростков достаточно широк. Так, при обследовании девочек-подростков были диагностированы уrogenитальные инфекции, обусловленные гонококками (3,1%), хламидиями (6,5%), микоплазмами (9,3%), трихомонадами (8,4%) и кандидами (12,3%). Между тем, наибольшую тревогу вызвали данные в отношении сифилитической инфекции. На фоне стабильного преимущества этой инфекции среди больных 18–23 лет, определено значительное увеличение заболеваемости детей до 14 лет, причем среди них преобладали девочки. В сравнении с другими возрастными группами женщины 18–19 лет заболевали сифилитической инфекцией в три раза, а в возрасте 15–17 лет — в пять раз чаще. Анализируя причины увеличения заболеваемости сифилисом среди подростков женского пола, целесообразно подчеркнуть важность таких факторов, как возросшую доступность выявления патологии в ходе обследования при абортax, беременности, а также вовлечение подростков, преимущественно женского пола, в систему коммерческого секса.

Проведенное исследование позволило выявить особенности передачи сифилитической инфекции у детей и подростков. Так, если уровень полового пути передачи составил в 1996 г. — 40%, а бытового — 50%, то с 1998 г. соотношение изменилось. Доля регистра-

ции случаев бытового заражения снизилась до 18,7%, а полового возросла до 63,3%. Одновременно число случаев с передачей инфекции половым путем увеличилось и в младшем возрасте. Удельный вес таких детей в общей заболеваемости сифилисом удерживался на уровне 1,6%. Вместе с тем настораживало выявление инфекции преимущественно у девочек (64%). Как выяснилось, не менее благополучно состояние и в отношении различных форм этой инфекции. Так, поздняя форма сифилиса диагностировалась среди детей в 71% наблюдений. Отмечен рост числа детей, больных ранним врожденным сифилисом (с 1992 г. в Приморском крае зарегистрировано 68 таких случаев). При этом более чем в половине из них (51,5%) выявлены активные проявления инфекции, а в 31% наблюдений зарегистрированы недифференцированные изменения центральной нервной системы.

Продолжающаяся регистрация в крае большого количества больных сифилисом среди взрослого населения делает проблему предупреждения приобретенного сифилиса у детей весьма актуальной, ибо несвоевременное обследование бывших в контакте детей и не проведенное превентивное лечение является причиной развития у них этого заболевания. Своевременное начало и правильное превентивное лечение детей, находившихся в тесном бытовом контакте с лицами, страдающими заразными формами сифилиса, оказывается эффективным и предохраняет от возникновения болезни [6, 7]. Обращало на себя внимание резкое увеличение частоты сифилиса во время беременности как в городах, так и в сельской местности Приморья, что имеет особую социальную значимость и требует четкого соблюдения отработанной тактики лечения беременных, страдающих сифилисом. Действенным подспорьем при этом могут служить разработанные на кафедре дерматовенерологии ВГМУ методические рекомендации по профилактике врожденного сифилиса.

Итак, проведенное исследование зарегистрировало рост заболеваемости ИППП, и в частности сифилисом, среди детей и подростков Приморского края. Вместе с тем, исходя из полученных результатов, отдельного обсуждения требует и проблема венерических инфекций «нового поколения», которые все чаще выявляются у детей (урогенитальные заболевания, обусловленные хламидиями, микоплазмами, уреapлазмами и вирусами). Особая актуальность этих инфекций связана с увеличением риска внутриматочного заражения плода, ранней неонатальной заболеваемости, обусловленной внутриутробной инфекцией и инфицированием новорожденных при прохождении через родовые пути в момент рождения. Внутриутробное инфицирование плода сегодня представляет весьма серьезную проблему. Учитывая трудности клинической и лабораторной диагностики инфекций с внутриматочным инфицированием и инфицированием новорожденных, актуальнейшей является проблема охраны здоровья плода — здоровья человека, которому еще предстоит родиться.

Поэтому санация родовых путей при хламидийных, микоплазменных, уреаплазменных, вирусных поражениях, предотвращение распространения инфекционного процесса на эндометрий и нижний полюс плодного яйца с неблагоприятными последствиями для развивающегося плода имеет в условиях существующего демографического спада исключительно важное значение и может сыграть существенную роль в борьбе с детской смертностью. Последняя, как известно, растет за счет смертности новорожденных и детей первых трех месяцев жизни.

Следует отметить, что воспалительным заболеванием мочеполовых органов хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, вирусной этиологии у детей врачи еще не уделяют должного внимания. Возможно, это связано с тем, что процент выявляемости этих инфекций в Приморье был не очень высок. Результаты же исследований по другим регионам России показали, что урогенитальные инфекции (особенно хламидийной, микоплазменной, трихомонадной и вирусной этиологии) не столь уж редкие заболевания [4]. По нашим данным, на фоне увеличения частоты ИППП до 43% случаев, выявленных у лиц в возрасте 16–18 лет, пришлось на заболевания, вызванные вирусом папилломы человека. На появление остроконечных кондилом в области половых органов самостоятельно обратили внимание 34% юношей-подростков и только 12% девушек-подростков. У последних заболевание чаще диагностировалось при гинекологическом обследовании по другому поводу или во время периодических медицинских осмотров. У подростков-мальчиков наиболее частой причиной (36,5%) обращения к врачу были выделения из половых путей, зуд, жжение и налет в области крайней плоти и головки полового члена. Одновременно с кондиломами у 15% обследованных выявлены трихомониаз и/или уреаплазмоз, а также генитальный герпес. Клинический анализ локализации высыпных элементов показал преимущество смешанного аногенитального расположения остроконечных кондилом у девушек-подростков (37%), в сравнении с юношами (8%). У девушек чаще регистрировались обширные и сливные скопления мелких кондилом, у юношей преобладали мелкосидящие, изолированные папилломатозные выступы, реже сгруппированные, с расположением в 42% случаев на головке полового члена и в 38% случаев — на крайней плоти.

При тщательном клинико-лабораторном обследовании 103 девочек с рецидивирующими вульвовагинитами выяснилось, что их причиной в 7% случаев были уреаплазмы. Наблюдалось и смешанное инфицирование (хламидии и уреаплазмы). Также выяснилось, что для этого заболевания характерны частые продолжительные ремиссии, при которых клинические проявления исчезают. При обострении вульвовагинитов у всех больных отмечались выделения из влагалища, но при вагиноскопии выделения из цервикального канала наблюдались лишь в единичных случаях (при эктопических поражениях влагалищной порции шейки матки).

Относительно часто при вульвовагинитах регистрировалась инфекция мочевыводящей системы.

Таким образом, венерические инфекции играют важную роль в патогенезе различных поражений органов и систем у детей и подростков. Однако отсутствие в большинстве практических медицинских учреждений края возможностей для этиологической диагностики этих заболеваний приводит к тому, что в ряде случаев больных неправильно лечат в связи с ошибочным диагнозом. Необходима планомерная работа по улучшению качества лечебных и профилактических мероприятий, подготовке кадров для организации противоэпидемической, диагностической и лечебно-профилактической помощи детям и подросткам, страдающим венерическими заболеваниями.

### Литература

1. Аковбян В.А., Дмитриев Г.А.// Для тех, кто лечит: Приложение к журналу «Здоровье». — 2000. — № 6. — С. 63.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Гурвич И.Н.// Инфекции, передающиеся половым путем. — 2001. — № 2. — С. 26-29.
3. Борисенко К.К., Лосева О.К., Бондаренко Т.Ф.// Вестник дерматол. и венерол. — 1996. — № 3. — С. 66-68.
4. Малова И.О. Негонококковые урогенитальные инфекции у девочек младшего возраста: Метод. рекомендации. — Иркутск, 1999.
5. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Павлова Ю.Н., Татьянин Е.А.// Инфекции, передающиеся половым путем. — 2001. — № 4. — С. 24-26.
6. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Шарапова Г.Я., Селицкий Г.Д. Инфекции, передаваемые половым путем. — М.: МЕДпресс, 1999.
7. Юцковский А.Д., Миловидова Е.В., Ковтун В.В.// Рос. журнал кож. и вен. болезней. — 2001. — № 3. — С. 50-53.
8. Ragstron S., Bromberg K., Hammerschlag M.// Genitourin. Med. — 1993. — P. 66-75.

Поступила в редакцию 02.04.03.

### CURRENT STATE OF VENEREAL INFECTIONS PROBLEM AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN PRIMORSKY REGION

A.D. Yutskovsky, L.G. Singur, Ya.A. Yutskovskaya, L.M. Kulagina, S.V. Chernykh

Vladivostok State Medical University

Summary — The article describes the research results into the study of sexually transmitted infections among the children and adolescents of Primorsky region. The authors state that the data on syphilis cause the greatest alarm, tracing at the same time a considerable increase in the sickness rate within the age group of fourteen. In addition, the registration rate of house infections has amounted to 18,7%, whereas the genital ones have come to 63,3%. Discussing the research results of the infections of «new generation», the physicians have drawn the inference that it is of especial importance to develop a staged work plan so as to improve the quality of treatment and preventive measures, as well as to provide training for the personnel for arranging antiepidemic, diagnostic and treatment-and-prophylactic care to the children and adolescents who suffer from sexually transmitted infections.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 46-48.

УДК 616.5-085.838.97(571.63):612.397

*Н.А. Латышев, А.В. Ступин, С.П. Касьянов*

## **ЕСТЕСТВЕННЫЕ УМЕРЕННО РАДИОАКТИВНЫЕ ВОДЫ ПРИМОРЬЯ И ОБМЕН ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ**

Институт биологии моря ДВО РАН  
(г. Владивосток),  
Владивостокский государственный медицинский университет,  
ТИНРО-Центр (г. Владивосток)

*Ключевые слова: дерматозы, жирные кислоты, радоновые воды.*

В патогенезе хронических воспалительных заболеваний большую роль играет обмен полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в частности арахидоновой (20:4 $\omega$ -6), которая является в организме источником провоспалительных веществ — эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены и др.). Превращение арахидоновой кислоты до эйкозаноидов происходит под контролем циклооксигеназы и липоксигеназы. В норме все эйкозаноиды присутствуют в организме в небольших количествах, регулируя сосудистый тонус, клеточное деление, гемостаз и др. При воспалительных заболеваниях, в частности при таких распространенных хронических дерматозах, как псориаз и экзема, количество эйкозаноидов резко возрастает. Они повышают проницаемость сосудистой стенки, усиливают экссудацию и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [8, 9].

В последние годы для лечения хронических воспалительных дерматозов в России и за рубежом, с успехом используют препараты ПНЖК  $\omega$ -3 ряда: эйкозапентаеновую (20:5 $\omega$ -3) и докозагексаеновую (22:6 $\omega$ -3) кислоты [10]. Они, обладая структурным сходством с арахидоновой кислотой, конкурируют с ней за ферменты, но не образуют при этом активных в биологическом отношении эйкозаноидов. Тем самым достигается противовоспалительный эффект. Становится понятно, что благотворное влияние на здоровье ребенка рыбьего жира, не так давно широко применявшегося, обусловлено не только наличием в нем жирорастворимых витаминов, но и богатым содержанием этих кислот. Не исключено, что многие другие давно известные и хорошо зарекомендовавшие себя методы лечения хронических дерматозов также влияют на обмен ПНЖК. Однако мы не встретили в литературе данных о влиянии радиоактивных вод, используемых в лечении хронических дерматозов, а также данных о сочетанном влиянии этих вод и препаратов жирных кислот на организм.

Известно, что ионизирующее излучение вызывает радикальную диссоциацию молекул воды с образованием радикалов Н и ОН, перекиси водорода

и атомарного кислорода [1]. Свободные радикалы и атомарный кислород атакуют двойные связи в молекулах жирных кислот (преимущественно полиеновых). Это приводит к образованию продуктов их окисления (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и др.), что обуславливает снижение содержания ПНЖК в организме. Также не следует забывать, что радиоактивные воды стимулируют выработку эндогенных кортикостероидов, которые, за счет блокады фосфолипазы А<sub>2</sub>, препятствуют высвобождению арахидоновой кислоты из фосфолипидов и тем самым блокируют синтез эйкозаноидов [1, 3].

В эксперименте на белых линейных мышках (самцы в возрасте 3-4 мес.) оценен характер влияния радиоактивных вод на обмен жирных кислот и фосфолипидов. Изучено совместное действие бальнеопроцедур и препарата «Омега-3 эйконат».\* Исследования проведены на базе специализированной лечебницы «Чистоводное» (Приморский край). В качестве лечебного фактора здесь используются термальные, слабоминерализованные, гидрокарбонатно-натриевые, щелочные, кремнистые, слаборадоновые воды с содержанием урана от 4 до 6 мкг/л и достаточно высоким (3-4 мкг/л) содержанием фтора. Концентрация радона по разным скважинам составляет от 200 до 488 Бк/л [2, 4].

Животных контрольной группы (13 особей) ежедневно купали в обычной воде в течение 10 мин. при температуре 28-32°C. Животных 1-й опытной группы (17 особей) купали по той же схеме в минеральной воде из скважины № 1 с содержанием радона до 488 Бк/л. Животным 2-й опытной группы (17 особей) кроме этого в пищу добавляли препарат «Омега-3 эйконат». Длительность эксперимента 20 дней (19 купаний). По завершении эксперимента у крыс брали печень, которую гомогенизировали с 2 мл раствора хлороформа в метаноле (в соотношении 2:1).

Экстракцию общих липидов и получение метиловых эфиров жирных кислот проводили по общепринятым методикам [5, 6]. Полученные эфиры очищали методом тонкослойной хроматографии, а затем исследовали на газожидкостном хроматографе Shimadzu на капиллярной колонке Supelcowax-10 [7]. Фосфолипиды в исследуемых экстрактах общих липидов определяли спектрометрическим методом, на спектрофотометре Spekol-10 при длине волны 815 нм.

Содержание общего количества насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в трех группах оказалось практически идентичным (табл. 1). В то же время содержание ПНЖК, как  $\omega$ -3, так и  $\omega$ -6 ряда (как суммарное, так и в отношении кислот с числом углеродных атомов 20-22) в первой опытной группе было заметно снижено, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) за исключением суммарных  $\omega$ -6 кислот. Отдельно следует отметить снижение содержания докозагексаеновой и арахидоновой кислот, как основных составляющих по концентрации в рядах  $\omega$ -3

\* Препарат с 50%-ной концентрацией  $\omega$ -3 жирных кислот. Патент Российской Федерации № 2123334.

и  $\omega$ -6 соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время соотношения  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 кислот в указанных группах было практически идентичным. Такое снижение полиеновых кислот в 1-й опытной группе может быть отчасти объяснено активацией процессов перекисного и свободно-радикального окисления ПНЖК. Этим также можно объяснить отсутствие статистически значимых различий в содержании мононенасыщенных жирных кислот в контроле и в первой опытной группе, так как моноены со значительно большим трудом подвергаются окислению, чем ди- и полиены.

Во второй опытной группе количество мононенасыщенных и суммарная концентрация ПНЖК по сравнению с контролем не менялись. Однако отмечались заметные сдвиги в балансе  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 кислот. В три раза повышалось содержание  $\omega$ -3, при общем снижении  $\omega$ -6 кислот ( $p < 0,01$ ), что вело к увеличению соотношения  $\omega$ -3/ $\omega$ -6. Содержание докозагексоеновой кислоты повышалось по сравнению с контролем в 2,5 раза, а содержание арахидоновой кислоты снижалось более чем в 3 раза. Интересно отметить, что наряду со снижением концентрации арахидоновой кислоты отмечалось повышение содержания ее предшественника (20:3 $\omega$ -6), о чем свидетельствовало снижение соотношения 20:4 $\omega$ -6/20:3 $\omega$ -6. Это, вероятно, было следствием замедления синтеза арахидоновой кислоты. В то же время понижение соотношения 22:6 $\omega$ -3/22:5 $\omega$ -3 при увеличении содержания докозагексоеновой кислоты свидетельствовало о повышении содержания ее предшественника (22:5 $\omega$ -3), что являлось показателем усиления синтеза этой кислоты в организме.

Отличия 2-й опытной группы от 1-й в общем были схожи с отличиями 1-й опытной группы от контроля. Наблюдалось еще большее увеличение содержания  $\omega$ -3 кислот и большой сдвиг соотношения  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 в сторону  $\omega$ -3. В содержании общих фосфолипидов существенных отличий по всем трем группам не выявлено.

Таблица 1

Жирнокислотный состав липидов печени, в% ( $M \pm m$ )

Кислоты и показатели	Контроль	1-я группа	2-я группа
Насыщенные	31,0 $\pm$ 0,5	32,0 $\pm$ 1,6	32,3 $\pm$ 0,6
Ненасыщенные	68,6 $\pm$ 0,5	67,3 $\pm$ 1,5	67,1 $\pm$ 0,6
Моноены	31,6 $\pm$ 1,2	34,0 $\pm$ 1,4	29,3 $\pm$ 1,3
Сум. $\omega$ -3	4,6 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,4	14,2 $\pm$ 0,9
Сум. $\omega$ -6	32,3 $\pm$ 0,8	29,9 $\pm$ 1,1	23,6 $\pm$ 0,5
$\omega$ -3/ $\omega$ -6	0,1 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,0	0,6 $\pm$ 0,0
Сум. 20-22 $\omega$ -6	13,5 $\pm$ 0,8	10,5 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,3
Сум. 20-22 $\omega$ -3	4,4 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,4	13,9 $\pm$ 0,9
20-22 $\omega$ -3/20-22 $\omega$ -6	0,3 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,0	3,2 $\pm$ 0,2
20:4 $\omega$ -6/22:6 $\omega$ -3	2,7 $\pm$ 0,1	2,8 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,0
20:4 $\omega$ -6/20:3 $\omega$ -6	18,4 $\pm$ 1,7	20,9 $\pm$ 1,5	5,6 $\pm$ 0,4
22:6 $\omega$ -3/22:5 $\omega$ -3	17,5 $\pm$ 1,4	26,4 $\pm$ 3,9	5,9 $\pm$ 0,3
(20:3 $\omega$ -6+20:5 $\omega$ -3)/ 22:6 $\omega$ -3	0,2 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,0
20:4 $\omega$ -6	10,9 $\pm$ 0,7	8,5 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,2
22:6 $\omega$ -3	4,1 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,3	10,4 $\pm$ 0,7

Таким образом, минеральные воды специализированной лечебницы «Чистоводное» оказывают выраженное влияние на обмен ПНЖК, что отражается в снижении общего количества как  $\omega$ -3, так и  $\omega$ -6 кислот и не влияет на фосфолипидный обмен. Применение на фоне бальнеопроцедур препарата «Омега-3 эйконат» оказывает влияние на баланс ПНЖК с увеличением содержания  $\omega$ -3 и уменьшением содержания  $\omega$ -6 кислот. Это означает, что назначение препарата «Омега-3 эйконат» в сочетании с бальнеопроцедурами в лечебнице «Чистоводное» при таких дерматозах, как псориаз, экзема и атопический дерматит, патогенетически обосновано не только восполнением дефицита ПНЖК, но и увеличением общего содержания  $\omega$ -3 кислот, что само по себе оказывает благотворный противовоспалительный эффект.

## Литература

1. Гусаров И. И. Радоноterapia. — М.: Медицина, 1974.
2. Минеральные воды Приморья: Химический аспект/ Чудаева В.А., Чудаев О.В., Челноков А.Н. и др. — Владивосток: Дальнаука, 1999.
3. Смирнов-Каменский Е.А., Петелин С.М. Радоновые воды и их лечебное применение. — М.: Медицина, 1972.
4. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Окунь Б.В., Новикова Е.В. Дальневосточные курорты и лекарственные растения в практической дерматологии. — Владивосток: Дальприбор, 2002.
5. Bligh E.G., Dyer W.J.// *Can. J. Biochem. Physiol.* — 1959. — Vol. 37. — P. 911-917.
6. Carreau J.P., Dubacq J.P.// *J. Chromatogr.* — 1979. — Vol. 151. — P. 384 — 390.
7. Christie W.W.// *J. Chromatogr.* — 1988. — Vol. 447. P. 305-314.
8. Kragballe K., Voorhees J.J.// *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1984. — Vol. 74. — P. 426.
9. McGiff J.C.// *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1991. — Vol. 31. — P. 339-369.
10. Wright S.// *Br. J. Dermatol.* — 1991. — Vol. 125. — P. 503-515.

Поступила в редакцию 01.10.02.

## NATURAL MODERATELY RADIOACTIVE WATERS OF PRIMORYE AND POLYUNSATURATED FATTY ACID METABOLISM

N.A. Latyshev, A.V. Stupin, S.P. Kasiyanov  
*Institute of Sea Biology of Far-Eastern Branch of RAS (Vladivostok), Vladivostok State Medical University, TINRO-Center (Vladivostok)*  
 Summary — The article provides the researching within the experiment into the effects of low-radon waters of the hospital «Chistovodnoye» (Primorsky region, Russia) in combination with the medication «Omega-3 eiconat» on the lipid exchange. The livers of laboratory linear white he-mice have been examined for fatty acid and phospholipid content. While examining, the authors draw a conclusion that under the influence of radon baths there is a reduction in the total amount of polyunsaturated fatty acids. Using «Omega-3 eiconat» has resulted in an increase in the omega-3 acids concentration that is a favorable factor for healing up the chronic inflammatory skin diseases (psoriasis, eczema, allergic dermatitis).

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 49-50.

УДК 616.5-002.828:616.5-003.871

В.В. Фризин, В.Т. Куклин, О.К. Поздеев, Р.В. Федоров,  
Н.И. Глушко, В.С. Валиев, Д.В. Фризин

## МИКОЗЫ СТОП У БОЛЬНЫХ ИХТИОЗОМ

Казанская государственная медицинская академия,  
Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии

*Ключевые слова:* ихтиоз, микозы, липиды кожи, микроэлементы.

Развитию микозов стоп способствуют плоскостопие, вегетососудистая дистония, потливость и повышенная сухость кожи, наличие участков гиперкератоза, варикозное расширение вен, облитерирующий эндоартериит, профессиональные, экологические и климатогеографические факторы. При ихтиозе происходит утолщение рогового слоя эпидермиса, обусловленное повышенным содержанием в нем гликозаминогликанов с цементирующим действием; замедляется процесс отшелушивания; рН кожи сдвигается в щелочную сторону, снижается содержание кислорода в эпидермисе и эритроцитах [1-4].

Одним из первых факторов защиты кожи является водно-липидная мантия, или кислотная мантия Маркониони – защитный поверхностный слой, имеющий кислую реакцию, неблагоприятную для жизнедеятельности грибов. Она изменяется при некоторых хронических дерматозах за счет изменения содержания липидов на поверхности кожи. Состояние водно-липидной мантии как одной из структур кожного барьера определяет также количественный и качественный состав микрофлоры. Представляют интерес и изменения содержания микроэлементов, влияющих на эпителиальную пролиферацию с повреждением структуры ногтя, а также их участие в развитии микроорганизмов и грибов. Поскольку врожденное нарушение кератинизации не может не отразиться на состоянии кожи и ее придатков, изучение особенностей патогенеза, клиники и принципов лечения микозов, протекающих на фоне ихтиоза, представляет не только теоретический, но и практический интерес.

Проведено клинико-лабораторное обследование 31 больного с микозом стоп, ногтей и гладкой кожи на фоне аутосомно-доминантного ихтиоза и сухой ихтиозиформной эритродермии с аутосомно-рецессивным наследованием, 32 больных с ихтиозом без микоза и 21 больного с микозом стоп, ногтей пластинок и гладкой кожи. Контрольная группа – 20 здоровых лиц. Изучение материала, взятого с участков поражения гладкой кожи, патологически измененных ногтей и с участков шелушения и гиперкератоза на коже стоп у больных ихтиозом, выявило наличие *Trichophyton rubrum* (74,2% случаев), *Trichophyton interdigitale* (9,7% случаев), *Candida albicans* (6,5% случаев), *Epidermophyton floccosum* (в 3,2% случаев), *Trichophy-*

*ton ajelloi* (в 3,2% случаев), ассоциации из двух дерматофитов (в 3,2% случаев).

У больных ихтиозом микоз стоп в виде сквамозно-гиперкератотической формы протекал в 27 наблюдениях (87,1%). Отмечены жалобы на зуд и болезненность, сухость и избыточное утолщение участков кожи подошв с наличием глубоких болезненных трещин, мелко- и крупнопластинчатое шелушение, поверхностные трещины в межпальцевых складках. Кроме этого, у больных ихтиозом при отсутствии субъективных ощущений встречались мелкие поверхностные трещинки и шелушение на коже IV межпальцевой складки, а также едва заметное шелушение на сгибательной поверхности пальцев и примыкающих к ним участках подошв, что характерно как для больных ихтиозом, так и для больных микозом стоп. Для больных ихтиозом была не характерна дисгидротическая форма микоза стоп. При микологическом исследовании чешуек у 4 пациентов выявлены дерматофиты, что составило 12,9% от всех наблюдений микотической инфекции. Данные проявления расценены как стертая форма микоза.

Изменения ногтей пластинок охватывали до 2/3 их площади у 24 пациентов (77,4%) с микозом стоп: у свободного и боковых краев ногтей пластинки были белесовато-желтые, неровные, крошились, истончались или имели подногтевой гиперкератоз, что расценено как дистально-латеральная форма онихомикоза. У 3 человек (9,7%) выявлена тотальная форма онихомикоза.

В 10 случаях при микозе стоп также встретилось поражение гладкой кожи туловища и конечностей, что составило 32,3% этой группы наблюдения. Это поражение было представлено розовыми и красносинюшными округлыми пятнами, образующими при слиянии дугообразные, кольцевидные и гирляндобразные фигуры. Краевая часть пятен имела форму возвышающегося воспалительного валика, центральная зона была слегка пигментирована. На поверхности пятен наблюдалось мелкопластинчатое шелушение и небольшие отдельные узелки красного цвета, покрытые геморрагическими корочками. Эти изменения расценены как эритемато-сквамозная форма микотической инфекции.

У пациентов перечисленных групп проведено исследование состояния водно-липидной мантии, оцененное по количеству липидов поверхности кожи, с помощью фосфорно-ванилинового реактива в экстрактах, полученных при обработке участков кожи смесью этилового спирта и диэтилового эфира в соотношении 1:2.

Количество липидов поверхности кожи в области грудины, то есть на не подверженных гиперкератозу участках, не имело достоверной разницы по сравнению с контролем. В группе больных с микозом стоп на фоне ихтиоза уровень липидов на коже плеча был ниже в 1,52 раза, чем у больных с микозом без ихтиоза и ниже в 1,83 раза, чем у лиц контрольной группы.

У больных ихтиозом этот показатель на плече оказался ниже в 1,69 раза, чем в контроле, и в ниже в 1,4 раза, чем у больных микозом стоп (табл. 1).

**Таблица 1**  
Количество липидов поверхности кожи, мг/см<sup>2</sup> (M±m)

Группа	Кожа плеча	Кожа груди
Микоз и ихтиоз	2,79±0,17	5,61±0,14
Ихтиоз	3,03±0,19	5,79±0,13
Микоз	4,25±0,21	5,85±0,16
Контроль	5,11±0,13	5,89±0,23

Содержание микроэлементов в ногтевых пластинках изучалось методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии на приборе СА-МП.

Содержание цинка в ногтевых пластинках при ихтиозе уменьшалось в 1,35 раза относительно контрольной группы. Значительное увеличение содержания цинка (в 3,9 раза) у больных ихтиозом наблюдалось при ониомикозах. Марганец содержался в ногтевых пластинках у больных микозами стоп на фоне ихтиоза в достоверно сниженных количествах относительно больных ихтиозом и контроля. Кроме того, достоверно снижалось количество марганца у больных микозом стоп относительно контроля. То есть при поражении ногтевых пластинок микотической инфекцией имелось достоверное снижение марганца в них, как у больных ихтиозом, так и у лиц, не имеющих этого дерматоза.

Уровень железа в ногтевых пластинках больных микозом на фоне ихтиоза был в 1,5 раза ниже, чем у больных ихтиозом, и в 1,7 раза ниже, чем в контроле, так же как у больных микозом стоп – в 1,85 раза и в 1,6 раза ниже при сравнении с этими же

группами. Содержание хрома оказалось в 2,3 раза выше в ногтевых пластинках больных микозом на фоне ихтиоза, а у больных микозом стоп – в 1,9 раза выше относительно контроля. Достоверное увеличение концентрации никеля в ногтевых пластинках отмечалось у больных ихтиозом относительно всех других групп.

Содержание свинца в ногтевых пластинках было увеличено в 2 и 2,5 раза у больных микозом на фоне ихтиоза по сравнению с больными ихтиозом и контролем, а у больных микозом стоп в 1,8 и 2,2 раза увеличено относительно этих же двух групп. Достоверных различий между другими группами не отмечено. Уровень содержания другого токсичного микроэлемента – стронция – в ногтях больных микозом на фоне ихтиоза был повышен в 1,34 и в 1,9 раза относительно больных ихтиозом и здоровыми лицами соответственно. У больных микозом стоп содержание стронция оказалось еще выше – в 1,4 и 1,99 раза по сравнению с больными ихтиозом и группой контроля. В ногтевых пластинках больных ихтиозом стронция было в 1,4 раза больше, чем в контроле (табл. 2).

Таким образом, при ихтиозе имелось достоверное снижение содержания липидов поверхности кожи на пораженных участках относительно аналогичных участков у обследуемых с нормальным ороговением независимо от наличия микоза. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что кожный покров в местах гиперкератоза теряет самостерилизующие свойства. У больных ихтиозом в ногтевых пластинках зарегистрирован дисбаланс микроэлементного состава, способствующий колонизации дерматофитами. Обнаружено также, что в процессе жизнедеятельности грибов нарушение баланса микроэлементов ногтевых пластинок значительно усиливается.

**Таблица 2**  
Содержание микроэлементов в ногтевых пластинках, мкг/г (M±m)

Группа	Микроэлемент							
	Цинк	Медь	Марганец	Железо	Хром	Никель	Свинец	Стронций
Микоз и ихтиоз	195,9±40,3	13,6±1,2	6,4±0,9	158,9±14,5	17,6±2,7	3,2±0,2	32,0±3,4	40,3±4,2
Ихтиоз	50,2±4,7	13,7±1,5	10,2±1,0	231,7±27,0	12,1±1,7	5,7±0,7	15,1±1,7	30,1±2,7
Микоз	193,3±23,2	12,0±0,7	12,0±0,7	145,6±18,3	14,3±1,7	3,1±0,3	27,5±1,9	42,4±2,9
Контроль	67,8±7,0	17,1±1,7	17,1±1,7	268,6±24,9	7,6±1,2	3,0±0,3	12,7±1,0	21,3±1,9

## Литература

1. Куклин В.Т.// Вестник дерматологии и венерологии. – 1971. – № 1. – С. 11-16.
2. Недобой П.Н. Изучение газообмена через кожу при ихтиозе: Дис... канд. мед. наук. – Киев, 1972.
3. Шмыгло М.П. Активность некоторых ферментов углеводнофосфорного обмена в коже и эритроцитах при ихтиозе: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Киев, 1972.
4. Фризин В.В. Микозы стоп у больных ихтиозом: Дис... канд. мед. наук. – Казань, 2002.

Поступила в редакцию 09.10.02.

## ATHLETE'S FOOT OF PATIENTS SUFFERING FROM ICHTHYOSIS

V.V. Frizin, V.T. Kuklin, O.K. Pozdeev et al.

KSMA, Kazan SRI of Epidemiology and Microbiology

**Summary** – The publication describes the examination results of the patients with the athlete's foot as well as with the mycosis of nails and smooth skin, which proceeded against the background of ichthyosis and without it, as well as of the patients suffering from ichthyosis without mycotic affection. After studying the state of water-lipidic mantle of skin and the trace elements content in nail plates of feet, the authors have ascertained the fact that the skin within the sites of hyperkeratosis loses self-sterilizing properties, whereas in nails under ichthyosis there is a trace element imbalance, which makes for their colonization with dermatophytes.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 51-52.

УДК 616-056.3:616.5-002]-053.5-036.22(571.63)

*Е.В. Просекова, В.В. Деркач, Т.Н. Шестовская,  
А.В. Богова*

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ СРЕДИ ШКОЛЬНИКОВ ВЛАДИВОСТОКА: СТАНДАРТИЗОВАННОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ISAAC**

Владивостокский государственный медицинский университет,

Детская городская клиническая больница  
(г. Владивосток),

Институт иммунологии МЗ РФ (г. Москва),  
Дальневосточный филиал НИИ клинической  
иммунологии СО РАМН (г. Владивосток)

*Ключевые слова: распространенность аллергических заболеваний, атопический дерматит, школьники.*

Аллергические заболевания в последние десятилетия вошли в число первых трех групп патологий в структуре болезней человека по уровню социально-экономического ущерба, негативному влиянию на индекс здоровья и качество жизни пациентов [4]. Широкая распространенность аллергических заболеваний, охватывающих более трети населения планеты, повсеместный рост аллергопатологии, утяжеление клинического течения и резкое снижение качества жизни пациентов представляют серьезную медико-социальную и экономическую проблему [8]. В общей структуре аллергических заболеваний особое место занимает атопический дерматит (АД) – генетически детерминированное хроническое воспаление кожи с характерной клинической картиной. Степень тяжести АД определяется площадью поражения, локализацией, наличием респираторных проявлений атопии. Показатели распространенности АД, впервые выявленного в детстве и потом проявляющегося у взрослых, находятся в пределах 45–60%, а риск развития у них респираторных симптомов аллергии составляет 40–60% (поллинозов – 41,5%, аллергических ринитов – 25%, бронхиальной астмы – 25%) [15].

Согласно официальной статистике, аллергическими заболеваниями в России страдают от 10 до 15% населения, а АД впервые диагностируется у 240–250 человек на 100 000 обследованных [2]. Однако истинный показатель заболеваемости намного выше, потому что обращаемость населения в медицинские учреждения и аллергологические кабинеты чаще происходит в случаях уже сформировавшегося заболевания, а ранние симптомы болезни нередко остаются незарегистрированными [9].

По данным ВОЗ, в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости АД. Его распространенность среди детей планеты колеблется от 5 до 28%

в разных странах [11, 14]. Эпидемиологические исследования распространенности АД Н.И. Косяковой и др. [3] по обращаемости в лечебные учреждения Москвы зафиксировали аллергические дерматиты у 2,4% детей. При активном выявлении аллергические заболевания кожи обнаружены исследователями у 3,6% школьников. Эти данные подтверждают, что АД становится значительной проблемой здравоохранения, особенно касающейся детей и молодых людей, родившихся после 1980 г. [2].

Широкая вариабельность показателей детской заболеваемости АД в различных странах и регионах обусловлена не только медико-социальными, экологическими и климато-географическими особенностями, но и отсутствием единых унифицированных методик анализа распространенности аллергических заболеваний. До настоящего времени данные о распространенности аллергических заболеваний в нашей стране основывались на статистических отчетах, составляемых лечебно-профилактическими учреждениями по обращаемости. Эти сведения не дают истинной картины распространенности АД, так как очень часто данная группа больных наблюдается у врачей различных специальностей и с разными диагнозами, а также для этой патологии характерен значительный процент диагностических ошибок [9].

Сегодня в мире принят совершенно новый подход к изучению эпидемиологии аллергических заболеваний кожи, определенный программой «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Эпидемиологические исследования основываются не на уже установленных диагнозах, а учитывают распространенность кардинальных симптомов дерматита, что определяет сравнимость и высокую информативность данных, полученных во многих странах мира. Эта программа определяет международные стандарты проведения эпидемиологических исследований аллергических заболеваний у детей [12, 13], рекомендована и одобрена ВОЗ. Использование программы ISAAC позволяет получить наиболее надежные, валидные данные по распространенности, повышает ценность эпидемиологических исследований при аллергических заболеваниях за счет применения стандартизированной методологии [7].

За период с 1989 по 1999 г. в России и странах СНГ проводились стандартизированные эпидемиологические исследования по определению распространенности аллергических заболеваний кожи у детей по программе ISAAC в Москве, Новосибирске, Ташкенте, Самарканде. Было отмечено, что частота АД у детей колеблется от 5,2 до 15,5% [1, 5, 6, 10].

Целью настоящего исследования являлось определение распространенности и эпидемиологических особенностей аллергических заболеваний кожи среди школьников Владивостока. При проведении исследований использовались унифицированные анкеты и рекомендуемый программой ISAAC дизайн исследования.

На первом этапе был проанкетирован 6001 учащийся из 23 средних школ Владивостока в возрасте 7-8 лет (первоклассники – 3097 чел.) и 13-14 лет (восьмиклассники – 2904 чел.). Количество девочек и мальчиков в обеих группах было сопоставимым (мальчиков 51,4 и 49,5%, девочек 50,5 и 48,6% соответственно).

Наличие в анамнезе длительной зудящей сыпи (в течение 6 месяцев) выявлено у  $12,41 \pm 0,64\%$  первоклассников и  $9,23 \pm 0,56\%$  восьмиклассников. В предшествующий исследованию год данные симптомы проявлялись у  $8,70 \pm 0,50\%$  младших школьников и  $6,39 \pm 0,45\%$  старшеклассников.

Среди детей с аллергическими заболеваниями кожи зудящая сыпь являлась причиной нарушения самочувствия и сна менее чем одну ночь в неделю у каждого 8-го, несколько ночей в неделю – у каждого 10-го учащегося. И только у  $79,25 \pm 0,72\%$  учащихся первых и  $80,24 \pm 0,73\%$  учащихся восьмых классов с АД зудящая сыпь являлась причиной нарушенного сна менее одного раза в месяц за последний год (рис. 1).

Зафиксирована отчетливая связь между распространенностью симптомов АД и полом ребенка: среди девочек симптомы регистрировались в 1,1-1,5 раза чаще, особенно в возрасте 13-14 лет. Так, среди 1411 восьмиклассниц симптомы АД отмечены в 56% наблюдений (среди мальчиков этой же возрастной группы – в 41%).

Родители первоклассников указывали, что первые клинические проявления АД наблюдались в возрасте до 2 лет у  $56,30 \pm 2,71\%$  детей. В возрасте 2-4 и старше 5 лет дебют аллергических заболеваний кожи отметили у своих детей  $31,11 \pm 2,63$  и  $12,68 \pm 1,91\%$  родителей первоклассников соответственно. Чаще зудящая сыпь локализовалась в локтевых сгибах, подколенных ямках, на лодыжках, в ягодичных складках, на шее, параорбитально и на мочках ушей у  $58,94 \pm 2,85\%$  первоклассников и  $39,80 \pm 2,72\%$  восьмиклассников.

АД является одной из клинических форм атопического синдрома и может сочетаться с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Нами выявлено, что у каждого 3-го первоклассника и у каждого 2-го восьмиклассника симптомы АД сочетались с респираторным синдромом (симптомы бронхиальной астмы и аллергического ринита). У младших школьников АД чаще диагностировался вместе с аллергическим ринитом ( $76,0 \pm 2,43\%$ ), а в возрасте 13-14 лет – с бронхиальной астмой ( $90,91 \pm 1,66\%$ ). Из всех детей, отметивших типичные клинические симптомы атопического дерматита, только у 61% первоклассников и у 41% восьмиклассников на момент проведения исследований был установлен диагноз аллергического заболевания кожи в медицинских учреждениях.

Эпидемиологические исследования, проведенные по программе ISAAC, свидетельствуют о высокой распространенности АД среди школьников Владивостока, сопоставимой с результатами международных исследо-

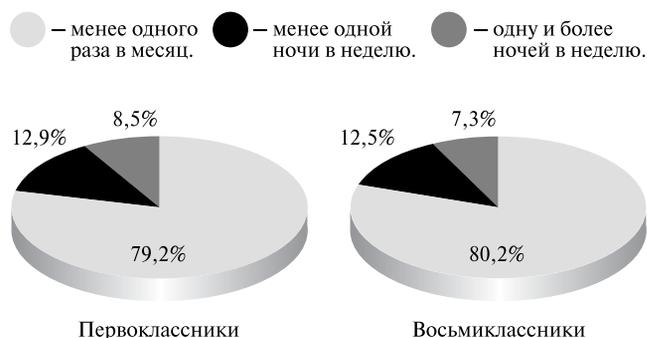


Рис. 1. Частота нарушений сна из-за симптомов АД у школьников Владивостока.

ваний в странах со сходными климато-географическими и экологическими характеристиками. Данные официальной медицинской статистики значительно ниже истинной распространенности этого заболевания. При этом у детей младшего школьного возраста с АД отмечено частое нарушение ночного сна из-за зудящих высыпаний, снижение качества жизни и социальной адаптации в детском коллективе. В среднем только у одного ребенка из двух первоклассников и трех восьмиклассников с проявлениями АД установлен диагноз и проводится необходимая терапия.

#### Литература

1. Авдеенко Н.В. Экологические факторы и аллергия у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1989.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – М.: Медицина, 1999.
3. Косякова Н.И., Гражданкин Е.Б., Лянге Н.В., Лягина А.А.// Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2002. – № 2. – С. 14-17.
4. Лусс Л.В.// Consilium medicum. – 2002. – № 4. – С. 3-13.
5. Лысикова И.В. Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы ISAAC: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1999.
6. Ревякина А.В. Атопический дерматит у детей: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 1993.
7. Стандартизованные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей: Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC)» в России: Пособие для врачей (МЗ РФ). – М., 1998.
8. Феденко Е.С.// Consilium medicum. – 2001. – № 4. – С. 176-183.
9. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И., Лусс Л.В.// Consilium medicum. – 2002. – № 4. – С. 13-19.
10. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У. и др.// Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – № 9. – С. 58-59.
11. Bjorksten B., Dumitrascu D., Foucard T. et al.// Eur. Resp. J. – 1997. – No. 10. – P. 743-749.
12. Celic G., Mungan D., Bavbec S. et al.// J. Asthma. – 1999. – Vol. 36, No. 3. – P. 281-290.
13. Stewart A., Asher I., Clayton T. et al.// Int. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 26. – P. 126.

14. Strachan D., Sibbald B., Weiland S. et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* – No. 8. – P. 161-176.
15. Williams H.C., Strachan D.P., May R.J. // *Br. Med. J.* – 1994. – Vol. 3. – P. 406-416.

Поступила в редакцию 01.10.02.

PREVALENCE OF SYMPTOMS OF ALLERGIC SKIN DISEASES AMONG PUPILS IN VLADIVOSTOK: STANDARDIZED EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES ISAAC

E.V. Prosekova, V.V. Derkach, T.N. Shestovskaya, A.V. Bogova  
Vladivostok State Medical University, Children's Municipal Clinical Hospital (Vladivostok), Institute of Immunology of Ministry of Public Health of the Russian Federation (Moscow), Far-

Eastern branch of SRI of Clinical Immunology of SO RAMS (Vladivostok)

*Summary* – The article presents the epidemiological researches of the prevalence of allergic skin diseases among the pupils in Vladivostok, as provided by the international program ISAAC. As a result, it has been shown that the figures of the official medical statistics are much less than the actual prevalence of atopic dermatitis. At the same time, among the younger children of school-going age the frequent sleep disturbances by the reason of itching skin rash, as well as the fall-off of the life quality and social adaptation are registered on account of this disease. On average, at one child of the two first-form pupils and of the three eight-form pupils having the manifestations of atopic dermatitis the diagnosis was made, and the adequate therapy was carried out.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No. 4, p. 53-55.

УДК 616.973-036.12-085.37

О.А. Сингур, Г.И. Туркутюкова

## МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИНРОСТИМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОНОРЕЕ

Владивостокский государственный медицинский университет,  
ФГУ ЦГСЭН на водном и воздушном транспорте  
в Дальневосточном регионе (г. Владивосток)

*Ключевые слова:* хроническая гонорея,  $\beta$ -лактамаза, антибиотикорезистентность, тинростим.

Гонорея относится к одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 200 млн больных гонореей [5]. Социальная значимость этого венерического заболевания связана не только с характером заражения, частотой и экономическими затратами, но и с неблагоприятным влиянием на демографические показатели, из-за повышения риска распространения бесплодия среди населения [9] и таких осложнений, как воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, эпидидимиты и простатиты у мужчин. С начала 90-х годов XX века в России отмечается подъем заболеваемости гонореей. Однако, по мнению ряда авторов, истинная заболеваемость намного превышает официально регистрируемую, что связано с распространением самолечения и доступностью антибактериальных препаратов [3].

Широкое распространение гонореи создает новые проблемы для эффективного и гарантированного лечения. Однако, несмотря на наличие сильнодействующих антимикробных химиопрепаратов, эта инфекция остается трудноконтролируемой. Одной из характерных черт современной гонореи является распространенность штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и тетрациклам [2], что ведет к неэффективности терапии, возникновению рецидивов заболевания, переходу гонореи в хроническую форму, развитию осложнений. Неуспех лечения способствует также распростране-

нию инфекции и ведет к селекции устойчивых к антибиотикам штаммов гонококка [6]. В то же время особенность гонореи состоит в том, что возбудитель поражает слизистую оболочку мочеполовых органов, поэтому в возникновении и исходе инфекционного процесса первостепенная роль принадлежит факторам местного иммунитета, и в первую очередь фагоцитозу. Однако фагоцитоз при гонорейной инфекции носит незавершенный характер, что также способствует низкой эффективности этиотропной терапии вследствие длительной персистенции возбудителя [4].

Возрастающее количество штаммов гонококка, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, незавершенный характер фагоцитоза при гонорее, снижение чувствительности возбудителя к антибактериальным химиопрепаратам, широко применяемым для лечения этой инфекции, диктует необходимость разработки методов лечения, направленных на повышение эффективности этиотропной терапии.

Целью настоящей работы был анализ заболеваемости гонореей среди жителей Владивостока за 1991-2001 гг. с изучением распространенности штаммов *N. gonorrhoeae*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, проведение микробиологического мониторинга и оценки чувствительности штаммов гонококка к антибактериальным препаратам. Для повышения эффективности антибактериальной терапии у больных с хронической гонореей был применен тинростим – стимулятор фагоцитоза.

В исследование включены 277 человек в возрасте 18-45 лет (160 мужчин и 117 женщин) с диагнозом «Хроническая гонорея». Диагноз ставился в соответствии с методическими рекомендациями по лечению и профилактике гонореи МЗ РФ (1993). Использовали микроскопический и бактериологический методы. Из отделяемого мочеполового тракта готовили мазок и окрашивали по Грамму. Клинический материал засеивали на селективную среду Gonoline Duo (bio Merieux, Франция) и культивировали в присутствии 10% CO<sub>2</sub>, для идентификации использовали «Нейссерия-тест», (Pliva-Lachema, 4P). Чувствительность гонококков изучали диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтона (Hispanlob, Испания), определение  $\beta$ -лактамазной

активности выполнялось с помощью тест-систем «бета-ЛАКТАМ-тест» (Pliva-Lachema, 4P).

Проведенный анализ показал, что во Владивостоке, как и в целом по Приморскому краю, отмечалось снижение заболеваемости гонореей, однако с конца 90-х годов кривая заболеваемости постепенно поднималась вверх (рис. 1). Заслуживало внимания и увеличение удельного веса штаммов *N. gonorrhoeae*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу (рис. 2). Оказалось, что частота встречаемости таких гонококков в 1996 г. составила 23%, а в 2001 г. — 43%, то есть за данный период увеличилась на 20%. Необходимо отметить, что в 1984 г.  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы *N. gonorrhoeae* у жителей Владивостока встречались всего лишь в 11% случаев [7]. Увеличение почти в 4 раза удельного веса штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, возможно, объясняется свободным доступом антибактериальных препаратов, их широким, часто неоправданным применением, а также является, по-видимому, одной из основных причин возрастающей антибиотикорезистентности [6].

Проведен анализ чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от жителей Владивостока, больных хронической гонореей, к пенициллину, тетрациклину, эритромицину, ципрофлоксацину\* за 1996-2001 гг. Была установлена связь между увеличением числа  $\beta$ -лактамазных штаммов гонококка и возрастающей резистентностью к антибактериальным химиопрепаратам. Штаммы, выделенные в 1996 г., обладали разной чувствительностью к испытываемым препаратам (рис. 3). Так, к ципрофлоксацину гонококк показал наименьшую устойчивость, более выражена была резистентность к эритромицину и тетрациклину, пенициллин занимал промежуточное положение. С 1996 по 2001 г. количество тетрациклиноустойчивых штаммов гонококка возросло на 33%. Почти в 2 раза возросла устойчивость возбудителя гонореей к эритромицину и в 2,5 раза к пенициллину. Количество штаммов гонококка, резистентных к ципрофлоксацину, за данный период увеличилось

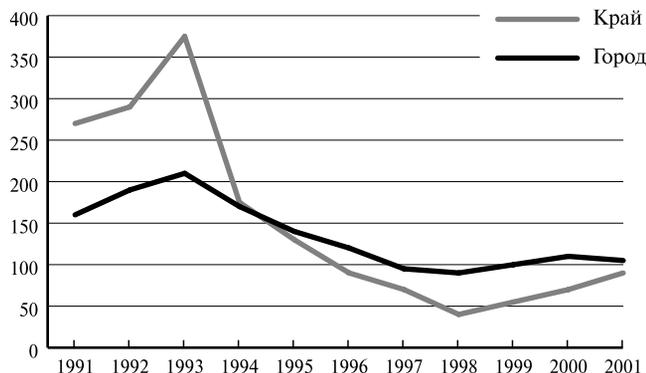


Рис. 1. Динамика заболеваемости гонореей во Владивостоке и в Приморском крае в 1991-2001 гг. (на 100 тыс. населения).

\* Антибиотики, применяемые для лечения гонорей, согласно методическим рекомендациям МЗ РФ (1993).

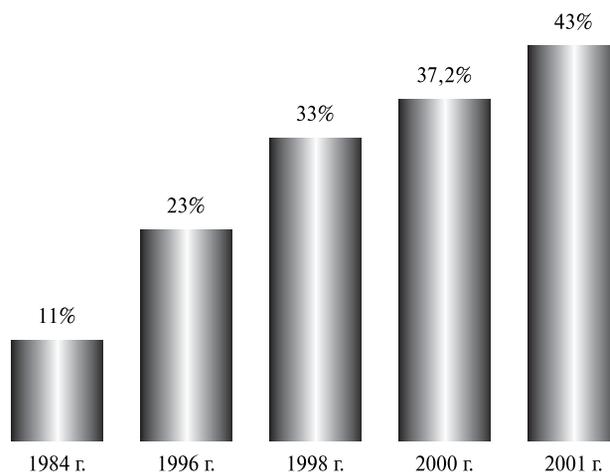


Рис. 2. Динамика частоты выявления  $\beta$ -лактамазной активности штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от больных г. Владивостока.

всего лишь на 1,5%. Таким образом, штаммы *N. gonorrhoeae*, устойчивые к вышеперечисленным антибиотикам, на протяжении 5 лет сохраняли высокую чувствительность к ципрофлоксацину (рис. 3).

В связи с важным значением факторов местной защиты для повышения эффективности лечения гонорей необходимы иммунокорректоры, точками приложения которых являются фагоцитарные клетки — полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги. Таким препаратом является тинростим (син. — ганглиин) — пептид, выделенный из нервной ткани тихоокеанского кальмара [8]. Препарат получен в ТИПРО-Центре\*\* и предоставлен нам для работы Л.М. Эпштейном. В эксперименте было показано стимулирующее влияние тинростима на поглочительную и переваривающую активность макрофагов по отношению как к грамположительным, так и к грамотрицательным микроорганизмам [1].

Для оценки эффективности лечения больных хронической гонореей с применением тинростима на фоне традиционной терапии было проведено рандомизированное контролируемое исследование. Формирование

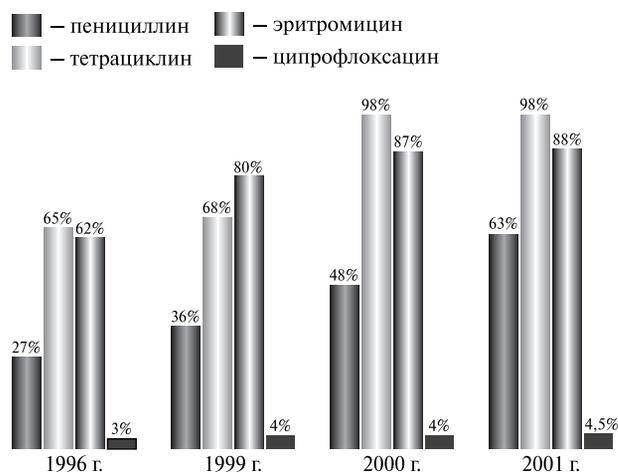


Рис. 3. Резистентность штаммов *N. gonorrhoeae* к антибиотикам.

\*\* Патент РФ № 2105504 от 27.02.1998 г.

групп проводилось методом случайной выборки. В контрольную группу вошли больные хронической гонореей (80 мужчин и 57 женщин), опытную группу составили 80 мужчин и 60 женщин с хроническим течением процесса, ранее безуспешно лечившиеся по поводу данного заболевания. Диагноз был подтвержден культуральными исследованиями, во всех случаях был выделен гонококк, продуцирующий  $\beta$ -лактамазу. Одновременно проводилось определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам. В контрольной группе была проведена традиционная терапия согласно имеющимся методическим рекомендациям, в опытной группе в комплексе с этиотропной терапией для местного лечения применялся раствор тинростима. Местное лечение проводилось ежедневно в течение 10 дней, время процедуры – 10 мин. Мужчины получали инстилляции в уретру, женщины – инстилляции в уретру, влагалищные ванночки, микроклизмы. Пациенты отмечали хорошую переносимость процедуры, побочных эффектов и осложнений не выявлено. В контрольной группе больным для местного лечения по той же схеме применялись 2%-ные растворы протаргола и колларгола. По окончании курса проводились два контроля излеченности: через 10 дней и через 1 месяц. Неудачи лечения в группе пациентов, получавших традиционную терапию, отмечены в 11% и рецидивы – в 9% случаев. В опытной группе больных микробиологическая излеченность была достигнута у 96% пациентов, неудач лечения и рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Таким образом, результаты клинико-лабораторного исследования эффективности испытуемого препарата позволяют сделать вывод, что тинростим следует рекомендовать для внедрения в широкую венерологическую практику в качестве препарата выбора для местного лечения больных хронической гонореей.

#### Литература

1. Гажа А.К. Иммуноактивный пептид из оптических ганглиев кальмара: Дисс... канд. мед. наук. – Владивосток, 1994.

2. Гомберг М.А., Соловьев А.М.// *Инфекции, передаваемые половым путем.* – 2000. – № 2. – С. 36-38.
3. Дмитриев Г.А., Кискачи А.Ю., Брагина Е.Е. и др.// *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2000. – № 2. – С. 51-53.
4. Кунцевич Л.Д., Никулин Н.К., Мишанов В.Р.// *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 1998. – № 6. – С. 51-53.
5. Меликянц И.Г., Волков В.М.// *Русский медицинский журнал.* – 1999. – № 3. – С. 123-127.
6. Сингур Л.Г., Максименко Н.В., Прохоренко Г.Г. и др.// *Актуальные вопросы дерматологии и косметологии.* – Владивосток: Агентство «Время ЛТД», 1999. – С. 67-68.
7. Сингур Л.Г. *Микрофлора вагины и местный иммунитет при гонорее у женщин разных изогеногрупп: Дисс... канд. мед. наук.* – Владивосток, 1986.
8. Сингур Л.Г., Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. *Изобретение «Способ лечения гонорее».*
9. Филатова Е.Н., Аковбян В.А., Дмитриев Г.А., Тихонова Л.И.// *Инфекции, передаваемые половым путем.* – 2001. – № 2. – С. 20-25.

Поступила в редакцию 01.10.02.

#### TOPICAL ADMINISTRATION OF TINROSTIM UNDER CHRONIC GONORRHEA

O.A. Singur, G.I. Turkutyukova

Vladivostok State Medical University, FGU CG SEN at water and air transport in the Far-Eastern Region (Vladivostok)

*Summary* – This article describes the present-day situation when against the background of ubiquitous upsurge in the gonorrhea sickness rate there are both progressive upgrowth of gonococcus strains, which generate beta-lactamase, and decrease in antibiotic susceptibility of microorganisms. On carrying out the analysis of the gonorrhea sickness rate among Vladivostok residents during long-term observations (1991-2001), the authors have studied the prevalence of *N. gonorrhoeae* strains generating beta-lactamase and their antibiotic susceptibility. So as to enhance the efficiency of etiotropic therapy applied to the patients suffering from chronic gonorrhea the physicians have locally used Tinrostim, the medication developed in TINRO-Center, which stimulates phagocytosis.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 55-57.*

УДК 616.8-053.31:616.972:618.3](571.63)

Я.А. Юцковская, Е.В. Маркелова, А.Д. Юцковский

### ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* иммунологические показатели, урогенитальная уреоплазменная инфекция.

Анализ литературы свидетельствует о противоречивости результатов исследований иммунологических

показателей при микоплазменной инфекции у больных с различными заболеваниями мочеполовой системы [2, 4, 7, 15]. Лишь очень немногие ученые обнаружили измеримый специфический иммунный ответ при инфекции, вызванной уреоплазмами [3, 9, 10]. Изменчивость антигенных структур уреоплазм позволяет им успешно противостоять иммунной системе. Эти микроорганизмы живут и размножаются как на мембранах, так и внутри клеток хозяина, что препятствует фагоцитозу [4, 5]. Они обладают цитотоксическим действием, подавляя пролиферацию лимфоцитов и активацию Т-киллеров [1]. Поэтому нарушения в иммунной системе могут быть основой массивной колонизации уреоплазмами и усугубляться в ходе инфекционного процесса.

Целью нашего исследования явился анализ особенностей клеточных показателей иммунного статуса при

разных клинических формах урогенитальной уреоплазменной инфекции. Под наблюдением находилось 275 больных урогенитальной уреоплазменной инфекцией (130 мужчин и 145 женщин). Сравнивались наблюдения с уреоплазмозом (1-я группа, 89 чел.), с уреоплазмозом в сочетании с кандидозом (2-я группа, 94 чел.) и с уреоплазмозом в сочетании с хламидиозом (3-я группа, 92 чел.). Контролем служили 50 практически здоровых доноров. Каждому пациенту проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее идентификацию наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Были определены популяции Т-лимфоцитов (CD3), субпопуляции лимфоцитов (CD4, CD8), NK-клетки (CD16), К-клетки (CD56). Одновременно проводилась оценка активационных маркеров иммунокомпетентных клеток (CD25, HLA-DR, CD38, CD95) [6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 5.

При исследовании показателей клеточного иммунитета установлено достоверное снижение относительно и абсолютного количества Т-лимфоцитов в периферической крови по сравнению с контролем. Как оказалось, снижение их пула происходило за счет уменьшения числа Т-хелперов (CD4) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8). Уровень соотношения иммунорегуляторных клеток (CD4/CD8) при этом не нарушился. Не выявлено и существенных различий в степени выраженности недостаточности Т-лимфоцитов и их субпопуляций у лиц разного пола.

При сравнительном изучении поверхностных лимфоцитарных антигенов у больных с уреоплазмозом и с сочетанием инфекций, установлено, что наибольшее нарушение в Т-клеточном звене иммунитета регистрировалось при микст-формах. Максимальный дефект обнаружен при хламидийно-уреоплазменной ассоциации: у пациентов 3-й группы недостаточность клеточного иммунитета определялась в 100% случаев.

При этом были резко снижены как относительный показатель, так и абсолютное число Т-лимфоцитов и клеток с хелперной функцией. Степень снижения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов была несколько меньшей, что приводило к более выраженному нарушению соотношения иммунокомпетентных клеток (табл. 1).

CD4/CD8 здесь было достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах. Как известно, снижение коэффициента CD4/CD8 не только отражает соотношение субпопуляций Т-клеток, но и свидетельствует о более выраженном дисбалансе регуляторных механизмов клеточного иммунитета. Одновременно с этим определено достоверное увеличение числа В-лимфоцитов (CD22), NK-клеток (CD16), К-клеток (CD56) в периферической крови, что, вероятнее всего, носило компен-

саторный характер. Общий уровень В-лимфоцитов (CD22) в периферической крови был в 1,5 раза выше, чем у здоровых людей. При этом у мужчин относительный уровень В-лимфоцитов существенно превышал аналогичные показатели женщин ( $24,18 \pm 1,77$  против  $21,63 \pm 1,05\%$ ), однако их абсолютное количество у лиц разных полов различалось мало:  $0,59 \pm 0,07$  и  $0,57 \pm 0,08$  Г/л. Не выявлено существенных различий и в относительных показателях В-лимфоцитов в различных клинических группах (табл. 1).

С нашей точки зрения, количественный анализ основных иммунных параметров при урогенитальной уреоплазменной инфекции не полностью отражает механизм их вовлечения в патологический процесс. Для анализа В-клеточной активации мы оценивали экспрессию CD38-антигенов. Эти клетки считаются предшественниками плазмочитов [6, 8]. Нами установлено достоверное увеличение относительного содержания CD38-лимфоцитов, тогда как их абсолютное содержание изменялось мало. Не установлено различия в уровне CD38-лимфоцитов в зависимости от сочетания патогенов. Однако абсолютное их количество было максимальным при моноуреоплазменной инфекции и самым низким при хламидийно-уреоплазменной инфекции (табл. 2).

Ранние (CD25) и поздние (HLA-DR) маркеры активации иммунокомпетентных клеток нашли широкое практическое применение в иммунодиагностике. CD25-маркер ранней активации или  $\alpha$ -цепь рецептора интерлейкина 2 используются для оценки запуска процесса активации лимфоцитов [11]. Этот маркер ассоциирован с усиленной пролиферацией и дифференцировкой наивных Т-клеток в зрелые Т-лимфоциты [12, 13, 14]. При анализе содержания CD25-клеток установлено, что у больных с уреоплазменной инфекцией их количество было в 2,5 раза выше, чем в контроле. Не выявлено половых и возрастных различий в уровне

Таблица 1

Содержание основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток у пациентов с уреоплазменной инфекцией,  $M \pm m$

Исследуемый показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CD3 % Г/л	$64,20 \pm 0,70$ $1,37 \pm 0,16$	$52,15 \pm 1,49^*$ $1,50 \pm 0,15$	$39,31 \pm 2,71^*$ $1,42 \pm 0,21$	$44,46 \pm 2,14^*$ $0,80 \pm 0,02^*$
CD4 % Г/л	$38,50 \pm 0,90$ $0,85 \pm 0,09$	$36,46 \pm 3,21$ $1,02 \pm 0,06$	$33,08 \pm 1,53^*$ $1,03 \pm 0,11$	$26,38 \pm 2,57^*$ $0,37 \pm 0,03^*$
CD8 % Г/л	$30,20 \pm 0,60$ $0,65 \pm 0,08$	$23,62 \pm 1,46^*$ $0,96 \pm 0,09^*$	$27,84 \pm 2,35$ $0,66 \pm 0,04$	$23,38 \pm 1,05^*$ $0,41 \pm 0,02^*$
CD4/CD8	$1,50 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,05$	$1,46 \pm 0,10$	$1,12 \pm 0,14$
CD22 % Г/л	$13,40 \pm 0,50$ $0,28 \pm 0,05$	$21,07 \pm 1,71^*$ $0,72 \pm 0,08^*$	$21,69 \pm 1,12^*$ $0,61 \pm 0,04^*$	$22,07 \pm 0,90^*$ $0,37 \pm 0,02$
CD16 % Г/л	$14,00 \pm 0,40$ $0,30 \pm 0,03$	$21,92 \pm 0,97^*$ $0,61 \pm 0,09^*$	$28,85 \pm 1,82^*$ $0,81 \pm 0,07^*$	$14,53 \pm 0,85$ $0,19 \pm 0,02^*$
CD56 % Г/л	$12,00 \pm 0,20$ $0,45 \pm 0,01$	$21,92 \pm 1,26^*$ $0,66 \pm 0,08^*$	$18,00 \pm 1,30^*$ $0,50 \pm 0,03$	$17,84 \pm 1,62^*$ $0,26 \pm 0,01^*$

\* Здесь и далее: различие статистически достоверно по сравнению с контролем.

лимфоцитов, экспрессирующих CD25-рецептор. При анализе лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации, в группах с моно- и микстинфекцией установлены существенные различия. Минимально выраженная активация была характерна для пациентов с уреоплазменно-хламидийной инфекцией. Наибольшая активация зарегистрирована при сочетании штаммов *C. albicans* и *U. urealyticum*. При моноуреоплазмозе увеличение клеток, экспрессирующих  $\alpha$ -цепь рецептора к интерлейкину 2, была средней (табл. 2).

Как известно, презентация бактериальных антигенов осуществляется совместно с молекулой МНСII (HLA-DR), для этого необходимо, чтобы антиген был предварительно фагоцитирован антиген-презентирующей клеткой (макрофагом). Под действием лизосомальных ферментов происходит разрушение патогена и его молекул на пептиды, которые и загружаются на молекулу HLA-DR, после чего комплекс HLA-DR–пептид выставляется на мембрану макрофага. Именно в этой связи нам было важно оценить экспрессию на иммунокомпетентных клетках HLA-DR антигена. Экспрессия HLA-DR рецептора предполагает, что включается поздняя активация лимфоцитов [8].

При анализе уровня клеток, экспрессирующих этот рецептор, у больных урогенитальной уреоплазменной инфекцией зарегистрировано их 1,5-2-кратное увеличение по сравнению с группой контроля, половых и возрастных различий в уровне экспрессии HLA-DR-рецептора не установлено (табл. 2). Не было выявлено также существенных различий в относительном содержании клеток, несущих HLA-DR-рецепторы при разных формах уреоплазменной инфекции. Однако результаты анализа их абсолютного уровня были подобны полученным при оценке маркера ранней активации: максимально клетки были активированы при сочетании *C. albicans* и *U. urealyticum* и в меньшей степени в группе обследованных с уреоплазменно-хламидийной урогенитальной инфекцией.

Уровни CD95-клеточной экспрессии отражают готовность лимфоцитов к апоптозу и включение их в процесс запрограммированной клеточной смерти посредством Fas-зависимого механизма [6]. Рецептор CD95 экспрессируется на поверхности многих клеток, в том чис-

ле активированных Т- и В-лимфоцитах [11, 12]. Установлено, что количество лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, было в 2 раза выше у больных, по сравнению с донорами. При оценке маркеров Fas-зависимого апоптоза в разных клинических группах, нами установлено повышенное и практически идентичное включение этого механизма при моноуреоплазмозе и сочетании уреоплазмоза и кандидоза и меньшая его активация в группе обследованных с уреоплазменно-хламидийной микстинфекцией (табл. 2).

Для уточнения патогенетической роли выявленных функциональных изменений проведен анализ соотношения клеток, экспрессирующих рецепторы активации и гибели. С этой целью мы определили уровень соотношения CD25/CD95 и HLA-DR/CD95, а также CD38/CD95. Увеличение соотношений CD25/CD95 свидетельствует о предварительной активации лимфоцитов посредством их пролиферации в большей степени, чем готовность к Fas-опосредованному апоптозу. Увеличение соотношения HLA-DR/CD95 отмечает преобладание процессов клеточной пролиферации и дифференциации над гибелью. Снижение этих параметров, напротив, свидетельствует о преобладании апоптоза, который выключает иммунный ответ. Нарушение соотношения CD38/CD95 в сторону увеличения может говорить о В-клеточной активации, нарастании доли лимфоцитов, предшественников плазматических клеток. При оценке соотношения CD25/CD95 у больных урогенитальным уреоплазмозом зафиксировано преобладание процессов активации лимфоцитов над готовностью к Fas-опосредованному апоптозу (табл.3). Не было выявлено существенной разницы в соотношении CD25/CD95 в зависимости от пола и возраста. Однако в клинических группах найдены существенные различия, особенно при оценке абсолютных величин. При сочетании уреоплазмоза с хламидийной инфекцией регистрировалась тенденция к снижению показателя по сравнению с контролем и достоверное снижение (в 2-2,5 раза) по сравнению с другими клиническими группами, что свидетельствовало об активации апоптоза. Тогда как при инфицировании *U. urealyticum* и *C. albicans* соотношение CD25/CD95 нарастало максимально, что говорило о более выраженной активации лимфоцитов при данной инфекции.

Таблица 2

Уровень лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации в периферической крови больных уреоплазменной инфекцией,  $M \pm m$

Исследуемый показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CD25 % Г/л	9,00±0,20 0,15±0,09	23,23±2,28* 0,59±0,06*	28,47±1,49* 0,80±0,07*	12,00±1,49* 0,24±0,01
CD38 % Г/л	24,10±0,80 0,86±0,10	27,69±0,91* 0,80±0,08	26,00±1,55 0,78±0,10	26,69±0,82 0,51±0,05*
HLA % Г/л	14,00±0,50 0,34±0,01	25,69±1,58* 0,53±0,06*	26,84±2,45* 0,86±0,06*	24,46±0,64* 0,44±0,02*
CD95 % Г/л	12,50±1,00 0,30±0,02	24,15±2,28* 0,64±0,04*	24,92±2,22* 0,62±0,10*	19,70±1,62* 0,43±0,09*

Анализ изменений в соотношении HLA/CD95 выявил тенденцию к его снижению у пациентов с урогенитальным уреоплазмозом. Наиболее низким этот показатель оказался в группе с моноуреоплазмозом и при сочетании *U. urealyticum* и *Ch. trachomatis*. Эти результаты позволяют предположить, что у больных этих групп существенно активируется Fas-активированный апоптоз лимфоцитов в стадии их дифференцировки. У больных с микстинфекцией *U. urealyticum* и *C. albicans*, напротив, отмечалось нарастание показателя соотношения HLA/CD95, что

Таблица 3

Показатели соотношения маркеров активации клеток у больных урогенитальным уреоплазмозом,  $M \pm m$ 

Соотношение		Контроль	Все больные	Женщины	Мужчины	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CD38/CD95	отн./отн.	1,92±0,07	1,24±0,07*	1,25±0,02*	1,29±0,07*	1,14±0,30*	1,04±0,13*	1,35±0,15*
	абс./абс.	2,06±0,05	1,25±0,01*	1,09±0,02*	1,32±0,01*	1,24±0,20*	1,26±0,01*	1,18±0,25*
CD25/CD95	отн./отн.	0,72±0,08	0,90±0,08*	0,95±0,01*	1,01±0,07*	0,96±0,01	1,14±0,17*	0,60±0,12
	абс./абс.	0,60±0,05	0,96±0,04	0,95±0,01*	1,01±0,04*	0,91±0,05*	1,29±0,07*	0,55±0,01*
HLA/CD95	отн./отн.	1,12±0,05	1,02±0,07	0,99±0,10	1,05±0,05	1,06±0,09	1,07±0,01	1,24±0,09
	абс./абс.	1,13±0,01	1,06±0,03	1,00±0,07	1,12±1,10	0,82±0,08*	1,38±0,30	0,92±0,02*

свидетельствовало об увеличении функциональной активности лимфоцитов (табл. 3).

Интересные результаты получены при оценке соотношения CD38/CD95. Установлено существенное снижение этого показателя, что свидетельствовало об активации апоптоза В-лимфоцитов у больных уреоплазменной инфекцией (табл.3). Это, вероятно, является механизмом, регулирующим функциональную активность В-лимфоцитов на фоне количественного роста, и может внести свой вклад в развитие дисфункций гуморального иммунитета.

Таким образом, нами определено повышение функциональной активности лимфоцитов с повышением уровней низкоаффинного рецептора интерлейкина 2 (CD25) в 2-2,5 раза и рецептора HLA-DR на иммунокомпетентных клетках в 1,5-2 раза. То есть на фоне снижения общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций регистрируется повышение функциональной активности этих клеток, что способствует поддержанию иммунного гомеостаза. Однако установлено и резкое увеличение лимфоцитов, несущих Fas-рецептор, опосредующий один из основных механизмов запрограммированной гибели клеток. Общее содержание CD95-клеток было в 2 раза выше у больных урогенитальной уреоплазменной инфекцией по сравнению с контролем. Установлен дисбаланс соотношений CD25/CD95 и HLA/CD95: уровень первого нарастал, а второго, напротив, имел тенденцию к снижению, достигающую достоверных величин при моноуреоплазмозе и микстинфицировании уреоплазмой и хламидиями. Указанный факт, вероятно, объясняет завершение «порочного круга», приводящего к снижению общего количества Т-лимфоцитов у обследованных больных. Не исключено, что существенное увеличение CD95-рецептора, экспрессируемого не только лимфоцитами, но и моноцитами, может быть одной из причин недостаточности фагоцитарно-клеточной защиты у больных с уреоплазменной инфекцией.

#### Литература

1. Борисенко К.К., Тоскин И.А., Кисина В.И.// *Инфекции, передаваемые половым путем.* — 1999. — № 3. — С. 28-31.
2. Карагезян М.А., Мавров И.И., Чечула И.Л.// *Материалы 6-го Всероссийского съезда дерматовенерологов.* — Челябинск, 1989. — С. 132-133.
3. Мельникова В.Ф., Цинзерлинг А.В.// *Архив патологии.* — 1993. — № 5. — С. 22-28.

4. Прозоровский С.В., Вульфович Ю.В., Раковская И.В.// *Клиническая медицина.* — 1992. — № 9-10. — С. 14-19.
5. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. *Медицинская микоплазмология.* — М.: Медицина, 1995.
6. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. *Клетки иммунной системы.* — СПб.: Наука, 2000.
7. Хадсон М.М.Т., Талбот М.Д.// *Заболевания, передаваемые половым путем.* — 1998. — № 1. — С. 10-13.
8. Хаитов Р.М. *Физиология иммунной системы.* — М., 2001.
9. Хомасуридзе А.Г., Саканделидзе В.М.// *Int. J. on Immunorehabilitation.* — 1997. — № 6. — С. 132-134.
10. Юцковский А.Д., Стефанович Я.А., Маркелова Е.В.// *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 1999. — № 3. — С. 56-59.
11. Ярилин А.А. *Основы иммунологии: Учебник.* — М.: Медицина, 1999.
12. Ярилин А.А.// *Мед. иммунология.* — 1999. — Т. 1, 31-2. — С.37-46.
13. Cohen J.J.// *Adv. Immunol.* — 1991. — Vol. 50. — P. 55-85.
14. Romagnani S.// *Immunol. Today.* — 1997. — Vol. 18, suppl. 6. — P. 263-266.
15. Taylor-Robinson D.// *Int. J. STD AIDS.* — 1998. — Vol. 9, No. 2. — P. 123-124.

Поступила в редакцию 30.05.03.

#### INDICES OF CELL-MEDIATED IMMUNITY AT PATIENTS SUFFERING FROM UROGENITAL UREAPLASMIC INFECTION

Ya.A. Yutskovskaya, E.V. Markelova, A.D. Yutskovsky  
Vladivostok State Medical University

**Summary** — The article describes the features of cellular indices of immune state under different forms of urogenital ureaplastic infection. As to monoureaplasmosis there was a decrease in abundance of CD3-lymphocytes and increase in level of B-lymphocytes (CD22). Reduction of index of the ratio HLA-DR/CD95 was the evidence of the apoptosis predominance over the processes of cellular proliferation and differentiation. Under mixed infection by *U. urealyticum* and *Ch. trachomatis* there was an immunodeficiency state of combined type characterized by decrease in CD3- and CD4-lymphocytes and CD56-(killer) cells, as well as by disturbances in the ratio of immunoregulation cells (CD4/CD8), and enhancement of Fas- mediated apoptosis, that was the evidence of apparent imbalance of regulatory mechanisms. Predominance of the activation processes with considerable increase of B-lymphocytes, as well as markers of early and late cell activation were registered when *U. urealyticum* was associated with *C. albicans* against the background of decrease in abundance of CD3- and CD4-lymphocytes.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 57-60.*

УДК 616.71-007.234-02:616.24]-07:616-018.4

*А.А. Овчинникова, Ю.В. Квон, Н.Б. Афанасьева.*

## **ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ БЛЕДНОЙ ТРЕПОНЕМОЙ**

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: новорожденные, сифилис.*

Проблема перинатальной патологии нервной системы в последние десятилетия превратилась в одну из ключевых проблем медицины. Рост числа инвалидов и высокий удельный вес нейродегенеративных процессов в детской популяции заставили пересмотреть взгляды на причины их возникновения и этапы развития. Оказалось, что среди этих причин особое место занимает инфекционный фактор, в структуре которого ведущими становятся инфекции, передаваемые половым путем [1, 7, 8]. Появление методов диагностики, которые позволили расшифровать спектр возбудителей внутриутробных инфекций, оживило интерес исследователей к этой проблеме. Одновременно было обнаружено, что большинство из данных инфекций отличается скрытым течением у матери и вызывает иммунодепрессию у плода, а их возбудители способны создавать ассоциации, что затрудняет и лабораторную, и клиническую диагностику [2, 4, 6]. В этих условиях потребовался выбор адекватной клинической модели с достаточно полно изученным возбудителем. Такой естественной клинической моделью оказались «инфицированная мать и ее ребенок», а выбор возбудителя определила эпидемическая ситуация, продемонстрировав современный подъем заболеваемости сифилисом [3, 9].

Возникла ситуация, при которой на самых ранних этапах жизни новые критерии диагностики оказались еще неразработанными, а традиционные методики не позволяли ни определить активность сифилитической инфекции в перинатальном периоде, ни решать вопросы тактики ведения детей, рожденных женщинами, инфицированными бледной трепонемой. Это связано с тем, что в допенициллиновую эпоху особых сложностей в решении вопросов диагностики раннего врожденного сифилиса не возникало, так как он имел четкие клинические проявления и характеризовался грубыми специфическими поражениями кожи, слизистых оболочек, костной ткани и внутренних органов. Кроме того, большинство инфицированных плодов погибало внутриутробно, а 85% детей, рожденных живыми, умирали на первом году жизни. Появление пенициллина привело не только к резкому снижению заболеваемости среди лиц репродуктивного возраста, но и к почти

полному исчезновению врожденного сифилиса. Поэтому интерес к нему надолго исчез. И только новый подъем заболеваемости сифилисом в 90-х годах XX века, проявив себя высоким удельным весом скрытых форм и преобладанием их среди женщин и детей, вновь заставил вернуться к этой проблеме и пересмотреть традиционные подходы к его диагностике и взгляды на патогенез [5, 10].

Приморский край оказался одним из регионов с высоким удельным весом регистрации сифилитической инфекции (до 5000 заболевших в год). Это позволило провести исследования, направленные на изучение особенностей клинических проявлений патологии нервной системы на этапах неонатальной адаптации у детей, рожденных инфицированными женщинами, выбрать тактику лечения и профилактику поздних проявлений данной патологии.

Для реализации указанной цели была избрана модель «мать-плод» и детально изучены две группы обследованных. Первую (основную) составили 388 женщин с диагностированным за последние 6 лет сифилисом и дети, рожденные ими. Во вторую группу (сравнения) вошли 563 женщины с инфекциями, передаваемыми половым путем, несифилитической природы и их дети. Банк данных, помимо показателей лабораторных, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований всех случаев, был дополнен результатами аутопсий плодов, мертворожденных и умерших новорожденных от инфицированных. В основу работы положены результаты корреляций указанных исследований.

Оценка неврологического статуса новорожденных определялась согласно общепринятым методикам, врожденный сифилис классифицировался согласно МКБ X в модификации М.В. Милича, тип развития новорожденных определялся согласно принципам, предложенным Dubovitz в 1985 г. [5]. Статистическая обработка полученных данных проводилась по общепринятым методам вариационной.

Результаты исследования показали, что среди матерей, инфицированных бледной трепонемой, преобладали юные, не состоявшие в браке женщины с высоким удельным весом повторных беременностей, завершившихся в последние 2 года выкидышами мацерированным плодом. Среди рожденных ими детей преимущественное большинство составили доношенные с удовлетворительным состоянием и высокой оценкой по шкале Апгар при рождении, но с признаками патологии, которые не соответствовали ни классическим описаниям врожденного сифилиса, ни изменениям, характерным для детей, рожденных женщинами с другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Основное ядро клиники составила триада симптомов: 1) признаки общей инфекционной интоксикации, 2) задержка морфофункционального развития с чертами дизэмбриогенеза, 3) явления раздражения нервной ткани. Каждый из компонентов триады был

тесно связан с двумя другими и характеризовался определенной спецификой проявлений.

Симптомы общей интоксикации отражали проявления негнойного генерализованного воспаления. Они не сопровождалась гипертермией и отличались нарастающим лимфоцитозом крови. Явления раздражения нервной ткани характеризовались быстрой трансформацией синдрома общего угнетения в синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, вегето-висцеральных дисфункций и судорожный синдром. При этом уровень их регистрации увеличивается параллельно с информативностью нейросонографических показателей к исходу первого месяца жизни с 33 до 98,2%.

Перечисленные синдромы выступали в обрамлении черт, напоминающих специфические для сифилитической инфекции, но не соответствующие их классическим характеристикам. Наблюдались фрагментарные изменения кожных покровов при высоком удельном весе их выявления (40,5%), короткими сроками существования (1-2 суток), редкой регистрацией специфического поражения костной ткани (до 15%) и преобладанием серонегативных форм. Положительные серологические реакции на сифилис выявлялись не более чем у 48% новорожденных и не позволяли категорически судить об активности процесса из-за высокой вероятности пассивного переноса материнских антител.

Выраженность каждого из ведущих компонентов симптомокомплекса в течение первого месяца жизни позволила выделить критерии диагностики патологии, характерные для каждой декады. Так, в первые 10 дней жизни основными среди них становились выявление ядра клинических проявлений и установление его связи с диагнозом сифилиса у матери (в этот период признаки поражения нервной системы и их нейросонографическое подтверждение определялись у 1/3 обследованных).

К исходу второй недели жизни показатели серологических исследований также еще не отражали активности сифилитического процесса. Основой диагностики в этот период являлись признаки поражения нервной системы, которые регистрировались более чем у 76% детей и свидетельствовали о нарастании явлений раздражения нервной ткани. Нейросонография на данном этапе отражала ишемически-воспалительные изменения в структурах головного мозга, а патология спинномозговой жидкости характеризовалась незначительным лимфоцитарным цитозом с заменой клеточно-белковой диссоциации на белково-клеточную, что свидетельствовало о развитии специфического менингита.

К концу первого месяца жизни результативность клиничко-лабораторных исследований и нейросонографии достигала максимума и свидетельствовала об активном вовлечении в патологический процесс нервной ткани.

Учет выраженности каждого из компонентов ведущей триады позволил выделить две основные фор-

мы патологии: очаговую с преимущественным поражением отдельных систем на фоне общей инфекционной интоксикации и неочаговую.

В течение последующих 3 месяцев жизни на фоне лечения, проводимого по традиционным схемам, общеинфекционные проявления регрессировали. Однако различная комплексация неврологических синдромов привела к патологическому типу развития 72,2% таких детей. Наблюдение за ними в этот период позволило выделить следующие варианты течения заболевания:

1. Острое течение (оно характеризовалось непрерывным прогрессированием патологии и уже к 7-10 дню приводило к летальному исходу или развитию грубого неврологического дефицита);
2. Рецидивирующее течение (когда клиника манифестного сифилитического менингита развилась к трем месяцам жизни).

Это свидетельствовало о том, что даже полный курс традиционной терапии сифилиса не гарантировал полного излечения.

Изучение годового катамнеза позволило выделить следующие исходы: 1) отсутствие клинических проявлений (4,1%), 2) летальность и развитие грубого неврологического дефицита (3,7%), 3) развитие гидроцефалии с поражением черепных нервов (12,3%), 4) развитие пароксизмальных невротических и судорожных состояний (54%).

Сопоставление полученных результатов с подобными у детей, рожденных женщинами с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, показало, что, несмотря на идентичность социальных характеристик женщин, среди детей второй группы преобладали недоношенные (66,7%). Однако диссоциации морфофункциональной зрелости с гестационным возрастом у этих детей не наблюдалось, а изменения периферической крови отражали или признаки, характерные для недоношенности, или развитие гнойно-воспалительных процессов. Неврологическая симптоматика в 92,8% выявлялась уже в первые дни жизни и отличалась длительным преобладанием синдрома общего угнетения. На нейросонограммах в 69,7% визуализировались внутричерепные сосудистые повреждения. Течение отличалось быстрым регрессом патологии, и уже к третьему месяцу жизни уровень патологического типа развития наблюдался не более чем в 46% случаев.

Наблюдение за этими детьми в течение первого года жизни выявляло более чем у 80% из них сохранение патологии нервной системы. Распределение по формам было иным: грубые дефекты моторики диагностировались у 10,5%, пароксизмальные невротические проявления и судорожные состояния — у 41,7%, задержка психического развития — у 11,2%. Признаки гидроцефалии и поражение черепных нервов у детей этой группы регистрировались в два раза чаще.

Сопоставление результатов секционных исследований плодов, мертворожденных и детей, умерших

после рождения у женщин обеих групп, показал, что среди инфицированных бледной трепонемой преобладали плоды с гестационным сроком до 28 недель. Изменения в структурах нервной системы здесь преобладали и характеризовались признаками пролиферативно-продуктивного воспаления и аутолиза. Поражение кожи, костной ткани и внутренних органов отличалось классическими специфическими чертами. Наблюдалась прямая зависимость выраженности патологических проявлений от сроков гестации в виде постепенной трансформации экссудативно-пролиферативных процессов в продуктивно-пролиферативные. Описанные изменения значительно отличались от характеристики патоморфологических наблюдений у плодов, мертворожденных и детей, умерших после рождения у женщин, инфицированных другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

В этой группе преобладали плоды, погибшие в гестационном сроке, превышающем 28 недель, а среди детей — случаи с большей продолжительностью жизни. Был зарегистрирован высокий удельный вес травматических повреждений центральной нервной системы. В тканях обнаруживались признаки, характерные для гипоксически-воспалительных процессов с преобладанием альтерации, отека, очагов некроза и микроциркуляторных нарушений.

Таким образом, проведенные исследования позволили предположить, что на фоне бесконтрольного приема легкодоступных антибактериальных препаратов изменились не только сроки и клиника сифилитической инфекции, но и характер поражения нервной системы у плода и новорожденного. Очевидно, невозможность при трансплацентарном заражении проникнуть к плоду на ранних этапах онтогенеза ограничивает возбудителя во времени. Поэтому до рождения успевает завершиться лишь первый период заболевания. При отсутствии лечения плод погибает или рождается недоношенным с типичными для сифилитической инфекции изменениями в органах и тканях. В случаях применения антибактериальных препаратов, ребенок рождается уже без видимых (специфических для сифилиса) изменений кожи и слизистых оболочек, но с признаками задержки внутриутробного развития и с признаками еще не «отзвучавшей» интоксикации, которые формируют базу для цикличности течения инфекционного процесса в дальнейшем. Поражение нервной системы при этом занимает одно из ведущих мест в сложной цепи патологических явлений, вызываемых бледной трепонемой. «Приютив» трепонему в период внутриутробного развития в условиях ограничения доступа антибактериальных препаратов гематоэнцефалическим барьером после рождения ребенка, нервная система обеспечивает условия для метаморфоза возбудителя, изменяет сроки проявления активности патологического процесса и характер взаимодействия с человеческим организмом.

Вместе с тем проведенные исследования показали, что при сифилитической инфекции, в отличие от перинатальной патологии, обусловленной другими возбудителями, этиотропная терапия у новорожденного позволяет быстро купировать патологические проявления. Поэтому установление активности патологического процесса, форм его клинических проявлений и критериев их диагностики у новорожденного, перенесшего первый период заболевания внутриутробно, становится основой выбора тактики дальнейшего лечения.

#### Литература

1. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1971.
2. Бутавицкий Л.Д. // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1987. — № 12. С. 57-58.
3. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Сифилис и нервная система: Метод. рекомендации. — СПб.: Ольга, 1997.
4. Дмитриев Г.А., Брагина Е.Е. // Заболевания, передаваемые половым путем — 1996. — № 2. — С. 29-33.
5. Зверькова Ф.А., Шапоренко М.В. // Венерические болезни / Под ред. О.К. Шапошникова. — М.: Медицина, 1991. — С.38-41.
6. Туманова Е.Л., Васечкина Л.И., Друзюк Е.З., Миронова О.С. // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1998. — № 12. — С.3-10.
7. Милич М.В. Эволюция сифилиса. — М.: Медицина, 1987.
8. Штульман Д.Р., Лосева О.К., Артемьев Д.В. и др. // Российский медицинский журнал — 1998. — № 2. — С. 11-16.
9. Борисенко К.К., Баратова В.А., Арутюнова Н.О., Ким Э.Г. // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1990. — № 2. — С. 62-66.
10. Борисенко К.К., Лосева О.К., Доля О.В. и др. // Российский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 15. — С. 985-993.

Поступила в редакцию 25.06.03.

#### NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY OF CHILDREN BORN BY WOMEN INFECTED WITH *TREPONEMA PALLIDUM*

A.A. Ovchinnikova, Yu.V. Kwon, N.B. Afanasieva  
Vladivostok State Medical University

*Summary* — At present, the nervous system diseases hold leading positions in the structure of the diseases, which result in children's disability. It turned out, that 60-70% of them are associated with the perinatal life. Over the last decades these rates have ensued from the incidence rate of syphilis whose increase among the women of childbearing age has entailed the incidence rate of the syphilis with the nervous system involvement. This paper presents the correlations of features of the clinical presentations of the nervous system pathology at the stage of early neonatal adaptation and laboratory neuroimaging and neurophysiological examinations carried out to 388 children, as well as the autopsy examination results of fetuses, still-born and deceased children having been born by the women infected with the syphilis. The authors compare the findings with the analogous examinations of 588 children who have been delivered by the women having other sexually transmitted infections.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 61-63.*

УДК 616.71-007.234-02:616.24]-07:616-018.4

Е.А. Кочеткова, М.В. Волкова, Е.А. Коцюрбий

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: остеопороз, костный метаболизм, хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных и входит в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и смертности [5]. ХОБЛ занимает третье место среди причин смерти в Европе, но только около 25% случаев заболевания диагностируется своевременно [6]. Клиническая картина болезни и ее осложнений многообразна. При наступлении стойких, не поддающихся регрессии нарушений бронхиальной проходимости, ведущими в клинической картине становятся облигатные осложнения, главным из которых является дыхательная недостаточность и индуцированные ею биохимические и иммунологические сдвиги. Некоторые варианты клинического течения ХОБЛ ограничиваются не только респираторными симптомами, но имеют и экстрапульмональные проявления. Среди последних наименее изученным является пульмоногенный остеопороз (ОП). Анализируя проблему пульмоногенных остеопений, в первую очередь обращают внимание на ятрогенный компонент, который связан с глюкокортикоидной терапией. Вместе с тем, возможные патофизиологические аспекты ремоделирования кости и ХОБЛ гораздо шире и в определенной мере обусловлены проявлением «системности» и расширением плацдарма биохимических и иммунологических нарушений, выходящих за границы органов дыхания. Именно поэтому важно определить ключевые механизмы патогенеза потери костной ткани при хронической легочной патологии.

Цель работы состояла в комплексной оценке цитокинового профиля, биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани в сопоставлении с ее плотностью для выяснения особенностей костного метаболизма при основных вариантах ХОБЛ.

Обследовано 95 пациентов (30 женщин, 65 мужчин), в возрасте  $54,2 \pm 1,4$  года, а длительность болезни — от 4 до 22 лет. При постановке диагноза мы руководствовались рекомендациями Европейского респираторного союза (уровень снижения  $ОФВ_1$  по отношению к должным величинам) [5]. Легкая форма ХОБЛ (1-я группа,  $ОФВ_1 > 70\%$  от должных величин) диагностирована у 21, среднетяжелая (2-я группа,

$ОФВ_1$  — 50-69%) — у 44, тяжелая (3-я группа,  $ОФВ_1 < 50\%$ ) — у 30 пациентов.

По известным клинико-функциональным критериям было верифицировано два основных варианта ХОБЛ: преимущественно эмфизематозный и преимущественно бронхитический [11]. В клинической картине первого (57 больных) доминировали проявления эмфиземы легких. Второй вариант (38 больных) характеризовался типичными признаками хронического обструктивного бронхита. Оценка функции внешнего дыхания проводилась на спироанализаторе Spirosift-500 (Fucuda, Япония). Для определения обратимости бронхиальной обструкции применялась разгрузочная проба с ингаляцией 200 мкг сальбутамола, которая считалась положительной при приросте  $ОФВ_1$  на 12% и более. Из обследования были исключены лица, получавшие глюкокортикоиды и имевшие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на костный метаболизм. До начала обследования пациенты не получали антирезорбтивной терапии.

Плотность костной ткани (ПКТ) измеряли методом ультразвуковой денситометрии на аппарате Sound Scan Compact (Myriad Ultrasound System Ltd., Израиль) и выражали в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы (Т-критерий). Нормальная ПКТ диагностировалась при значениях Т-критерия от +1 SD до -1 SD включительно, остеопения (преклинический ОП) — от -1 SD до -2,5 SD, клинически выраженный ОП — при SD менее -2,5. Диагностически значимыми показателями для тяжелого ОП являлись снижение Т-критерия менее -2,5 SD и наличие одного или нескольких переломов без значительной травмы в ближайшем анамнезе [3].

О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров: общей щелочной фосфатазы и остеокальцина. Последний является неколлагеновым протеином, специфичным для костной ткани, и синтезируется остеообластами. Также определялись маркеры резорбции кости: тартратрезистентная кислая фосфатаза (фермент, секретруемый остеокластами) и  $\beta$ CrossLaps (CL-компонент С-терминального телопептида коллагена I типа). У всех пациентов исследовали базальную секрецию паратгормона в сыворотке крови. Кровь забирали из локтевой вены утром после 12-часового голодания. Определение активности общей щелочной фосфатазы проводили на биохимическом анализаторе Cobas Mira S (Швейцария). Содержание остеокальцина,  $\beta$ CrossLaps и паратгормона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Hoffman La Roche (Швейцария) на аппарате Elecsis той же компании.

Определение интерлейкинов (1 $\beta$ , 4, 6, 8, 10 и туморнекротического фактора- $\alpha$ ) проводили с помощью реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом иммуноферментного анализа в сэндвич-варианте. Учет результатов проводили на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Финляндия). Количество цитокинов рассчитывали путем построения калибровочной кривой

с помощью специальной компьютерной программы. Индекс массы тела пациентов вычисляли по общепринятой формуле (масса тела в кг/квадрат роста в м). Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. Результаты обрабатывали в программе Microsoft Excel с использованием статистического пакета.

Исследование ПКТ показало, что у большинства пациентов с ХОБЛ развивался остеопенический синдром различной степени выраженности. Так, в целом по группе снижение ПКТ выявлено у 74 больных (77,8%). Причем остеопения диагностирована в 51,5% случаев, клинически выраженный ОП – в 16,8%, тяжелый ОП – в 9,4%. Спонтанные переломы имели место у 16,8% обследованных. Наиболее часто они локализовались в грудном отделе позвоночника и ребрах.

Значимым фактором, определяющим степень ПКТ, оказалась выраженность вентиляционных нарушений (табл. 1). Установлено, что снижение ОФВ<sub>1</sub> сопровождалось уменьшением ПКТ ( $r = -0,86$ ). У всех больных с легким течением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> –  $80,6 \pm 2,2\%$ ) денситометрические показатели находились в пределах нормы, но были достоверно ниже контрольных значений. Показатели ПКТ во 2-й и 3-й группах (ОФВ<sub>1</sub> –  $64,3 \pm 1,7$  и  $35,7 \pm 1,8\%$  соответственно) находились в диапазоне, характерном для остеопении, достигая минимума в последнем случае. В зависимости от клинической формы заболевания имели место и определенные различия в структуре остеопенического синдрома. Так, по данным денситометрии, у 24,5% пациентов с хроническим обструктивным бронхитом показатели ПКТ соответствовали нормальным значениям, у 64,9% выявлена остеопения и лишь у 12,2% – ОП. В то же время все больные эмфиземой легких имели отклонения в сторону снижения ПКТ, причем в 57,8% случаев до уровня остеопении, в 42,2% – до уровня ОП. Несмотря на отсутствие существенных различий в частоте выявления преклинического ОП в обеих группах, при эмфиземе значительно возрастало число пациентов со снижением костной плотности, характерным для клинически выраженного ОП. При этом у основной части этих больных диагностирован тяжелый ОП, осложненный переломами.

Исследование биохимических маркеров ремоделирования кости служит неинвазивным методом диагностики и установления темпа потери костной массы при метаболических заболеваниях скелета. Кроме того, определение маркеров костного метаболизма использует-

ся для выяснения прогноза эффективности антирезорбтивной терапии и контроля адекватности лечения. Для всех заболеваний скелета характерны те или иные нарушения процессов ремоделирования кости, что сопровождается отклонением уровня биохимических маркеров. Анализ изменений маркеров костного метаболизма существенно расширяет представления и о патофизиологических механизмах остеопенического синдрома у больных ХОБЛ. Установлено, что у обследованных концентрация  $\beta$ CrossLaps резко повышалась, превосходя аналогичный показатель в контроле почти в 3 раза. При этом степень повышения данного маркера зависела от клинического варианта ХОБЛ: концентрация его была максимальной у пациентов с эмфиземой ( $0,94 \pm 0,04$  нг/мл, при ХОБ –  $0,65 \pm 0,06$  нг/мл,  $p < 0,01$ ).

По данным литературы известно, что  $\beta$ CrossLaps надежно характеризует выраженность остеопенического синдрома и имеет важное значение для идентификации больных с быстрой потерей костной массы [9]. Это подтвердилось и в нашем исследовании. Так, установлена тесная обратная корреляционная зависимость между его уровнем и значением ПКТ как при хроническом бронхите ( $r = -0,64$ ), так и при эмфиземе ( $r = -0,78$ ). Резкое увеличение данного показателя в сыворотке крови и его более тесная взаимосвязь со снижением ПКТ при эмфиземе легких свидетельствовала и о более выраженной костной резорбции у данной категории больных. Анализ изменений концентрации  $\beta$ CrossLaps в зависимости от тяжести ХОБЛ показал его закономерное снижение по мере уменьшения ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,72$ ). Так, максимальный уровень данного показателя зарегистрирован у пациентов 3-й группы с резким ограничением вентиляционной функции легких. Следовательно, усугубление респираторных нарушений при ХОБЛ сопровождалось достоверным увеличением костных потерь.

Считается, что широкому использованию тартрат-резистентной кислой фосфатазы в качестве маркера костной резорбции препятствуют ее нестабильность, относительно низкая специфичность фотометрического метода, наличие в сыворотке ингибитора этого фермента [1]. Но необходимо отметить, что повышение уровня этой фосфатазы в сыворотке крови при состояниях, характеризующихся усилением костной резорбции, наличие корреляции между ее активностью и данными гистоморфометрии, позволяет использовать этот фермент в качестве дополнительного маркера для определения выраженности резорбтивных процессов [4]. Несмотря на относительно низкую чувствительность фотометрии, в нашем исследовании у всех пациентов выявлено достоверное увеличение концентрации тартратрезистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови ( $10,2 \pm 1,9$ , в контроле –  $3,1 \pm 1,2$  ЕД/л), активность которой в большей степени зависела от клинического варианта ХОБЛ. Так, у больных хроническим обструктивным бронхитом уровень фермента превышал контрольные значения более чем

Таблица 1

Уровень ПКТ и маркеры костного метаболизма у больных ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ	ПКТ, SD	Общая щелочная фосфатаза, нг/мл	Остеокальцин, нг/мл	$\beta$ CrossLaps, нг/мл
Легкая	$-0,6 \pm 0,4$	$37,8 \pm 3,0$	$39,3 \pm 2,2$	$0,56 \pm 0,07$
Средняя	$-1,4 \pm 0,1$	$38,4 \pm 3,1$	$28,2 \pm 2,6$	$0,65 \pm 0,08$
Тяжелая	$-2,2 \pm 0,3$	$37,5 \pm 2,3$	$39,2 \pm 2,3$	$0,94 \pm 0,01$
Контроль	$0,7 \pm 0,3$	$64,2 \pm 2,4$	$33,1 \pm 1,6$	$0,29 \pm 0,08$

в 1,5 раза, а при эмфиземе легких – почти в 5 раз. Взаимосвязь между уровнем тартратрезистентной кислой фосфатазы и выраженностью остеопенического синдрома свидетельствовала об увеличении активности остеокластов и усилении процессов костной резорбции при ХОБЛ, наиболее заметных при эмфиземе.

Средние значения сывороточного остеокальцина по всей группе наблюдения достоверно не отличались от таковых в контроле, что указывало на сохранение функции остеобластов. Однако внутригрупповой анализ показал различия в поведении данного показателя. Так, у больных с эмфиземой легких наблюдалась тенденция к снижению концентрации остеокальцина по сравнению с контролем, в то время как при хроническом бронхите она превышала аналогичный параметр. Имелась определенная динамика уровня остеокальцина и в зависимости от тяжести ХОБЛ. При легкой форме его содержание превышало контрольные значения ( $39,3 \pm 2,2$ ,  $p < 0,05$ ), а при среднетяжелом течении было существенно ниже, чем при тяжелом. Вероятно, данный феномен объяснялся значительным разбросом индивидуальных значений этого протеина в сыворотке крови. При этом обращали на себя внимание особенности взаимосвязей уровней остеокальцина и  $\beta$ CrossLaps, которые группировались в несколько вариантов. Так, у 15 пациентов (15,8%) зарегистрировано отчетливое повышение обоих показателей по сравнению с контрольными значениями. У 10 пациентов (10,5%) снижение уровня остеокальцина сопровождалось увеличением концентрации  $\beta$ CrossLaps. Среди остальных больных показатели остеокальцина не отличались от контрольных значений, а уровень  $\beta$ CrossLaps был повышен.

Своеобразный профиль маркеров костного метаболизма при ХОБЛ свидетельствовал о различной направленности и интенсивности костного ремоделирования, которое в первом случае связано с симметричным усилением процессов резорбции и формирования, а во втором сопровождалось ослаблением созидания кости на фоне усиления ее потерь. В остальных наблюдениях имел место третий вариант нарушений костного ремоделирования, который ассоциирован с интенсификацией костной резорбции при относительно стабильном костеобразовании.

Активность общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой была снижена ( $37,64 \pm 1,7$  и  $64,2 \pm 2,4$  ЕД/л соответственно,  $p < 0,01$ ), но ее уровень ни в одном случае не выходил за пределы нормативных значений. Не отмечено отклонений от нормы и в базальной секреции паратгормона, а также внутригрупповых различий по данному параметру.

Среди возможных причин нарушения процессов костного ремоделирования при ХОБЛ обсуждался и дефицит массы тела [2]. Известно, что по мере утяжеления ХОБЛ, нарастания дыхательной недостаточности на первый план в клинической симптоматике выходят ее осложнения, связанные с усилением катаболических процессов, одним из проявлений которых является зна-

чительная потеря массы тела, миопатия и др. [2, 5]. В связи с этим у пациентов с ХОБЛ была рассмотрена зависимость плотности кости от индекса массы тела. Диапазон данного показателя у обследованных находился от 17,9 до 23,8 кг/м<sup>2</sup>. В зависимости от значения этого индекса все больные были ранжированы на 3 группы. Индекс массы тела в диапазоне от 17,5 до 18,4 кг/м<sup>2</sup>, соответствующий дефициту веса, имели 9 человек (9,5%), индекс массы тела, равный 18,5–19,4 кг/м<sup>2</sup>, соответствующий пониженному питанию, – 27 человек (28,4%). Нормальное соотношение роста и веса (индекс выше 19,5 кг/м<sup>2</sup>) наблюдалось у 59 пациентов (62%). Необходимо отметить, что для больных хроническим бронхитом был характерен более высокий показатель индекса ( $19,6 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с таковым при эмфиземе ( $18,1 \pm 0,1$  кг/м<sup>2</sup>). Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и дефицитом массы тела (индекс –  $17,8 \pm 0,1$  кг/м<sup>2</sup>) частота ОП была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ростом-весовым соотношением, а при пониженном питании усредненные денситометрические показатели соответствовали остеопении. Выявлена тесная отрицательная зависимость между индексом массы тела и концентрацией  $\beta$ CrossLaps в сыворотке крови ( $r = -0,74$ ). Следовательно, низкий индекс массы тела можно считать дополнительным фактором риска остеопенического синдрома при ХОБЛ.

Комплексный анализ ПКТ и биохимических маркеров показал, что у большинства пациентов минимальные значения костной плотности совпадали с соответствующими патологическими сдвигами в костном метаболизме. Крайними проявлениями этих изменений являются остеопоретические переломы. Вместе с тем у 7 больных ХОБЛ, имевших переломы, снижение ПКТ не достигало денситометрических критериев выраженного ОП, но концентрация  $\beta$ CrossLaps в сыворотке крови была повышенной. Вероятно, увеличение костной резорбции существенно увеличивало риск переломов независимо от исходной, часто высокой ПКТ, что согласуется с данными литературы [3, 12]. Это можно объяснить тем, что хрупкость кости при ОП определяется не только ее плотностью, но в значительной мере нарушениями микроархитектоники, выраженность которых можно оценить с помощью биохимических маркеров [3]. Таким образом, маркеры костного метаболизма являются надежными предикторами не только темпа потери кости, но и риска развития переломов.

В последние годы появились новые данные, касающиеся связи между медиаторами воспаления, к которым относят некоторые цитокины, и ОП. Полагают, что цитокины играют важную роль и в регуляции активности остеокластов и остеобластов [2, 10]. Поэтому иммунопатологические механизмы, которые занимают определенное место в патогенезе ХОБЛ, рассматриваются с точки зрения их возможного влияния на ремоделирование кости [8]. В ответ на гипоксию в крови увеличивается концентрация интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 8 и туморнекротического фактора- $\alpha$ . По мнению ряда авторов, они инициируют остеокластопосредованную

резорбцию, причем интерлейкин-1 $\beta$  является одним из самых мощных ее стимуляторов [2, 10]. Нами установлена тесная корреляция данного показателя с ПКТ ( $r = -0,71$ ) и с маркером костной резорбции  $\beta$ CrossLaps ( $r = 0,62$ ). Аналогичный уровень корреляционных отношений отмечен и для интерлейкина-6, увеличение концентрации которого по мере утяжеления ХОБЛ было максимальным. Заметно повышалась в крови и концентрация туморнекротического фактора, которая достигала пиковых значений при тяжелой ХОБЛ. Интересно отметить, что у больных с эмфиземой этот показатель был достоверно выше, чем у пациентов с бронхитом. Известно, что туморнекротический фактор- $\alpha$  играет важную роль и в процессе резорбции костной ткани [7, 10]. Более значительная потеря массы тела у больных с эмфиземой легких на фоне более заметных костных потерь была связана, очевидно, и с цитокиноопосредованными механизмами, что подтверждается корреляционными связями туморнекротического фактора с ПКТ ( $r = -0,74$ ), индексом массы тела ( $r = -0,84$ ) и  $\beta$ CrossLaps ( $r = 0,71$ ). Интересно, что повышение интерлейкина-8 у всех пациентов ХОБЛ коррелировало только со значением остеокальцина ( $r = -0,55$ ) и не было связано с уровнем  $\beta$ CrossLaps. На сегодняшний день способность сывороточного интерлейкина-8 влиять на костную резорбцию не доказана, а его участие в процессе костного ремоделирования обсуждается [3, 8]. По-видимому, цитокиноопосредованная костная резорбция связана не столько с парциальной гиперцитокинемией, сколько с системным синергическим действием цитокинов на костную ткань [2], что имеет место при ХОБЛ. У пациентов повышалось не только количество провоспалительных цитокинов, но достоверно изменялся системный уровень их оппозиционных пулов, что приводило к существенному дефекту цитокиновой сети. Так, в группе пациентов с ХОБЛ отмечалось заметное снижение провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 4 и 10, которые по современным представлениям обладают и определенными антиостеопоротическими эффектами, связанными со способностью ингибировать остеокластически опосредованную костную резорбцию, возможно, посредством повышения уровня внутриклеточного кальция в остеокластах [4].

Таким образом, вышеописанный профиль синтеза цитокинов при данной легочной патологии может иметь самостоятельное значение в регуляции костного метаболизма и способствовать нарушению динамического равновесия между процессами резорбции и формирования костной ткани.

## Выводы

1. Снижение ПКТ диагностируется у 78% пациентов с ХОБЛ. Преклинический ОП (остеопения) встречается у 51,5% больных, а клинически выраженный – у 16,8%. Частота ОП выше при эмфиземе легких, чем при хроническом обструктивном бронхите. Степень снижения ПКТ в значительной мере определяется выраженностью бронхиальной обструкции.

2. Усиление костной резорбции при относительно стабильном костеобразовании встречается у 73,6% больных ХОБЛ, усиление процессов резорбции и формирования – у 15,8%, интенсификация резорбции и ослабление костного формирования – у 10,5%.
3. Индекс массы тела является дополнительным маркером остеопенического синдрома при ХОБЛ, что подтверждается тесными корреляционными связями между данным показателем и плотностью костной ткани.
4. Наличие тесных корреляционных отношений между провоспалительными цитокинами, костной плотностью и маркерами костного метаболизма у больных ХОБЛ подчеркивают значительную роль цитокиноопосредованных механизмов в патогенезе пульмоногенных остеопений.

## Литература

1. Долгов В.В., Ермакова И.П.// *Остеопороз и остеопатии*. – 2000. – № 4. – С. 29-39.
2. Насонов Е.Л., Гукасян Д.А., Насонова М.Б.// *Остеопороз и остеопатии*. – 2000. – № 2. – С. 4-7.
3. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.Л. *Проблема остеопороза в ревматологии*. – М., 1997.
4. Ругз Б.Л., Мелтон Л.Д. III. *Остеопороз*. – СПб., 2000.
5. Чучалин А.Г. *Хронические обструктивные болезни легких*. – М., 1998.
6. Barnes P.J.// *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 4. – P. 269-281.
7. Engelen M.P., Schols A.M., Doel J.D. et al.// *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 22, No. 1. – P. 26-33.
8. Ershler W.B., Harman S.M., Keller E.T.// *Dev. Comp. Immunol.* – 1997. – Vol. 21. – P. 487-499.
9. Looker A.S., Bauer D.C., Chesnut C.H. III et al.// *Osteoporotic. Int.* – 2000. – Vol. 11. – P. 407-410.
10. Rifas L.// *Calcif. Tissue Int.* – 1999. – Vol. 64. – P. 1-7.
11. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B.// *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8. – P. 1398-1420.
12. Smith B.J., Phillips P.J., Heller R.F.// *Respirology.* – 1999. – Vol. 4. – P. 101-109.

Поступила в редакцию 07.07.03.

## BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TISSUE METABOLISM AND THEIR CLINICAL VALUE UNDER CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNGS DISEASE

E.A. Kochetkova, M.V. Volkova, E.A. Kotsyurby  
Vladivostok State Medical University

*Summary* – So as to research the features of bone metabolism under all main variants of the chronic obstructive lungs diseases the authors examined 95 patients (30 women and 65 men) and diagnosed diminution of bone density at 78% of patients. The rate of osteoporosis was higher when there was lungs emphysema than under chronic obstructive bronchitis, and the degree of the decrease in bone density depended on the intensity of the bronchial obstruction. At 73,6% of cases the authors detected the increase of bone resorption under relatively stable bone formation that became apparent by increasing in CrossLaps concentration. Close correlation ratios between proinflammatory cytokines, bone density and bone metabolism markers define the important role of cytokine-mediated mechanisms in pathogenesis of pulmonary osteopenia.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No. 4, p. 64-67.

УДК 617-002.3-037:617-001.17-06](571.63)

*Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, А.Н. Горшеев,  
С.М. Терехов, С.В. Якушин*

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГНОЙНО-ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ**

ПО МАТЕРИАЛАМ ПРИМОРСКОГО КРАЕВОГО  
ОЖОГОВОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Владивостокский государственный медицинский университет,  
Дальневосточный окружной медицинский центр  
МЗ РФ (г. Владивосток)

*Ключевые слова: термические ожоги, гнойно-септические осложнения, прогностические критерии.*

Хирургическая инфекция является одним из ведущих звеньев патогенеза ожоговой травмы, определяющих течение не только раневого процесса при термических поражениях, но и ожоговой болезни в целом. Она остается одной из основных причин развития осложнений и летальных исходов у обожженных [3, 4, 10]. Помимо непосредственной угрозы для жизни больного, длительное существование гнойных ран приводит к углублению ожогов, задержке образования грануляционной ткани, лизису вновь образованного эпителия [1, 12]. Актуальными остаются вопросы инфекционных осложнений при ранней экцизии ожоговой раны и ее своевременном укрытии при помощи аутодермопластики [2, 7, 11, 13].

В патогенезе гнойно-септических осложнений основную роль играет развитие синдрома системной воспалительной реакции, обусловленной интоксикацией продуктами тканевого распада, токсинами бактериального происхождения, неспецифическими метаболитами, биологически активными веществами, что приводит к значительному снижению уровня защитных сил организма [9, 14]. Развитие интоксикационного синдрома резко увеличивает число гнойно-септических осложнений у ожоговых больных [6, 8].

В современной литературе имеется множество прогностических схем и формул для оценки тяжести и исхода системной воспалительной реакции и других осложнений у хирургических больных (LOG, SOFA APACHE II, ISS). С их помощью появилась возможность прогнозировать тяжесть течения заболевания, исход, длительность лечения, а также оценивать адекватность лечебных мероприятий.

Однако эти шкалы достаточно громоздки, содержат клиничко-лабораторные данные, которые не всегда можно оценить в условиях повседневной практической работы, тем более в динамике. Поэтому многие авторы выводят более простые и сокращенные формулы прогнозирования течения патологических процессов, состоящие из нескольких

критериев. Так, М.В. Гринев и др. [5] вывели формулу для прогнозирования сепсиса, состоящую из 4 симптомов (величина артериального давления, количество лимфоцитов, моноцитов и общий белок). Основными требованиями к прогностическим критериям являются их небольшое количество, достоверность и общедоступность.

Цель настоящей работы – улучшить прогнозирование осложнений ожоговой травмы. Были поставлены задачи на основе анализа клиничко-лабораторных показателей, которые обычно используются в условиях рядовых больниц, выявить наиболее часто встречающиеся из них в случае возникновения осложнений гнойно-инфекционного и токсического характера, а также определить прогностическую значимость выделенных клинических признаков.

Основу исследования составили 204 больных, находившихся на лечении в Приморском краевом ожоговом отделении КБ ГУ ДВОИЦ МЗ РФ в 1995–2002 гг. Для определения клинических признаков, значимых при прогнозировании осложнений, проведен ретроспективный анализ историй болезни 156 пострадавших с термической травмой. Пациенты были разделены на 3 группы соответственно индексу тяжести поражения (ИТП). 1-ю группу составили 114 больных с ИТП до 30, 2-ю – 34 человека с ИТП от 30 до 60, 3-ю – 8 пострадавших с ИТП свыше 60.

Проведено изучение 18 клиничко-лабораторных показателей в первые 3 суток с момента получения термической травмы. Для оценки метаболического статуса, выраженности интоксикационного синдрома и состояния дезинтоксикационных систем у 58 ожоговых больных изучали общую токсичность крови по парамедианному тесту, лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ). Проводили клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Cobas Micros. Определяли содержание в крови средних молекул (СМ) при длине волны 238, 254 и 280 нм на СФ-26, малонового диальдегида (МДА) и уровень мочевины мочи. Исследовали сыворотку крови на содержание общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, активность аминотрансфераз на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Mira. Вычисляли содержание фибриногена весовым методом, рассчитывали протромбиновый индекс.

При ретроспективном изучении историй болезни найдено, что осложнения возникли у 34,6% больных. Причем вероятность их развития была одинаковой для пациентов 1-й и 2-й групп и составила соответственно 30,7 и 32,4% соответственно. В 3-й группе при ИТП свыше 60 осложнения развились у всех пациентов, два и более осложнений зарегистрированы у 86,4% пострадавших. Это в первую очередь связано с тяжестью термической травмы, а также наличием ожоговой раны как входных ворот для гнойной инфекции, что отрицательно влияло на функцию всех жизненно важных органов и систем (табл. 1).

Таблица 1

Частота осложнений у 156 больных с термической травмой

Осложнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего	
				абс.	%
Токсический гепатит	7	3	4	14	26,9
Пневмония, бронхит	3	3	3	12	23,1
Пиелонефрит	16	8	4	28	51,9
Раневые осложнения	16	7	3	26	48,1
Два и более	12	8	7	27	50,0
Прочие	1	1	1	3	5,6

Возникшие осложнения ожоговой травмы утяжеляют состояние больных, ухудшают прогноз. Для определения вероятности их развития нами проведено исследование 18 клинико-лабораторных признаков в первые 3 суток с момента получения ожога. Важным считали изучение частоты клинико-лабораторных симптомов, определение их прогностической значимости соответственно нозологическим формам развившихся осложнений (табл. 2)

Таблица 2

Анализ клинико-лабораторных признаков при осложнениях ожоговой травмы

Симптом	Осложнения ожоговой травмы, %					
	пневмония	токсический гепатит	пиелонефрит	нагноение ран	два и более	всего
Тахикардия	100,0	42,8	92,6	90,9	91,7	85,7
Тахипноэ	72,0	57,1	71,2	81,3	70,6	64,7
Гипертермия	60,0	42,8	88,9	81,8	70,6	75,5
Лейкоцитоз	100,0	92,8	79,3	82,6	82,6	88,1
Сегментоядерный сдвиг	32,1	42,9	78,6	52,1	54,3	73,4
Лимфопения	63,4	85,7	68,9	73,9	83,3	62,4
Анемия	21,3	11,4	17,2	13,9	20,8	12,5
Гемоконцентрация	18,7	21,4	19,4	17,8	16,6	35,4
Гипопротеинемия	84,5	78,6	82,6	87,5	95,5	85,3
Гипоальбуминемия	100,0	57,1	78,2	76,4	90,9	72,2
Гипербилирубинемия	23,1	71,4	47,8	16,6	54,5	38,4
Ускорение СОЭ	43,8	35,7	72,4	49,6	79,2	51,6
Гиперфибриногенемия	79,3	57,1	52,4	93,3	85,3	82,8
Снижение протромбинового индекса	12,9	57,4	61,9	59,6	60,3	51,8
Повышение мочевины	19,5	21,4	13,1	18,8	22,7	15,7
Повышение уровня АлАТ	31,6	78,6	35,9	46,7	55,4	36,2
Повышение уровня АсАТ	61,2	85,7	62,7	81,7	73,4	52,7
Гипергликемия	58,4	64,2	47,8	43,7	40,9	43,2

На основе полученных данных были выделены 8 симптомов, которые наиболее часто регистрировались при возникновении осложнений. Они и были приняты в качестве прогностических признаков. (табл. 3).

Таблица 3

Прогностические критерии осложнений ожоговой травмы

Критерий	Частота выявления, %
Тахикардия	85,7
Гипертермия	75,5
Лейкоцитоз	88,0
Сегментоядерный сдвиг	73,4
Лимфопения	62,0
Гипопротеинемия	85,0
Гипоальбуминемия	72,2
Гиперфибриногенемия	82,8

При изучении значимости прогностических критериев найдено, что при регистрации у пострадавшего одновременно до четырех симптомов, вероятность осложнений составляла 3,6%, четырех-пяти – 23,4%. При обнаружении шести и более прогностических показателей вероятность возникновения осложнений достигала 87,5-100%.

Для оценки клинической значимости выделенных признаков у 58 ожоговых больных с ИТП 30-60 изучали выраженность синдрома интоксикации и катаболических процессов в первые 3 суток после травмы. Эти пациенты (3-я группа) были разделены на 2 подгруппы. В 1-ю вошли 24 человека, у которых было выявлено до пяти прогностических признаков. В последующем у 9 из них (37,5%) развились осложнения. 2-ю подгруппу составили 34 больных с шестью и более прогностическими признаками – осложнения зарегистрированы в 29 наблюдениях (85,3%). При изучении синдрома интоксикации найдено, что у пациентов второй подгруппы на 3 сутки после травмы его лабораторные признаки были более выраженными, чем в первой подгруппе (табл. 4).

У пациентов с высокими риском развития осложнений интенсивность катаболических процессов на третьи сутки после травмы также была достоверно более выражена, чем у пострадавших первой подгруппы (табл. 5).

Таблица 4

Выраженность интоксикации у больных с тяжелой ожоговой травмой

Параметр	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Парамедианный тест, мин.	14,9±0,47	12,1±0,94
ЛИИ, ед.	1,49±0,03	1,68±0,022
СМ (λ=280 нм), ед.	0,253±0,144	0,284±0,019
СМ (λ=254 нм), ед.	0,349±0,009	0,396±0,012
СМ (λ=238 нм), ед.	0,624±0,009	0,915±0,046
МДА, мкмоль/л	16,70±2,60	21,14±3,47

Примечание. Разница между подгруппами статистически достоверна (p<0,05).

Таблица 5  
Показатели катаболического синдрома у больных с тяжелой ожоговой травмой

Параметр	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Общий белок, г/л	56,1±2,9	52,3±2,8
Альбумин, г/л	58,5±2,1	24,7±1,9
Альбумины/ глобулины	1,03±0,03	0,91±0,02
Протромбиновый индекс, %	80,6±3,1	78,1±4,7
Мочевина мочи, ммоль/кг/сут	3,21±0,01	3,64±0,01
Холестерин, мкмоль/л	2,88±0,19	2,71±0,14

Примечание. Разница между подгруппами статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, развитие гнойно-септических осложнений находится в прямой зависимости от тяжести синдрома системной воспалительной реакции и связанных с ним нарушениями метаболических процессов, дезорганизацией функций основных органов и систем, тяжестью интоксикации. Наиболее значимыми прогностическими клинико-лабораторными критериями развития гнойно-септических осложнений у ожоговых больных являются тахикардия, гипертермия, лейкоцитоз, сегментоядерный сдвиг, лимфопения, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия. Выявление шести и более прогностических критериев свидетельствует о высоком риске возникновения осложнений у ожоговых больных.

#### Литература

1. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение. — Дисс... докт. мед. наук. — М., 1993.
2. Атясов Н.И., Матчин Е.Н. Восстановление кожного покрова тяжелообожженных сетчатыми трансплантатами. — Саратов: Изд-во Саратовского университета, Саранский филиал, 1989.
3. Вагина И.Р., Бугров С.Н. // Акт. пробл. термической

травмы: Мат. международной конф. — СПб., 2002. — С.40-41.

4. Вихриев Б.С., Бурмистров В.М. Ожоги: Руководство для врачей. — Л.: Медицина, 1986.
5. Гринева М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. — СПб.-М., 2001.
6. Малахова М.Я., Козулин Д.А. // Акт. пробл. термической травмы: Мат. международной конф. — СПб., 2002. — С.186-188.
7. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2000.
8. Фисталь Э.Я., Самойленко Г.Е. // Акт. пробл. термической травмы: Мат. международной конф. — СПб., 2002. — С. 222-224.
9. Barrow R.E. // Burns. — 2000. — Vol. 26. — P. 341-346.
10. Demling R.H., LaLond Ch. Burn Trauma. — New York, 1989.
11. Deitch E.A. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, No. 18. — P. 249-253.
12. Hunt T.K. // J. Trauma. — 1979. — Vol. 19, No. 11. — P. 890-893.
13. Moore F.D. // Burn. — 2000. — Vol. 25. — P. 733-737.
14. Rose F. // Infect. Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 897-905.

Поступила в редакцию 17.07.03.

#### FORECASTING OF SUPPURATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS AT PATIENTS WITH THERMAL INJURY

T.N. Obydennikova, V.V. Usov, A.N. Gorsheev, S.M. Terekhov, S.V. Yakushin

Vladivostok State Medical University, Far-Eastern District Medical Center of the Ministry of Public Health of the Russian Federation (Vladivostok)

Summary — While studying 18 clinical laboratory indexes of 154 burnt patients, the authors revealed that among the cases of burning injury complications developed the most often during the first three days were tachycardia (85.7%), hyperthermia (75.5%), leukocytosis (88%), segmentonuclear shift (73.4%), lymphopenia (62%), hypoproteinemia (85%), hypoalbuminemia (72.2%), and increase in fibrinogen level (82.8%). The aforementioned symptoms were considered to be as prognostic criteria. Provided that six or more symptoms were detected, the probability of complications that were likely to occur amounted to 87,5-100%.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 68-70.

УДК 616.248+616.233-002]-085.37

Г.И. Суханова, М.А. Глушко, М.Ф. Киняйкин

### КОРРЕКЦИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ТИПРОСТИМОМ-СТ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: адаптация, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, тинпростим.

Лечение соматических больных, как правило, предполагает базисную патогенетическую и по возможности этиологическую терапию, направленную на купиро-

вание основных синдромов болезни. При этом перед врачом стоит задача определения наиболее рациональной, всеобъемлющей терапии, исключая полипрогмазию. Но в лечении каждого заболевания имеется ряд медикаментозных и немедикаментозных методов, которые способствуют более быстрому выходу больных из обострения. Так, пациентам с бронхообструктивным синдромом — бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — часто назначаются препараты, нормализующие гемостаз и способствующие улучшению иммунитета, а также массаж, магнитно-лазерное лечение, разгрузочная диета, игло-рефлексотерапия и др. При этом определить эффективность основных и дополнительных методов лечения весьма затруднительно. Для контроля применяется исследование функций ряда систем организма, регулирующих гомеостаз, таких как нейрогуморальная,

иммунная, гемостаза, перекисного окисления липидов, антиоксидантная и др. Их проведение затруднительно и требует длительного времени.

Под нашим наблюдением находилось 35 больных БА и 25 ХОБЛ, части из которых кроме базисной терапии обструктивного синдрома назначался тинростим-СТ – препарат из оптических ганглиев промышленного кальмара *Berriteuthis magister* [1, 12]. Ранее были отмечены его достаточно высокая эффективность как иммунокорректора, а также положительные гемореологические свойства у больных пневмонией и хроническим бронхитом [1, 8].

Первой особенностью настоящего исследования являлось изучение эффективности тинростимома-СТ при БА и ХОБЛ в период стационарного лечения. Вторых, для оценки защитных сил и приспособительных реакций организма применялось не только многосистемное обследование, но и оценка состояния адаптации по программе «АнтиСтресс» [3, 4]. Ростовские ученые Л.Х. Гаркави, М.А. Уколова и Е.Б. Квакина, изучая состояние основных регулирующих систем организма, смогли выделить кроме реакции стресса, открытой Г. Селье [9, 14], целую тетраду адаптационных реакций: реакцию тренировки, реакции спокойной и повышенной активации, а также реакцию переактивации. Эти реакции сложились в процессе эволюции для ответа на разные по природе, но малые по силе раздражители. Каждая из данных реакций существует на разных уровнях реактивности: высоком, среднем, низком и очень низком [3]. Результаты клинко-морфологических изменений были интерполированы на клинический анализ крови. Последний стал интегральным показателем как характеристики адаптационных реакций, так и уровней реактивности организма. Данные показатели определяются программой «АнтиСтресс», после введения параметров лейкоцитарной формулы крови пациента. Метод прост, краток (2-3 минуты), общедоступен, дешев и высокоинформативен. Определение каждой адаптационной реакции основано на подсчете количества лимфоцитов: реакция тренировки – 20-27%, реакция спокойной активации – 28-33,5%, реакция повышенной активации – 34-40%, реакция переактивации – более 45% и реакция стресса – менее 20%. Уровни реактивности определяются по изменению процентного содержания других форменных элементов лейкоцитарной формулы периферической крови (эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и общего числа лейкоцитов) [3]. В дальнейшем, на основании изменений лейкоцитарной формулы периферической крови авторы составили таблицу соответствия состояний адаптации у практически здоровых лиц, при этом учитывалась не только количественная разница элементов периферической крови, но и представленная программой «АнтиСтресс» их оценка в баллах с общей характеристикой состояния адаптации (здоровые, донозологические, предболезнь и болезнь) [3, 6]. Как видно из табл. 1, при одинаковом количестве лимфоцитов в первой графе на каждом уровне реактивности оценка в баллах раз-

Таблица 1

Показатели адаптационных реакций и уровней реактивности по программе «Антистресс»

Содержание лимфоцитов, %	Баллы	Адаптационные реакции	Уровни реактивности	Состояние адаптации
20-27 28-33,5 34-40	1280-1920 2080-3520 1840-4920	РТ РСА РПА	А А А и В	Хорошее
20-27 28-33,5 34-40	640-960 1040-1760 920-1240	РТ РСА РПА	В В С	Удовл.
<20 >40 20-27 28-33,5 34-40	320-640 480 320-860 350-880 600	РС РП РТ РСА РПА	А и В В С С и D С и D	Неудовл. – сниженное
<20 >40 20-27	10-200 140-360 240	РС РП РТ	С и D С и D D	Неудовл. – значительно сниженное

Примечание. РТ – реакция тренировки, РСА – реакция спокойной активации, РПА – реакция повышенной активации, РП – реакция периактивации, РС – реакция стресса. А, В, С, D – высокий, средний, низкий и очень низкий уровни реактивности.

лична. Так, если при высоком уровне реактивности она достигает максимально высоких значений для каждой реакции, то при наихудшем – очень низком уровне реактивности – она минимальна.

Контрольную группу составили 30 здоровых некурящих лиц (15 мужчин и 15 женщин), средний возраст – 21,0±0,2 года. Все больные были разделены на две равнозначные группы по клиническому течению заболевания и изменению исходных показателей системы адаптации. 1-ю группу составили 25 больных БА и ХОБЛ (15 и 10 человек соответственно) в фазе обострения; средний возраст – 51,8±1,1 года. Больным этой группы назначали тинростим-СТ по 1,5 мг двукратно в течение 10 дней. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 35 больных: из них 20 – с БА и 15 – с ХОБЛ в фазе обострения, соответствующего пола (средний возраст – 49±1,8 лет), получавших аналогичную терапию без включения тинростима-СТ.

Обследование больных проводилось до и после лечения в пульмонологическом центре Краевой клинической больницы № 1 (г. Владивосток). Диагноз был установлен в соответствии с Международным консенсусом по диагностике и лечению хронических обструктивных заболеваний легких [5, 7, 10, 11, 13]. Среди больных БА в 61,3% наблюдений установлена средняя степень тяжести и в 38,7% – тяжелая, среди больных ХОБЛ средняя стадия диагностирована в 48,3% и тяжелая – в 51,7% наблюдений. Оценка функции внешнего дыхания проводилась на спирометризаторе Spirosift-500, (Fucuda, Япония). Для определения потокового объема скорости выдоха использовали пикфлоуметр «Феррарис» (Англия).

Забор крови больных проводился в ранние утренние часы, натощак, при поступлении больных в стационар и перед выпиской (через 10-12 дней). Подсчет форменных элементов лейкоцитарной формулы производился на 200 клеток. В компьютер вводились данные анализа крови, пол и возраст пациентов, затем в течение 1-2 минут по программе «АнтиСтресс» получали ответ, где был указан уровень реактивности и характер адаптационной реакции.

Как свидетельствуют результаты обследования до лечения тинростимом-СТ, исходные показатели состояния адаптации были значительно хуже соответствующих значений у здоровых людей, и практически совпадали в обеих группах. Так, процент больных с неудовлетворительным (сниженным и значительно сниженным) состоянием адаптации статистически достоверно превышал показатели группы контроля. Напротив, лучшие показатели, характеризующие стабильное, хорошее состояние адаптации встречались в наименьшем проценте случаев, в обеих группах (табл. 2).

Через 10-12 дней после стационарного лечения и купирования обострения, улучшение показателей отмечалось в обеих группах, но с достоверно выраженным превосходством среди лиц, получавших тинростим-СТ. Число больных с хорошим и удовлетворительным состояниями адаптации достоверно превысило показатели 2-й группы за счет уменьшения числа больных с неудовлетворительным, сниженным (и особенно значительно сниженным) состояниями.

Во 2-й группе после лечения лишь один показатель — удовлетворительное состояние адаптации — не имел достоверных различий с контролем. Число же больных с неудовлетворительным состоянием адаптации уменьшилось лишь на 12%, что достоверно отличалось от контроля.

Таким образом, добавление к комплексной терапии больных БА и ХОБЛ иммунокорректора «Тинростим-СТ» достоверно улучшило резистентность организма на фоне купирования обострения заболеваний уже на этапе стационарного лечения. Также было отмечено, что во 2-й группе после лечения, несмотря на купирование обострения, показатели состояния адаптации у трети больных даже ухудшились, в то время как в 1-й группе такие изменения были зарегистрированы лишь в 2 наблюдениях. Ухудшение адаптационных реакций не зависело от течения основного заболевания и было, вероятно, обусловлено чрезвычайным для больных стрессорным влиянием массивной терапии. Известно, что любой раздражитель может вызывать реакции как в сторону улучшения, но, будучи чрезвычайным, может и значительно ухудшить состояние резистентности организма [2, 3, 4, 6]. В наших наблюдениях таким стрессором явилось назначение дополнительной разгрузочной диеты (3 больных) или комплексная терапия, включавшая

**Таблица 2**  
Динамика состояния адаптации у больных БА и ХОБЛ на фоне приема тинростима-СТ

Состояние адаптации	Количество наблюдений, %				Контроль
	1-я группа		2-я группа		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Хорошее	6,7±4,6 <sup>1</sup>	23,3±7,8	10,0±4,2 <sup>1</sup>	12,0±4,6 <sup>1</sup>	40,0±9,1
Удовл.	16,7±6,9 <sup>1</sup>	50,0±9,3 <sup>2,3</sup>	16,0±5,2 <sup>1</sup>	26,0±6,2	46,7±9,3
Неудовл. — сниженное	33,3±8,8 <sup>1</sup>	23,3±7,8	44,0±7,0 <sup>1</sup>	44,0±7,0 <sup>1</sup>	13,3±6,3
Неудовл. — значительно сниженное	43,3±9,2	3,4±3,4 <sup>2,3</sup>	30,0±6,5	18,0±5,4	—

<sup>1</sup> — значения достоверны по сравнению с контролем,

<sup>2</sup> — значения достоверны по сравнению с исходными (до лечения),

<sup>3</sup> — значения достоверны по сравнению со 2-й группой после лечения.

одновременно магнитно-лазерное лечение, массаж, иглорефлексотерапию, электростимуляцию диафрагмы и др.

#### Выводы

1. Исследование адаптационных реакций после лечения позволит более правильно оценить общее состояние здоровья пациента и дать обоснованные рекомендации на постстационарный период.
2. Больным с обострением БА и ХОБЛ необходимо определять состояние показателей адаптации до лечения и учитывать полученные результаты при назначении комплексной терапии.
3. Иммунокорректор «Тинростим-СТ» способствует быстрому восстановлению и повышению качества адаптационно-приспособительных реакций и таким образом улучшает здоровье пациента, начиная с периода стационарного лечения.

#### Литература

1. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Сергиенко А.К. и др.// *Антибиотики и химиотерапия*. — 1991. — № 7. — С. 35-37.
2. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Трофимов В.И.// *Новые СПб. врачебные ведомости*. — 2002. — № 2 — С. 49-53.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Г., Кузьменко Т.С. *Антистрессорные реакции и активационная терапия*. — М.: Имедис, 1998.
4. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Г.// *Открытия в СССР*. — 1975. — № 3. — С.56-61.
5. Елисеев О.М.// *Тер. архив*. — 1997. — № 3. — С. 85-87.
6. Маркина Л.Д. *Гармонизация функционального состояния организма методом активационной профилактики и терапии*. — Владивосток, 2000.
7. Ноников В.И.// *Врач*. — 2002. — № 3. — С. 3-33.
8. Петраковская В.А. *Оценка диагностической значимости метода компьютерной дермографии и эффективности применения тинростима-СТ у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис... канд. мед. наук*. — Владивосток, 2003.

9. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медицина, 1960.
10. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа. — М., 1999.
11. Шмелев Е. И. // *Consilium Medicum*. — 2002. — №9. — С. 492-497.
12. Эпштейн Л.М., Боровская Г.А., Левачев М.М. и др. // *Вопр. питания*. — 1997. — №1. — С. 10-13.
13. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1995. — Vol. 152. — P. s77-s120.
14. Selye H. // *American scientist*. — 1973. — Vol. 62. — P. 642-649.

Поступила в редакцию 27.05.03

#### CORRECTION OF ADAPTIVE RESPONSES BY MEANS OF TINROSTIM-ST AT PATIENTS WITH BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME

G.I. Sukhanova, M.A. Glushko, M.F. Kinyaikin  
Vladivostok State Medical University

*Summary* — Based upon the data of 55 follow-ups of patients suffering from bronchial asthma and chronic obstructive lungs disease along with the examination of adaptation according to the program «AntiStress», the authors analyze the efficiency of the medication Tinrostim-ST composed of the ganglions of oceanic squid. Using this immunocorrector promotes fast recovery and improvement of adaptive responses, as well as amelioration of a patient's health. The authors emphasize the necessity to control the adaptation indexes while treating this group of patients.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No. 4, p. 70-73.

УДК 618.11-006.6-076-091(470.34)

Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев, Е.С. Головина,  
Е.Н. Федорова

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ В ВОЛГОВЯТСКОМ РЕГИОНЕ

Кировская государственная медицинская академия

*Ключевые слова:* рак яичников, морфология, выживаемость, особенности диагностики.

Опухоли яичников относятся к одному из наиболее сложных разделов современной онкоморфологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных новообразований этой локализации [10, 13]. В настоящее время отечественные и зарубежные исследователи отмечают тенденцию выхода заболеваемости раком яичников на 1-е место среди опухолей женских половых органов [2, 4, 5]. В литературе в качестве причин увеличения заболеваемости рассматриваются широкое применение оральных контрацептивов, сокращение числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», применение стимулирующих овуляцию препаратов в лечении бесплодия и эстрогенов в лечении климактерических расстройств, а также увеличение животных белков в рационе питания [9]. Многие авторы утверждают, что высокая смертность при злокачественных опухолях яичников связана с поздней диагностикой и развитием рецидивов [1, 3, 6, 12, 15].

Основным методом лечения рака яичников является хирургический в объеме экстирпации или ампутации матки с придатками и удалением большого сальника. Однако В.Г. Черенков и др. отмечали, что более чем в 40% случаев здесь имелся неадекватный выбор тактики лечения и объема операции [11].

Целью настоящего исследования является оценка выживаемости больных раком яичников в Волго-Вятском регионе с учетом гистологического строения опухоли, степени ее дифференцировки и стадии опухолевого процесса.

Для исследования использовали операционно-биопсийный материал 300 больных в возрасте от 24 до 72 лет со злокачественными эпителиальными опухолями яичников, первично леченных в Кировском областном клиническом онкологическом диспансере и в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Чебоксары) с 1987 по 2002 г. Изучались амбулаторные карты, операционные журналы, истории болезни и сведения об отдаленных результатах лечения. Гистологическая форма неоплазм определялась в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей яичников № 9 (Женева, 1977) [8]. Лечение всех 300 пациенток было идентичным и заключалось в сочетании операции и химиотерапии с несколькими курсами гормонотерапии.

Пик заболеваемости установлен у женщин на 6-м и 7-м десятилетиях жизни. При популяционной оценке среднего возраста заболевших отмечена тенденция к некоторому «омоложению» онкопатологии яичников. Так, в 1997 г. средний возраст заболевших составил  $61,9 \pm 12,6$  лет; а в 2001 г. —  $56,9 \pm 13,8$  лет (рис. 1). А.Ф. Урманчеева и др. также указывали на рост по возрастной заболеваемости в группе более молодых женщин [9].

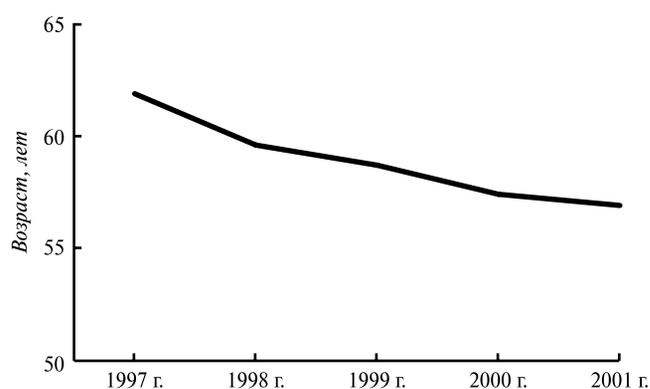


Рис. 1. Средний возраст больных раком яичников.

При анализе стадий развития опухоли, на которых было диагностировано заболевание, получены следующие результаты: I стадия выявлена у 12,2%, II стадия – у 10,5%; III стадия – у 42,1%, IV стадия – у 32,3% больных. Неустановленной осталась стадия развития опухоли в 2,9% наблюдений.

Эти результаты согласуются со сведениями В.М. Мерабишвили и др., которые отмечали, что при диагностике рака яичников устанавливалась преимущественно III и IV стадии опухолевого процесса [5].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что 5-летняя выживаемость больных всех клинических стадий развития рака яичников в Волго-Вятском регионе ниже среднестатистической (табл. 1). Так, В.С. Свинцицкий и др. приводили более высокие показатели пятилетней выживаемости при данной онкопатологии: I стадия – 66,9%; II стадия – 40,3%; III стадия – 29,1%; IV стадия – 14,7% [7, 14].

Злокачественные новообразования по гистологическим типам распределились следующим образом: серозная аденокарцинома – 50%; муцинозная аденокарцинома – 36,4%; эндометриоидная аденокарцинома – 4,6%; светлоклеточная аденокарцинома – 9,0%. При сопоставлении с результатами исследований И.Д. Нечаевой, в противоположность нашим результатам, констатировано преобладание муцинозных и светлоклеточных опухолей при относительном снижении числа серозных раков [6].

Важно отметить, что серозные аденокарциномы диагностировались в 36,3% случаев на I стадии, в 18,2% – на II стадии, в 27,3% – на III стадии и в 9,2% – на IV стадии опухолевого процесса. В то же время муцинозные аденокарциномы преимущественно диагностировались на I стадии (в 62,5% случаев), на II и III стадии приходилось 12,5 и 25 случаев соответственно. Светлоклеточные опухоли на начальных стадиях практически не выявлялись и обнаруживались в 56% наблюдений на III и в 44% наблюдений на IV стадии. В доступной литературе имеются немногочисленные противоречивые указания на связь между клинической стадией рака яичника, его гистологическим типом и степенью дифференцировки.

Анализируя зависимость продолжительности жизни больных от гистологического типа опухоли и степени ее дифференцировки, мы получили данные одно-, трех- и пятилетней выживаемости (табл. 2).

**Таблица 1**  
Выживаемость больных раком яичников в зависимости от стадии опухолевого роста

Стадия опухоли	Выживаемость, %		
	12 мес.	36 мес.	60 мес.
I	95,4	68,0	41,0
II	88,6	66,7	39,4
III	57,9	34,2	12,0
IV	3,0±2,3 мес.		

**Таблица 2**

Выживаемость больных, леченных по поводу рака яичников, в зависимости от гистологической структуры опухоли

Характеристика аденокарцином	Выживаемость, %		
	12 мес.	36 мес.	60 мес.
<b>Гистотип:</b>			
серозная	87,5	62,5	32,6
муцинозная	92,5	62,5	34,5
эндометриоидная	50,0	36,9	25,8
мезонефроидная	33,0	13,6	8,3
<b>Степень дифференцировки:</b>			
низкая	42,8	28,6	12,6
умеренная	62,5	44,5	37,5
высокая	99,0	80,4	65,2

Таким образом, наибольшая продолжительность жизни наблюдалась у больных с муцинозным типом опухоли, а наименее благоприятными оказались мезонефроидные (светлоклеточные) аденокарциномы. В то же время выживаемость пациенток зависела от степени дифференцировки опухоли.

Низкая пятилетняя выживаемость женщин, страдающих раком яичников, в Волго-Вятском регионе относительно средней пятилетней выживаемости в России, на наш взгляд, объясняется следующими факторами: 1) омоложение контингента больных, страдающих раком яичников, 2) в 3 раза более высокая частота мезонефроидного рака в регионе, чем в среднем по России (9% против 3%), 3) поздняя диагностика опухолей: частота диагностики на III и IV стадиях на 3% больше, чем по России.

Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что на сегодняшний день лечение больных раком яичников необходимо проводить с оценкой стадии болезни, гистологической структуры опухоли и степени ее дифференцировки.

#### Литература

1. Жордания К.И. // *Consilium Medicum*. – 2002. – № 2. – С. 28-34.
2. Злокачественные новообразования в России в 1998 г. // Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник. – М., 1999.
3. Карсладзе А.И. // *Практическая онкология*. – 2000. – № 4. – С. 14-18.
4. Колосов А.Е. *Опухоли яичников и прогноз для больных: Руководство для врачей*. – Киров, 1996.
5. Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф., Протасов Д.А. и др. // *Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф.* – СПб., 2001. – С. 74.
6. Нечаева И.Д. *Опухоли яичников*. – Л.: Медицина, 1966.
7. Свинцицкий В.С., Воробьева Л.И., Лигирда Н.Ф., Прокурня Л.А. // *Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф.* – СПб., 2001. – С. 75.
8. Серов С.Ф., Скалли Р.Е., Собин Л.Г. *Гистологическая классификация опухолей яичников*. – М.: Медицина, 1977.

9. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е.// *Практическая онкология*. — 2000. — № 4. — С. 7-13.
10. Чепик О.Ф., Бахидзе Е.В., Гедерим М.Н. и др.// *Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф. — СПб., 2001. — С. 81.*
11. Черенков В.Г., Байдо С.В., Иванченко В.В., Субботина О.Ю.// *Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: Мат. науч.-практ. конф. — СПб., 2001. — С. 112.*
12. Barakat R.R., Federici M.G., Saigo P.E. et al.// *Cancer*. — 2000. — Vol. 89, No. 2. — P. 383-390.
13. *Cancer Incidence in Five Continents// LARC Sci. Publ. Lyon*. — 1997. — Vol. 7. — P. 143.
14. *Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study// LARC Sci. Publ. Lyon*. — 1999. — P. 151.
15. Welsh J.B., Zarrinkar P.P., Sapinoso L.M. et al.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — Vol. 98, No. 3. — P. 1176-1181.

Поступила в редакцию 25.12.02.

#### FEATURES OF CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF OVARIAN CARCINOMA AT PATIENTS IN VOLGO-VIATSKY REGION

E.V. Novichkov, A.A. Votintsev, E.N. Fedorova, E.S. Golovina  
Kirov State Medical Academy

*Summary* — The purpose of the investigation is to assess the survival rate of the patients suffering from ovarian carcinoma in Volgo-Viatsky region, allowing for the histological structure of the tumor, the grade of its differentiation and the stage of the process. According to the data, the five-year survival rate of the patients with all clinical stages of the tumors is lower than the average statistical one that results, in authors' opinion, from later diagnostics.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 73-75.*

УДК 616.342-009.2-039.5:616.366-003.7-089

И.А. Сарванов

### НЕКОТОРЫЕ ФОРМЫ ДИСКИНЕЗИИ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ КАК ПРИЧИНА ЖЕЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,  
Приморская краевая клиническая больница № 1  
(г. Владивосток)

*Ключевые слова:* дискинезия, двенадцатиперстная кишка, желчно-каменная болезнь, спайки брюшины.

Основными причинами желчной гипертензии являются стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, стеноз большого дуоденального сосочка (БДС), неудаленные камни желчных путей, атония БДС и общего желчного протока, кисты и опухоли желчных протоков, хронический панкреатит. Значимость и роль перечисленных состояний общеизвестна и вполне очевидна. Между тем хирурги при определении тактики и методов лечения заболеваний внепеченочных желчных путей не всегда достаточно оценивают функциональное состояние 12-перстной кишки (ДПК) и БДС.

Повышение давления в ДПК существенно ухудшает кинетику желчи. В норме давление здесь составляет около 80 мм в. ст., а в холедохе — 100-160 мм. в. ст. [1, 2]. Изменение этого градиента приводит к билиарно-дуоденальному рефлюксу и инфицированию желчных путей. Я.Д. Витебский (1976) рассматривал дуоденостаз как первопричину холестаза и отводил ему основную роль в развитии желчно-каменной болезни [2]. Прогрессирующее нарушение дуоденальной моторики неизбежно приводит к недостаточности БДС со всеми вытекающими последствиями [4]. Дискинезия ДПК является полиэтиологическим синдромом, причины и патогенез которого до сих пор не выяснены полностью. Частота

ее по различным источникам является весьма вариабельной — от 0,45 до 5,7% [6]. Другие авторы приводят статистические данные, указывающие на дуоденостаз как первопричину постхолецистэктомического синдрома в 1,5-8% случаев [2].

В доступной литературе не нашлось работ, где была бы отражена взаимосвязь дискинезии ДПК и послеоперационных спаек в брюшной полости. Между тем хроническая спаечная непроходимость у больных, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, развивается в 2-6% случаев [3, 7, 9]. Рауг (1914) после 3000 релапаротомий наблюдал различные осложнения на почве спайкообразования у 18% больных [9].

Чаще всего встречается обтурационно-странгуляционная спаечная кишечная непроходимость, иначе говоря, — межкишечные спайки, формирующие «двустволки» [7, 8, 9]. Причем в 50-60% случаев к спаечной кишечной непроходимости (в том числе и к хронической) приводит «банальная» аппендэктомия [3, 7, 10].

Сращения, возникающие после ранее перенесенных операций на органах брюшной полости, играют существенную роль в развитии дискинезии ДПК. Так, в нашей клинике при обследовании 47 больных, перенесших ранее лапаротомию по поводу заболеваний, не связанных с ДПК и желчными путями, и не имевших явных признаков хронической спаечной непроходимости, в 17 случаях были отмечены клинические признаки нарушения функции ДПК: чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, тошнота, изжога, горечь во рту. В результате рентгенологического исследования очевидные симптомы дискинезии ДПК констатированы в 9 наблюдениях: у 4 пациентов обнаружена антиперистальтика с дуоденально-гастральным рефлюксом, у 3 — задержка пассажа бариевого «комка» более 40 сек., у 2 — сочетание этих двух признаков дуоденостаза. (Такие рентгенологические симптомы, как «гипо-», «гиперперистальтика», «раздраженная кишка», являющиеся во многом субъективными или функционально-пребывающими, не учитывались.) При фиброгастродуоденоскопии

(ФГДС) в 9 случаях выявлен билиарно-гастральный рефлюкс и явления гастродуоденита (в 8 из них обнаружены и рентгенологические признаки хронической дуоденальной непроходимости). У 24 пациентов диагностирован эрозивный или геморрагический гастродуоденит, который сам по себе не является безусловным симптомом дискинезии ДПК и требует более углубленного обследования.

Из 10 больных с инструментально диагностированными признаками дискинезии оперировано шестеро. Каких-либо видимых изменений ДПК и дуодено-еюнального перехода зарегистрировано не было, но во всех случаях обнаружены тонкокишечные спайки с деформацией кишки в форме «двустволки». Четверо оперированы по поводу желчно-каменной болезни и ее осложнений. В трех случаях обнаружены пигментные (черные и коричневые) камни. Известно, что желчно-каменная болезнь среди лиц европеоидной расы характеризуется преимущественно (не менее 75% случаев) холестериновыми конкрементами [13, 15]. Образование пигментных камней связано со стазом желчи и ее инфицированием, что приводит к разложению билирубина диглюкуронида β-глюкуронидазой бактерий, а затем — к осаждению нерастворимого неконъюгированного билирубина [5, 14, 15]. Таким образом, в качестве основной причины камнеобразования у этих больных можно принять дуоденостаз, вызванный спайками брюшной полости.

Для изучения роли спаек в возникновении дискинезии ДПК и камнеобразования обследованы 154 человека, оперированных по поводу клинически неосложненной желчно-каменной болезни. 96 из них (1-я группа) ранее не подвергались лапаротомии, а 58 (2-я группа) были оперированы на органах брюшной полости. Всем выполнена ФГДС. Описанные выше признаки дискинезии ДПК выявлены в обеих группах — в 11 (11,5%) и 13 (22,4%) случаях соответственно. Во время оперативного вмешательства у всех больных 2-й группы найдены и ликвидированы спайки между петлями тонкой кишки. Конечно, эндоскопические находки могли быть обусловлены и самой желчно-каменной болезнью, однако у ранее оперированных они встречались почти в 2 раза чаще. Кроме того, пигментные камни у больных 1-й группы обнаружены лишь в 18 (18,8%), а второй — в 19 наблюдениях (32,8%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что послеоперационные спайки брюшной полости, даже при отсутствии клинико-инструментальных данных за хроническую спаечную кишечную непроходимость, в ряде случаев приводят к развитию дискинезии ДПК. Поэтому, если ранее оперированным на брюшной полости пациентам планируется эндоскопическая папиллосфинктеротомия, восстановительная операция на внепеченочных желчных путях или наложение желчно-тонкокишечного анастомоза, в нашей клинике всегда исследуется состояние ДПК. Дискинезия служит основанием для отказа использования этой кишки в перечисленных вмешательствах. При планировании желчно-тонкокишечных анастомо-

зов на фоне дискинезии следует определять моторику тонкой кишки и пассаж бария по ней. Спаечный процесс может приводить к гипертензии в тощей кишке, еюнально-билиарному рефлюксу, что делает вмешательство порочным. В настоящее время при реконструктивных операциях на желчных путях в нашей клинике всегда выполняется энтеролизис.

Дивертикулы ДПК в популяции встречаются не менее чем в 2-3% случаев [2, 11]. При поражениях панкреато-дуоденальной зоны эта патология регистрируется у 10,2% пациентов [12]. Произведена выборка 379 случаев желчно-каменной болезни. Дивертикулы обнаружены в 18 наблюдениях (4,8%). Столь высокая частота этой патологии, по-видимому, объясняется специфичностью контингента больных. В 8 случаях дивертикулы располагались периапулярно, в 6 — параапулярно, в 4 — на свободной стенке ДПК. Во всех наблюдениях имелись эндоскопические и (или) рентгенологические признаки дискинезии этого отдела тонкой кишки. У 16 больных (89% случаев) конкременты были пигментными и, следовательно, имели «застойно-инфекционное» происхождение. Кроме того, в 3 случаях обнаружен изолированный холедохолитиаз.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что несущая дивертикулы кишка является не только функционально несостоятельной, но и обладает выраженными литогенными свойствами. Поэтому при лечении желчно-каменной болезни, развившейся на фоне дискинезии или дивертикулеза ДПК, следует помнить о вероятности рецидива заболевания. Не останавливаясь на этой проблеме подробно, можно сказать, что у лиц молодого возраста нужно стремиться к наложению желчно-тонкокишечных анастомозов с полным пересечением общего желчного протока. Пожилым больным при тяжелых сопутствующих заболеваниях, выраженной желтухе и холангите, как правило, показаны менее травматические вмешательства (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, наружная билиарная декомпрессия, баллонная дилатация БДС и т.п.). В ряде случаев в нашей клинике вторым этапом выполнялось отключение общего желчного протока от ДПК. В качестве иллюстрации можно привести следующее наблюдение.

Больная А., 79 лет, находилась на лечении с дискинезией и дивертикулами ДПК (рис. 1), изолированным холедохолитиазом (рис. 2), стенозом БДС, хроническим рецидивирующим холангитом и механической желтухой. Больна в течение года. В качестве первой помощи выполнена баллонная дилатация БДС до 6 мм с извлечением корзиной Дормиа мелких конкрементов. Через 2 дня произведена дозированная (12 мм) ретроградная папиллосфинктеротомия — более протяженное рассечение таило в себе угрозу кровотечения. Попытки фрагментации и удаления конкремента оказались безуспешными, но был восстановлен нормальный дренаж желчи. Через две недели наступила ремиссия холангита, прошла желтуха. Больная оперирована. Из-за возраста и наличия сопутствующих заболеваний вмешательство ограничилось холедохолитотомией (пигментный камень) и дренированием общего желчного протока, хотя в подобных случаях чаще накладывается холедохоеюноанастомоз с полным пересечением протока. Послеоперационных осложнений не было.

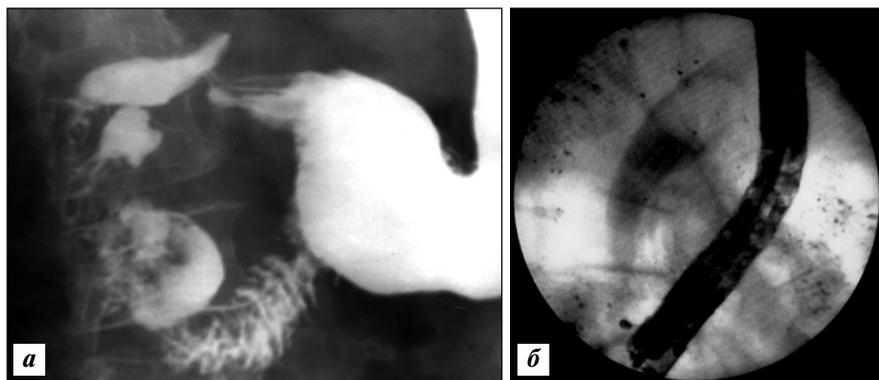


Рис. 1. Наблюдение из практики.  
 а – контрастная рентгенография: большой дуоденальный сосочек, открывающийся в просвет нижнего дивертикула двенадцатиперстной кишки; б – ретроградная панкреатохолангиография: крупный конкремент общего желчного протока, мелкие камни ампулы, стеноз большого дуоденального сосочка.

Подытоживая сказанное, можно сделать следующие выводы: 1) спайки в брюшной полости увеличивает частоту дискинезии ДПК кишки почти в два раза; 2) любое хирургическое вмешательство на желчных путях (в том числе и лапароскопическое) у ранее оперированных на брюшной полости лиц должно сопровождаться разделением спаек тонкой кишки; 3) дивертикулы ДПК всегда сопровождаются ее дискинезией и способствуют билиарному камнеобразованию, что необходимо учитывать при лечении желчно-каменной болезни.

#### Литература

1. Виноградов В.В., Зима П.И., Кочиашвили В.И. Непроходимость желчных путей. – М.: Медицина, 1977.
2. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевание желчных путей после холецистэктомии. – М.: Медицина, 1988.
3. Гирголав С.С.// Труды 20-го съезда российских хирургов. – М., 1929. – С. 247.
4. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. – М.: Медицина, 1995.
5. Коновалова М.А.// Болезни печени и желчевыводящих путей – М.: М-Вести, 2002 – С. 376-378.
6. Нестеренко Ю.А., Буромская Г.А., Климинский И.В. и др.// Хирургия. – 1981. – № 3. – С. 3-11.
7. Норенберг-Чарквиани А.Е. Острая кишечная непроходимость. – М.: Медицина, 1969.
8. Петров И.П., Ерохин И.А. Кишечная непроходимость. – М.: Медицина, 1989.
9. Симонян К.С. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1966.
10. Томащук И.П., Беломар И.Д., Отурин Е.П. Ранняя спаечная непроходимость кишечника. – Киев: Здоровье, 1991.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
12. Эктов П.В., Карцев А.Г., Иванов А.Э. и др.// *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – № 1. – С. 179.
13. Lee S.P., Hayashi A., Kim Y.S.// *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 522-525.
14. Leung J.W.C., Sung J.Y., Costerton J.W.// *J. Clin. Microbiol.* – 1989. – Vol. 27. – P. 914-916.
15. Leuschner U., Guldutuna S., Hellstern A.// *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 9. – P. 85-89.

Поступила в редакцию 28.11.03.

#### CERTAIN FORMS OF DUODENUM DYSKINESIA AS A CAUSE OF BILE HYPERTENSION

I.A. Sarvanov  
 Vladivostok State Medical University, Primorsky Regional Clinical Hospital № 1 (Vladivostok)

*Summary* – The paper describes the effect of commissural process in the abdominal cavity on the development of duodenum dyskinesia. This pathology was found two times more often at patients having been operated earlier in the abdominal cavity. Among the patients suffering from cholelithiasis complicated by dyskinesia the pigment stones were found at 32,8% of cases. When choosing a method of operative intervention in the biliary tracts, it is necessary to allow for potential changes in the duodenum caused by its diverticulums or commissural process of the abdominal cavity.

*Pacific Medical Journal*, 2003, No. 4, p. 75-77.

УДК 616.711-007.55-089-053.2(571.62)

Ю.В. Боляев, Н.Г. Жила

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ

Детская краевая клиническая больница (г. Хабаровск),  
 Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)

*Ключевые слова:* сколиоз, лечение.

Сколиотическая болезнь является наиболее сложной и трудной проблемой современной ортопедии. Пожалуй, ни одно заболевание не доставляет столько

забот и не приносит столько разочарований больному и врачу. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в детской вертебрологии за последние два десятилетия, результаты лечения больных, страдающих сколиотической болезнью, не всегда благоприятны [1, 2]. Это обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о возможностях современной хирургии позвоночника у детей и поздним направлением больных на оперативное лечение.

В ортопедическом отделении Детской краевой клинической больницы г. Хабаровска ежегодно проводится до 30-40 операций на позвоночнике по поводу данной патологии. С 1988 г. проведено 228 операций у 103 детей с прогрессирующими формами сколиоза. С целью прогнозирования развития деформации позвоночника

учитывали наступление пубертатного периода, наличие рентгенологических признаков прогрессирования.

При неблагоприятном прогнозе у 38 детей (36,9%) с деформацией позвоночника 30-50° (по Кобб) хирургическое лечение было направлено на профилактику выраженной деформации и реберного горба. С этой целью интраоперационно проводили максимально возможную коррекцию патологического изгиба позвоночника и имплантировали одно- или двухпластинчатый эндокорректор (эндокорректоры Роднянского-Гупалова, Гайдукова и их современные модификации), который в дальнейшем продолжал оказывать динамическую коррекцию позвоночника и грудной клетки в процессе роста ребенка до 18-22 лет. Швы удаляли на 10-14 сутки после операции. На 21 сутки больной переводился в вертикальное положение и начинал самостоятельно передвигаться, а на 28 сутки выписывался на амбулаторное лечение.

После выписки в течение 3 месяцев назначались домашний охранительный режим и обучение по школьной программе на дому. Затем, после контрольного обследования, ребенку разрешались занятия в школе с ограничением по физической нагрузке. В период до удаления эндокорратора за больным осуществлялось диспансерное наблюдение — осмотры врача-ортопеда 2 раза в год.

Преимуществом данного метода является то, что в процессе операции удается добиться коррекции деформации позвоночника на 50-80% и в дальнейшем снизить темп ее прогрессирования в 5 и более раз на протяжении 5-8 лет. Имплантация таких устройств дает возможность детям продолжать учебный процесс, вести обычный образ жизни и не пользоваться корсетом. После окончания роста пациента эндокорректор удаляется. У всех больных, получивших лечение по данной методике отмечены благоприятные результаты.

При выраженных деформациях позвоночника (более 50°) и наличии сформировавшегося реберного горба у 65 пациентов (63,1%) проводилось лечение с установкой одного или двух имплантатов статического типа (дистрактор Харрингтона и его модификации). После операции в течение 4 недель дети находились на постельном режиме в гипсовой кровати, затем переводились в вертикальное положение. После адаптации к вертикальной нагрузке им накладывали гипсовый корсет, и на 2 месяца дети выписывались домой с дозированной вертикальной нагрузкой. Затем они госпитализировались для контрольного обследования, им изготавливался фиксирующий корсет. В течение 6-12 месяцев больные переводились на обучение по школьной программе на дому, затем, в ряде случаев, разрешались занятия в школе по 2-4 урока в день.

В дальнейшем им производили этапные коррекции остаточной деформации позвоночника на операционном столе каждые 8-12 месяцев на протяже-

нии 3-5 лет. Оперативное лечение завершалось резекцией реберного горба с целью улучшения косметического эффекта.

Такие пациенты в процессе роста переносят 3-5 этапных операций, длительное время находятся на стационарном лечении, пользуются корсетом. Отрицательным моментом в таких случаях является то, что имеющаяся деформация грудной клетки не позволяет в большинстве случаев получить коррекцию позвоночника более 20-30%, и в дальнейшем темп прогрессирования деформации не снижается более чем в 2-3 раза, что в конечном итоге к окончанию роста ребенка приводит к заметному косметическому дефекту. Это побуждает пациентов в дальнейшем обращаться в клинику для проведения моделирующих реконструктивных и миопластических операций на грудной клетке с использованием оригинальных методик [1]. У данных больных хорошие и удовлетворительные результаты хирургического лечения отмечены в 91,4% случаев.

Таким образом, целенаправленная госпитализация больных с прогрессирующим сколиозом (30-50°) для оперативного лечения позволяет осуществить эффективную коррекцию деформации позвоночника уже во время операции, значительно снизить темп ее прогрессирования в процессе роста и получить хороший косметический результат. При этом своевременное направление больных сколиозами на хирургическое лечение зависит в первую очередь от осведомленности врачей-педиатров, травматологов-ортопедов, хирургов и других специалистов о возможностях оперативной коррекции прогрессирующих сколиозов у детей.

#### Литература

1. Жила Н.Г. Хирургическое моделирование правильной формы грудной клетки у детей и подростков при врожденных и приобретенных деформациях. — Хабаровск, 2002.
2. Фищенко В.Я. Корректирующие операции на позвоночнике при тяжелых формах сколиоза у детей и подростков: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1973.

Поступила в редакцию 10.06.03.

#### SCOLIOSIS SURGERY OF CHILDREN

*Yu.V. Bolyaev, N.G. Zhila*

*Children's Regional Clinical Hospital,*

*Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk)*

*Summary* — The paper provides the experience of the surgery of 103 children with progressive scoliosis. While treating progressive spinal column deformity (30-50°Kobb), an intraoperative correction by using one- or two-laminar endocorrectors has been carried out. Provided that the scoliosis was apparent (more 50°), being associated with the developed costal humpback, the disease was treated by means of placing one or two implants of static type. Earlier referral of the patients suffering from scoliosis to specialized surgical hospital, as well as adequate surgical treatment allow achieving the correction of the spinal column deformity and determining a good cosmetic result.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 77-78.*

УДК 616.9-036.22«312»

А.А. Яковлев, В.Б. Туркутюков, С.Л. Колпаков

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: эпидемический процесс, теория, современность.*

Эпидемиология сегодня благодаря трудам как отечественных, так и зарубежных ученых стала одной из наиболее динамично развивающихся наук [1, 3, 8-10]. Как известно, формирование новых отраслей знаний происходит путем дифференциации (т. е. вычленения одного из разделов ранее сложившейся науки) или интеграции. Разделы и направления эпидемиологии, возникшие в основном до XX века и сформировавшиеся к его середине, были продиктованы практической необходимостью борьбы с инфекциями.

В последние годы принципиально новые явления в обществе преобразуют эпидемический процесс не только через три классических звена, но и изменяя биологию возбудителей инфекций, а также формируя новые виды инфекционной и неинфекционной патологии. Все это не могло не реализоваться в принципиально новых направлениях эпидемиологии. Эти направления, которые в настоящее время в определенной степени сформировались или только приобретают четкие очертания, необходимо классифицировать. Так, первую группу (теоретико-прикладные направления) составляют такие разделы эпидемиологии, которые еще требуют развития теоретической базы, их возникновение и эволюция продиктованы как социальными явлениями, так и прогрессом методов исследования.

Во вторую группу можно включить направления, опирающиеся на надежную теоретическую основу и уже сегодня имеющие важное прикладное значение. К новым направлениям, обусловленным особым типом развития эпидемического процесса, относятся эпидемиология хронических инфекций, эпидемиология медленных инфекций, эпидемиология сапронозов и эпидемиология неинфекционных заболеваний.

### Эпидемиология хронических инфекций

Сегодня наблюдается систематическое пополнение количества хронических заболеваний инфекционной природы, ранее считавшихся неинфекционными (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, а также ряд злокачественных новообразований). Известно, что современный период характеризуется значительным ростом заболеваемости туберку-

лезом, хроническими вирусными гепатитами В и С, герпетической инфекцией, микозами и др.

Группа хронических инфекций неоднородна. Она включает вирусные, бактериальные, хламидийные, грибковые, протозойные и другие заболевания антропонозной и зоонозной природы. В эту категорию инфекций входят типичные хронические заболевания (туберкулез, болезнь Лайма, бруцеллез), а также инфекции, которые чаще возникают как острые, но при определенных условиях приобретают хроническое течение (стрептококкозы и др.) или инициируют злокачественные новообразования (вирусные гепатиты В и С).

### Эпидемиология медленных инфекций

Изучение проблемы медленных инфекций пока находится в стадии накопления эмпирических и фундаментальных знаний и их начального теоретического обобщения.

Медленные инфекции отличаются характерными признаками: чрезвычайно продолжительным инкубационным периодом; медленно, но непрерывно прогрессирующим развитием патологии, необычным характером поражения организма и неизбежно смертельным исходом. В.А. Зуев [6] выделил три группы основных категорий болезни: 1) вызываемые вирусами, 2) вызываемые прионами и 3) инфекции неизвестной или предполагаемой этиологии. В двух из них с известной этиологией имеются антропонозные заболевания (подострый склерозирующий панэнцефалит, Куру) и инфекции зоонозной природы (медленная рабическая инфекция, болезнь Крейтцфельда-Якоба). В перечне возбудителей медленных инфекций обращают на себя внимание те, которые обычно вызывают острые заболевания (корь, краснуха, бешенство), и особое место занимают возбудители типичных медленных инфекций (Куру и др.). При этом в одном случае речь идет об особенностях реакции организма человека на обычный вирус, а в других — об особой категории возбудителей.

Начало интенсивного изучения медленных инфекций относится к 70-м годам XX века. Социальное значение этих инфекций сегодня определяется тем, что в значительной степени они характерны для лиц молодого возраста, при этом страдают двигательные функции и интеллект, формируется инвалидность с неизбежным пока летальным исходом.

### Эпидемиология сапронозов

Потребовалось почти полвека для признания работ В.И. Терских (1958) о возможности проявления патогенных свойств у сапрофитов и выделение самостоятельного класса инфекционных болезней — сапронозов. Следует согласиться с В.Ю. Литвиным и Э.Н. Шляховым [7] в том, что представления о сапронозах проходят стадию становления и дискуссий, особенно если учесть «размытость» понятий о случайном и факультативном паразитизме. Замедленные темпы изучения большой группы сапронозных инфекций связаны с тем,

что эпидемиология в течение десятилетий была жестко ограничена традиционными представлениями об источниках патогенных микроорганизмов. Роль последних признавалась только за зараженным организмом человека или животного.

Прогрессу в познании сапронозов способствовало развитие представлений об эволюции возбудителей инфекционных заболеваний [5]. Опираясь на экологический принцип в познании эпидемического процесса, следует признать, что источниками возбудителей сапронозов являются элементы внешней (по отношению к человеку) среды.

### Эпидемиология неинфекционных заболеваний

Развитие эпидемиологии неинфекционных болезней, как и эпидемиология сапронозов, в течение полувека встречала в СССР и России сопротивление, хотя с середины XX века в нашей стране проводились исследования по эпидемиологии злокачественных новообразований под руководством Н.Н. Блохина. В странах Западной Европы и Северной Америки неинфекционная эпидемиология разрабатывалась чрезвычайно интенсивно.

Положение в отечественной науке кардинально изменилось в 1984 г., начиная с 51-й сессии АМН СССР, посвященной эпидемиологии хронических неинфекционных болезней, после фундаментальных докладов академиков В.Д. Белякова и Н.Н. Блохина. В последние годы отечественная эпидемиология, в первую очередь усилиями В.Д. Белякова [2] и Л.И. Шляхтенко [11] и их единомышленников, самым решительным образом обеспечила развитие неинфекционной эпидемиологии.

\* \* \*

В качестве новых направлений, связанных с экологическими особенностями эпидемического процесса можно выделить географическую эпидемиологию, морскую эпидемиологию, госпитальную эпидемиологию, экологическую эпидемиологию.

### Географическая эпидемиология

Этиологическая структура инфекционных и неинфекционных заболеваний, характер и интенсивность их проявлений в значительной степени могут отличаться на разных территориях, что и стало предметом изучения географической медицины и географической эпидемиологии. Специалисты подготовили атласы нозогеографии, необходимые не только для медицинских работников, но и представителей других профессий. Б.В. Вершинским в период 1964-1985 гг. сформулирован ряд теоретических положений этого направления, была издана монография «Пространственные аспекты эпидемиологии».

### Морская эпидемиология

Системный подход к изучению эпидемического процесса требует рассмотрения его биологического,

социального и природного компонентов в единстве, взаимодействии и взаимообусловленности. С этих позиций понятно выделение военной эпидемиологии в прошлом и формирование в 70-90 гг. XX века морской эпидемиологии как самостоятельного направления этой науки и раздела морской медицины. В период рейса паразитарная система, т. е. взаимодействие популяций патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с коллективом экипажей судов, функционирует совершенно иначе, чем в условиях пребывания на суше, что требует специфических подходов к организации профилактики инфекционных заболеваний как в ходе рейса, так и на берегу.

Основные положения морской эпидемиологии были разработаны учеными ВГМУ [12] и внедрены в качестве эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями в регионах размещения морехозяйственных комплексов.

### Госпитальная эпидемиология

Госпитальная эпидемиология (военная и морская) выделилась на основе экологических особенностей эпидемического процесса и в настоящее время переживает период становления. Наряду с определенной общностью условий возникновения и распространения инфекций среди военнослужащих, моряков, рыбаков в рейсе и среди стационарных больных существуют принципиальные различия. Важна характеристика контингента, находящегося в стационарах, имеющего, как правило, в той или иной степени выраженные иммунодефицитные состояния. В целом этиологическая структура госпитальных инфекций представлена в значительной степени нозоформами, которые не регистрируются за пределами больниц. Особенности эпидемического процесса в стационарах касаются большой и чрезвычайно значимой группы гнойно-септических инфекций, возникающих вследствие усложнившейся технологии оперативных вмешательств. Важной причиной, сказывающейся на эпидемическом процессе, является формирование госпитальных штаммов возбудителей.

### Экологическая эпидемиология

В экологической эпидемиологии можно выделить два направления. Первое посвящено изучению влияния загрязнения окружающей среды на развитие эпидемического процесса. При этом более всего работ здесь посвящено вирусному гепатиту В. Доказано, что в местностях с неблагоприятной экологической обстановкой заболеваемость им существенно выше [4].

Второе направление вытекает из определения экологии «как науки об образе жизни живых существ, их взаимоотношениях между собой и окружающей средой» [4]. В эпидемиологии принято изолированно рассматривать эпидемический процесс, не учитывая взаимодействия микроорганизмов, имеющих одинаковую первичную локализацию и механизм передачи. В отличие от традиционного нами проводился

интеграционный анализ заболеваемости вирусным гепатитом А и дизентерией, гриппом и скарлатиной, и было показано их обоюдное влияние на эпидемиологический процесс.

### Молекулярная эпидемиология

В 80-х годах XX века фундаментальную вирусологию и микробиологию обогатили молекулярно-генетические методы, которые создают предпосылки для более глубокого познания интимных сторон эпидемиологического процесса и разработке предложений прикладного характера. Кроме того, они существенно обогащают теоретические разделы эпидемиологии. Вполне вероятно, что в XXI веке появятся и новые методы исследования, которые существенно расширят наши знания в области эпидемиологии.

### Литература

1. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д. и др. *Саморегуляция паразитарных систем.* — М.: Медицина, 1987.
2. Беляков В.Д., Семенов Т.А., Шрага М.Х. *Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека.* — М.: Медицина, 2001.
3. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрим Т. *Основы эпидемиологии.* — Женева: ВОЗ, 1994.
4. Ефимов Г.Е. *Эпидемиология вирусных гепатитов В, С и гепатоцеллюлярного рака на территориях экологического риска: Автореф. дис... докт. мед. наук.* — Омск, 2000.
5. Жданов В.М., Львов Д.К. *Эволюция возбудителей инфекционных болезней.* — М.: Медицина, 1984.
6. Зуев В.А. // *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней.* — Т. 1/ Под ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1993. — С. 372-373.
7. Литвин В.Ю., Шляхов Э.Н. // *Там же.* — С. 37-57.
8. Сомов Г.П. // *Журнал микробиологии.* — 1985. — № 5. — С. 98-103.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология.* — М.: Медицина, 1998.
10. Черкасский Б.Л. *Системный подход в эпидемиологии.* — М.: Медицина, 1988.
11. Шляхтенко Л.И., Лялина Л.В., Лебедев А.И. и др. *Основы эпидемиологии и эпидемиологическая диагностика неинфекционных болезней: Учебно-методическое пособие для врачей.* — СПб., 1994.
12. Яковлев А.А. *Теоретические и прикладные аспекты морской медицины// Дис... докт. мед. наук.* — Омск, 1997.

Поступила в редакцию 10.06.03.

### PRESENT-DAY LINES IN EPIDEMIOLOGY

A.A. Yakovlev, V.B. Turkutyukov,  
S.L. Kolpakov

Vladivostok State Medical University

*Summary* — Over the last years the epidemiology has become one of the most promising sciences. Owing to the processes of differentiation and integration new scientific lines appear in it. The paper provides the survey of 9 new lines in epidemiology.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 79-81.*

УДК 614.4:[616.9-097-022:578.826.6]-084(091)

Н.Л. Березкин, В.В. Колесникова

## ПРИМОРСКОМУ КРАЕВОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД 15 ЛЕТ

Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (г. Владивосток)

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, история.

В соответствии с приказом МЗ СССР № 621 от 30.04.1987 г. «О выполнении задач по борьбе со СПИД» в Приморском крае была организована специализированная служба посредством создания диагностической лаборатории СПИДа при краевой станции переливания крови. Основной ее функцией являлось обследование доноров крови.

Приказа МЗ РСФСР № 501 от 10.07.1987 г. «О расширении мероприятий по борьбе со СПИД в РСФСР» определил необходимость создания лабораторий клинической иммунологии на базе лечебно-профилактических учреждений с целью обследования на ВИЧ лиц из групп риска и других

контингентов. Такая лаборатория была открыта в 1987 г. на базе краевой клинической больницы. В связи с расширением показаний для тестирования на ВИЧ возникла необходимость открытия скрининговых лабораторий в лечебно-профилактических учреждениях края. В 1987-1988 гг. лаборатории по диагностике СПИДа были открыты в 10 городах края, в последующем (1989-2000 гг.) еще в 16 медицинских учреждениях Приморья. Всего в крае функционирует 26 лабораторий, где проводятся иммуноферментные исследования по диагностике СПИДа, спидиндикаторных заболеваний, гепатитов В и С. По мере открытия лабораторий в крае производили подготовку кадров по освоению метода иммуноферментного анализа, оснащали учреждения необходимой аппаратурой.

На первом этапе работы по ВИЧ-инфекции/СПИДу за 1989 г. в системе профилактических мероприятий были задействованы все лечебно-профилактические учреждения здравоохранения и санитарно-эпидемиологической службы. В целях совершенствования организации мероприятий по профилактике и борьбе со СПИДом и для обеспечения организационно-методической и высококвалифицированной медицинской помощи населению была создана служба профилактики ВИЧ-инфекции в России (приказ МЗ РСФСР № 62 от

24.04.1989 г. «Об организации службы профилактики СПИДа в РСФСР»). В соответствии с этим приказом в Приморье был открыт краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом (приказ краевого отдела здравоохранения Приморского крайисполкома № 1045 от 21.09.1989 г. «Об организации службы профилактики СПИД в крае»). Первым главным врачом центра назначена Н.К. Щербаченя – врач-организатор высшей категории.

С открытием центра началось становление службы в Приморском крае. Был создан работоспособный творческий коллектив, который сумел воплотить в жизнь многие смелые решения и новаторские предложения. С первого дня образования краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом его сотрудники (в штате был 21 человек) активно включились в работу по созданию материально-технической базы центра и по организации мероприятий по профилактике и борьбе со СПИДом. Приказом № 1086 от 15.10.1990 г. отдела здравоохранения Приморского крайисполкома центру было выделено помещение (отдельное 2-этажное здание), где разместились лаборатория клиничко-иммунологических и диагностических исследований, стационар на 25 коек, поликлиника на 50 посещений в день и отдел профилактики. В соответствии с поставленными задачами была сформирована структура краевого клинического центра СПИДа, которая была представлена тремя подразделениями: отделение организации методической и профилактической работы, отделение организации диспансерного наблюдения и лечения, клиничко-диагностическая и иммунологическая лаборатория.

Основным направлением работы центра в начальный период становления службы являлось обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, массовое обследование населения на ВИЧ, профилактика внутрибольничного заражения ВИЧ-инфекцией. Все последующие годы организационная работа в системе по профилактике ВИЧ-инфекции проводилась на основании целевых территориальных программ «Предупреждение распространения заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека. АнтиВИЧ/СПИД», утверждаемые губернатором края на 1991-1997, 1998-2000 и 2002-2006 гг. Этими программами определялись основные мероприятия, направленные на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции в крае, информационно-просветительскую работу среди населения, совершенствование систем эпиднадзора, диагностики, лечения и диспансерного наблюдения, правовая и социальная защита ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, научные исследования и подготовка кадров. Финансирование последней программы (2002-2006 гг.) проводится удовлетворительно, приобретаются средства индивидуальной защиты, медицинский инструментарий, оборудование, аппаратура, дезсредства.

В соответствии с приказом МЗ РФ № 100 от 18.04.1995 г. «О расширении функций территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИДом» в крае был издан аналогичный приказ, которым на центр были возложены обязанности по организации профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями. Кроме вопросов профилактики внутрибольничных инфекций центр занялся обеспечением лечебно-профилактических учреждений иммунобиологическими препаратами. Для осуществления мероприятий по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции, а также для координации взаимодействия учреждений здравоохранения различных форм собственности был создан комитет по борьбе со СПИДом при департаменте здравоохранения администрации края.

Материально-техническое состояние Центра продолжает улучшаться, равномерно увеличивался кадровый потенциал. В течение 2002 г. в штатном расписании утверждено 151,5 должности, из них 41 – врачи и 47,5 – средний медперсонал. За 15 лет специализированная служба по профилактике и борьбе со СПИДом доказала эффективность и целесообразность своего существования. Она превратилась в одну из наиболее развитых и авторитетных служб края. Среди врачей 41,7% имеют высшую квалификационную категорию, 19,4% – первую, 11% – вторую, в центре работают 2 кандидата медицинских наук, 3 врачам присвоено звание заслуженного врача РФ.

В лаборатории центра проводится весь комплекс диагностических исследований, включая все спидиндикаторные заболевания, а также выявление маркеров вирусных гепатитов, заболеваний, передающихся половым путем, иммунологические исследования, создана надежная система эпидемиологического мониторинга. В клиничко-диагностической лаборатории открыто отделение ПЦР-диагностики.

За истекшие 15 лет до некоторой степени изменилась структура Центра: созданы отделения клиничко-эпидемиологии и профилактики. В непосредственном подчинении последнему работает кабинет психосоциального консультирования и добровольного (анонимного) обследования.

В условиях современной эпидситуации количество зарегистрированных ВИЧ-инфицированных с 2000 г. непрерывно растет. В течение 2000 г. их было выявлено в 14 раз больше, чем в 1999 г. Кумулятивное число ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных в крае к концу 2002 г., составило 3676 человек, из них 76,4% – это потребители инъекционных наркотиков. По данным скрининга, распространенность ВИЧ-инфекции в Приморье только в 2000 г. достигла 2185,5 на 100 тыс. населения, что в 19,5 раз выше уровня предыдущего 1999 г. Уровень ВИЧ-заболеваемости населения края в 2001 г. составил 51,1 на 100 тыс. населения (в РФ – 48,78).

Большая работа проводится отделом клинической эпидемиологии в лечебно-профилактических учреждениях края по предупреждению внутрибольничного распространения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, Особое внимание уделяется безопасности донорской крови. Большой популярностью среди медицинских работников пользуются семинары-тренинги по проведению до- и послетестового консультирования при обследовании на наличие антител к ВИЧ и по организации психо-социального консультирования ВИЧ-инфицированных. Отдел организации диспансерного наблюдения и лечения обеспечивает специализированную поликлиническую помощь ВИЧ-инфицированным (стоматолог, гинеколог, иммунолог-терапевт, педиатр, психотерапевт и др.) и оказывает методическую помощь врачам-инфекционистам, ответственным за ВИЧ-инфицированных на территории края. Кроме диспансерной работы с инфицированными и лицами, бывшими с ними в контакте, специалистами проводится большая работа по диагностике и лечению СПИД-ассоциированных инфекций, иммунодефицитных состояний, обследованию на заболевания, передаваемые половым путем с проведением до- и послетестового контроля. Значимость кабинета психосоциального консультирования и добровольного (анонимного) обследования растет с каждым годом. Из 1040 обратившихся сюда в 2001 г., выявлено 56 ВИЧ-инфицированных.

Приоритетным направлением считается обучение населения мерам защиты от ВИЧ-инфекции. Многообразия форм и методов работы удается достичь в тесном общении со специалистами российских территориальных центров и неправительственных организаций «СПИД-инфосвязь» (Россия), «Врачи без границ» (Голландия), ЮНЕЙДС. Работа с Институтом открытого общества позволила защитить гранд программы «Снижение вреда».

Под руководством врача-психотерапевта краевого центра создана Владивостокская молодежная общественная организация «Жизнь», в работе которой принимают участие школьники старших классов и студенты вузов. «Жизнь» работает с молодежью края по программе «Стиль 2000 – здоровый выбор» по проекту «Эхо» Российского общественного объединения «Взгляд в будущее».

Проведены семинары-тренинги в 15 районах и городах края, обучено 350 человек, которые в свою очередь провели профилактическую работу на своих территориях, и таким образом было обучено более 5000 человек. Кроме этого центр работает с общественными объединениями «Люблю» и «Нет наркотикам».

Перспективным направлением деятельности является более широкое внедрение внеаудиторной работы с различными категориями населения, реализация программы социологических исследований, обеспечение оптимального серологического скрининга и расширение контактов в работе с неправительственными организациями. Уровень работы коллектива центра, профессиональная подготовка и творческое отношение к делу позволяют надеяться на успешное решение поставленных задач.

*Поступила в редакцию 16.11.03.*

#### PRIMORSKY REGIONAL CENTER FOR PROPHYLAXIS AND FIGHT AGAINST AIDS IS 15 YEARS

*N.L. Beryozkin, V.V. Kolesnikova*

*Primorsky Regional Center for Prophylaxis and Fight against AIDS and Infectious Diseases (Vladivostok)*

*Summary – The authors present the paper dedicated to the fifteen-year anniversary of Primorsky Regional Center for Prophylaxis and Fight against AIDS describing the history of the formation and development of the Center and highlighting the present-day aspects of its activity. Also, they give a brief summary of the problems associated with the HIV-infection within Primorsky region.*

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 81-83.*

УДК 616.89-008.441.13-06:616.13/16-02]-091

*В.С. Тимошенко*

## ОТДАЛЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРКОМАНИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

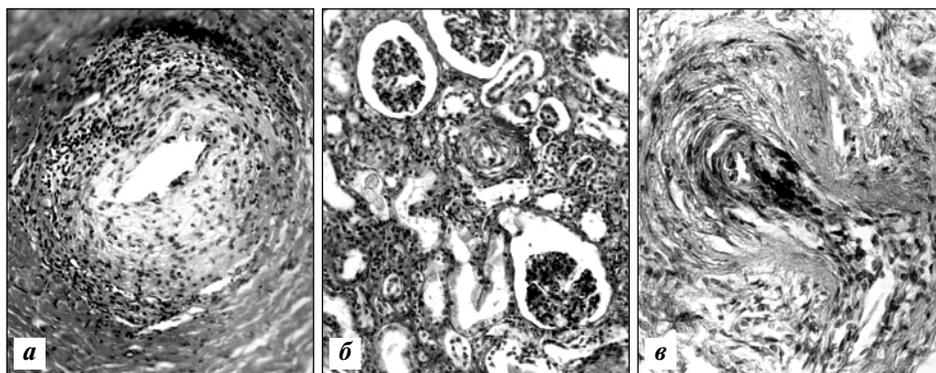
*Ключевые слова: наркомания, сосудистая патология, поражение почек, морфология.*

Проблему наркомании представляют не только острые состояния, но и последствия хронической интоксикации наркотическими веществами. Так, более 50% смертности у наркоманов обусловлено приобретенными соматическими заболеваниями [2]. В судебно-меди-

цинских публикациях указывается, что кроме прямого наркотического эффекта внутривенное введение наркотиков вызывает образование в организме реакционноспособных метаболитов, аутоантител и иммунных комплексов. При гистологическом исследовании внутренних органов и кожи наркоманов, употреблявших эфедрон, обнаруживаются структурные изменения сосудов в виде системных васкулитов и ангиопатий с преимущественным поражением мелких артерий, артериол и капилляров. Они проявляются гиперпластическими процессами во всех слоях сосудистой стенки или пропитыванием стенок плазменными белками по типу изменений при гипертоническом кризе [1, 2].

Патологоанатомы России относительно недавно столкнулись с болезнями, развивающимися на фоне наркомании, поэтому каждый подобный случай вызывает интерес. В панораме органопатологии у лиц, ранее

Рис. 1. Морфологические изменения сосудов у лиц, принимавших наркотические вещества: а — продуктивный панваскулит в надпочечнике,  $\times 200$ ; б — облитерирующий циркулярный склероз артерии, редукция капилляров и коллапс клубочков почки на фоне склероза паренхимы,  $\times 100$ ; в — циркулярный склероз, продуктивный эндovasкулит, отложение пигмента в интима сосуда сердца,  $\times 400$ . а, в — окраска гематоксилином и эозином, б — окраска по Ван Гизону.



употреблявших наркотики, особое место отводится ангиопатиям. Сосуды представляют собой не только прямую мишень для вводимых ксенобиотиков, но и промежуточное патогенетическое звено, обуславливающее прогрессирование соматических заболеваний.

Проанализированы три случая смерти больных молодого возраста, у которых в анамнезе зарегистрировано внутривенное введение наркотиков. Во всех случаях клинически наблюдалась полиорганная патология с преобладанием хронической почечной недостаточности. При этом значительное повышение мочевины и креатинина в крови не сопровождалось заметными изменениями в анализах мочи, за исключением снижения ее удельного веса. Непосредственной причиной смерти в первом случае послужила хроническая почечная недостаточность, во втором — хроническая почечная недостаточность с присоединившейся вирусной пневмонией, в третьем — хроническая почечная недостаточность в сочетании с кандидозными энтеритом и перитонитом.

При исследовании гистологических препаратов во всех случаях выявлены изменения мелких артерий, артериол и капилляров, наиболее выраженные в почках, надпочечниках, поджелудочной железе, сердце и коже. Морфологически они были представлены продуктивными панваскулитами с пролиферацией эндотелия, мышечно-эластической гиперплазией и облитерацией просвета сосудов (рис. 1, а). В некоторых сосудах возникало расщепление склерозированных стенок по типу «луковичного» склероза, описанного ранее как характерный признак системной красной волчанки (рис. 1, б). Меньший удельный вес имели феномены плазморрагии, фибриноидного или мукоидного набухания. Воспалительные инфильтраты были бедны и представлены в основном лимфоидными клетками. В одном случае в стенке ветви коронарной артерии был обнаружен пылевидный черный пигмент, присутствие которого, вероятно, могло объясняться наличием примесей во вводимом наркотике (рис. 1, в). Во внутренних органах выявлены поля сосудистой атрофии и диффузного склероза паренхимы, которые чередовались с мелкими и крупными постинфарктными рубцами. В почках склеротические поля замещали более 50% паренхимы. Клиновидные очаги субкапсулярного склероза в корковом веществе сочетались с редукцией и коллапсом клубочков, извитых и прямых канальцев. При этом соби-

рательные трубочки и строма пирамидок содержали кальциеподобные вкрапления. Интересно, что клинически во всех трех случаях был выставлен диагноз гломерулонефрита. Однако морфологически он не подтвердился. Изменения клубочков ограничивались склерозом и коллапсом петель капилляров (рис. 1, б).

Итак, проведенные наблюдения позволяют характеризовать отдаленные последствия хронической наркомании как системные ангиопатии с исходом в облитерирующие эндо- или панваскулиты, которые в свою очередь сопровождаются прогрессирующими процессами сосудистой атрофии и склероза паренхимы внутренних органов. Наиболее уязвимым из органов представляются богатые сосудами почки, функциональная недостаточность которых чаще всего является непосредственной причиной смерти. Указанные особенности патогенеза необходимо учитывать и при составлении патологоанатомического диагноза с целью правильного кодирования причины смерти. Представляется, что в подобных случаях основным заболеванием следует считать «системный васкулит» (код по МКБ X — M30), а наркоманию обозначать в диагнозе как фоновое состояние. Для правильной прижизненной диагностики целесообразно проводить биопсию кожи с подлежащими мышцами для выявления патологии сосудов.

#### Литература

1. Пиголкин Ю.И., Шерстюк Б.В.// Судебно-медицинская экспертиза. — 1996. — № 4. — С. 26-28.
2. Шерстюк Б.В., Пиголкин Ю.И.// Судебно-медицинская экспертиза. — 1999. — № 2. — С. 29-32.

Поступила в редакцию 16.11.03.

#### LONG-TERM MANIFESTATIONS OF NARCOMANIA

V.S. Timoshenko

Vladivostok State Medical University

*Summary* — The paper provides the results of three autopsies of young men died of somatic diseases in a year or later, on stopping the intravenous introduction of ephedron. In all cases there were changes in minor vessels being the most apparent in kidneys, adrenal glands, pancreas, heart and skin. The immediate cause of death in all cases was chronic renal insufficiency occurred due to vascular nephrosclerosis. According to the author's conclusion, the vessels are not only a direct target for drugs being introduced intravenously, but also a cause of secondary vascular lesions of organs.

УДК 616.594.14-055.1-085.28:615.832.3

Л.М. Кулагина, А.М. Березников, Н.Г. Абсатарова

## ПУВА-ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УНИВЕРСАЛЬНОЙ АЛОПЕЦИИ

Главный госпиталь Тихоокеанского флота  
(г. Владивосток)

*Ключевые слова:* алопеция, фотохимиотерапия.

Гнездная алопеция — наиболее частое поражение волос у детей и взрослых, проявляющееся внезапным образованием очага облысения на волосистой части головы, реже — выпадением ресниц и бровей, волос на подбородке и туловище [2]. В зависимости от площади вовлечения в клинику различают локальную, лентовидную (офиазную), субтотальную, тотальную и универсальную формы гнездовой алопеции. Некоторые авторы выделяют еще 2 формы гнездовой алопеции: точечную и стригущую (форма Никольского) [4]. По тяжести течения гнездную алопецию делят на легкую, среднюю и тяжелую [3].

Наблюдали 33 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет с давностью заболевания колебалось от 3 месяцев до 2,5 лет. Очаговая алопеция констатирована у 28 больных, субтотальная — у 3, тотальная — у 1 и универсальная — у 1. Основная масса наблюдений — молодые люди, у которых заболевание развилось в возрасте до 19 лет.

У больных с очаговой формой заболевания имелись участки выпадения волос на волосистой части головы, округлых очертаний, размером от 1 до 8 см в поперечнике. Количество очагов было различным. Кожа в очагах поражения была гладкой, нормальной окраски, без шелушения, фолликулярный аппарат во всех случаях сохранен. При субтотальной форме алопеции выпадение волос представлялось сливающимися очагами, занимающими большую часть поверхности волосистой части головы. В очагах облысения кожа была бледного цвета, фолликулярный аппарат сохранен, местами сглажен. При тотальной алопеции волосы отсутствовали почти полностью, сохранялись лишь отдельные пушковые элементы. Кожа волосистой части головы была истончена, имела бледно-розовый цвет, фолликулярный аппарат сглажен, отмечалось выпадение бровей и ресниц. У больного с универсальной формой алопеции на всех участках кожного покрова волосы отсутствовали полностью. Кожа волосистой части головы была гладкой, блестящей, бледно-розового цвета, фолликулярный аппарат не выражен. Все пациенты обследованы для исключения очагов хронической инфекции и соматической патологии.

Лечение очаговой и субтотальной форм алопеции проводилось с применением антигистаминных препаратов, витаминов, общеукрепляющей и стимулирующей терапии, физиопроцедур (дарсонвализация, УВЧ-терапия области шейных симпатических узлов,

новокаиновые блокады точек выхода поверхностных нервов головы, аппликации димексида с никотиновой кислотой.

При универсальной форме алопеции использовалась фотохимиотерапия (ПУВА-терапия). Этот метод основан на сочетанном применении длинноволновой ультрафиолетовой радиации и фотосенсибилизирующих препаратов из группы фуранокумаринов [1]. Приводим наблюдение из практики, иллюстрирующее результаты данного метода лечения.

Больной А. поступил в дерматологическое отделение Главного госпиталя ТОФ в 1994 г. с жалобами на отсутствие волос на коже волосистой части головы, ресниц, бровей, туловища, верхних и нижних конечностей, лобке, подмышечных впадин. Очаги облысения на коже волосистой части головы стали появляться в 1993 г., лечился стационарно по месту службы без эффекта. Через 2 месяца стали выпадать ресницы, брови, волосы на туловище, верхних и нижних конечностях, лобке, подмышечных впадинах. Направлен во Владивосток. Диагностирована универсальная алопеция. При обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В отделении проводилось стимулирующее лечение, витаминотерапия, общеукрепляющее, физиотерапевтическое, курс гипербарической оксигенации, иглорефлексотерапия, новокаиновые блокады точек выхода поверхностных нерв головы. Выписан без эффекта. Вновь поступил через 2 месяца для проведения курса ПУВА-терапии. Сеансы выполнялись 4 раза в неделю. За 1,5 часа до облучения назначался пувален из расчета 0,6 мг/кг. Дозу облучения увеличивали на 0,5 Дж/см<sup>2</sup>, достигая максимальной — 20 Дж/см<sup>2</sup> (экспозиция 25–30 мин.). Через 9 месяцев проведен повторный курс ПУВА-терапии, и через 1,5 месяца стали появляться пушковые волосы на конечностях, туловище, волосистой части головы, стали расти ресницы и брови. Рост волос восстановился полностью. Катмнез в течение 3 лет — выпадение волос не отмечалось.

### Литература

1. Авербах Е.В. Фотохимиотерапия больных очаговой алопецией. Клинико-иммунологическое, иммуногенетическое исследование: Дис... канд. мед. наук. — М., 1985.
2. Кулагин В.И. Нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездовой алопеции и дифференцированные методы терапии больных: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1992.
3. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы/ Пер. с англ. — М.: Медицина, 1985.
4. Шуцкий И.А.// Справочник по детской дерматоневрологии. — Киев: Здоровье, 1988.

Поступила в редакцию 01.10.02.

### PUVA-THERAPY DURING UNIVERSAL ALOPECIA TREATMENT

L.M. Kulagina, A.M. Bereznikov, N.G. Absatarova  
Central Hospital of the Pacific Navy (Vladivostok)

*Summary* — While keeping under medical observation 33 patients with alopecia, aged from 18 till 40 with the disease prescription from 3 months till 2,5 years, the physicians have diagnosed the circumscribed alopecia at 28 patients, subtotal one - at 3 patients, total alopecia - at 1 patient, and universal one - at 1 patient. In the paper they give the results of universal alopecia integrated treatment by using the method of PUVA-therapy. After completing two courses of photochemotherapy, the growth of hair on the skin of pilar part of head, face and trunk has been completely recovered.

*Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 85.*

УДК (049.32):613.1

Кулаков Ю.В., Каминский Ю.В. Метеогеофизический стресс и пути его преодоления. – Владивосток: Медицина ДВ, 2003. – 200 с.



С проблемой метеочувствительности пациентов, усугубляющей симптоматику имеющих у них заболеваний, вероятно, сталкивается каждый практикующий врач. Важная для многих людей связь погодных и климатических факторов с ухудшением здоровья в массовом сознании ассоциируется не только с известными конкретными научно обоснованными фактами патогенных метеотропных эффектов, сколько с большим количеством идущих из древних времен примет и поверий нередко мистического содержания. Эта тенденция поддерживается и в современной околонулевой литературе, когда расположению звезд, появлению комет и т.д. бездоказательно приписываются различные физиологические и патогенные эффекты.

Выход рецензируемой книги можно рассматривать поэтому как важное событие не только в связи с тем, что она заполняет нишу, существующую в этой области медицинской науки и практики, но и в том, что она доказательно раскрывает для читателя (даже без медицинского образования) конкретную природу метеотропных влияний на организм человека, внося тем самым вклад с существующими в этой сфере антинаучными измышлениями.

Монография представляет собой основательный по объему труд, в котором полно и последовательно изложено современное состояние биометеорологии, начиная с физических характеристик, действующих на человека климатических и погодных факторов и заканчивая лечением и профилактикой последствий воздействия метеогеофизического стресса на организм. Хорошо изложены важные разделы о диагностике и ку-

пировании метеотропных эффектов. Представлен широкий спектр диагностических критериев магнитометеочувствительности, показывающий разнообразие и сложность метеотропных реакций.

Большое место в книге уделено освещению метеотропных влияний на бронхолегочную систему, подробно раскрыто понятие магнитометеочувствительности бронхов, представлены новые научные данные о клинических и лабораторных особенностях течения хронических обструктивных процессов легких и пневмонии в зависимости от сезона, типов погоды и влияния геомагнитных бурь. Вызывает интерес оригинальная авторская методика определения магниточувствительности применительно к исследованию уровня и динамики проходимости бронхов. Авторами сформулировано представление об участии магнитных полей в формировании гиперчувствительности бронхов, расширяющее представления о патогенезе этого синдрома.

Книга состоит из 22 глав, заключения, большого списка отечественной и зарубежной литературы, содержит большое количество иллюстративного материала: таблицы, рисунки, фотографии. Она хорошо отредактирована и практически не содержит опечаток. Нет претензий и к качеству полиграфического оформления.

Монография написана хорошим, ясным языком, сочетающим необходимый научный уровень с простотой изложения, и поэтому может быть рекомендована не только медицинским работникам, но и всем заинтересованным читателям, которые найдут в ней много практически полезных советов по предупреждению и лечению неблагоприятных погодных влияний.

К сожалению, эта интересная работа не лишена отдельных недостатков. При описании проб с магнитной нагрузкой нет указаний на выполнение контрольных исследований с целью оценки возможного плацебоэффекта. Учитывая, что реактивность бронхов подвержена психогенным влияниям, о чем упоминают сами авторы, такие исследования были бы весьма уместны. Безусловно, роль психогенного компонента в метеотропной реакции организма при получении пациентом информации об изменении погоды требует специального изучения. В качестве частного замечания можно признать неудачным употребление диагностического термина «предастма», не входящего в современные определения обструктивных болезней легких. Упомянутые недостатки не могут умалить общую высокую научную и практическую ценность монографии.

В заключение следует отметить, что издательство «Медицина ДВ» выпустило в свет очень интересную и полезную книгу, значение которой, безусловно, перерастает региональный уровень и которая будет востребована широким кругом читателей.

*Доктор медицинских наук, профессор  
В.А. Добрых (г. Хабаровск)*

УДК (049.32):[615.838+616.5-085.26

Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Окунь Б.В., Новикова Е.В. Дальневосточные курорты и лекарственные растения в практической дерматологии. – Владивосток: ВГМУ, 2002. – 152 с.

Изменившиеся с 1990 г. экономические условия и геополитическое положение России сделали многие курорты ближнего и дальнего зарубежья малодоступными, особенно для жителей Сибири и Дальнего Востока, что предопределяет необходимость изучения местных санаторно-курортных факторов. Тем более что лечение на местных курортах практически исключает развитие трансмеридианного десинхроза и срыв адаптационных систем организма. Вместе с тем обеспечение лекарственными средствами как общего, так и наружного применения при терапии различных дерматозов также претерпело изменение в связи с наводнением фармацевтического рынка преимущественно импортными средствами, стоимость которых достаточно высока и недоступна для среднего потребителя.

По-видимому, с целью облегчения возможности использования пациентами различных терапевтических подходов, рекомендуемых дерматологами, косметологами, авторы книги, опираясь на данные литературы и собственных исследований, подготовили монографию. Изложенный материал можно разделить на две части. В первой дана краткая характеристика санаторно-курортных факторов, которые используются при лечении и реабилитации различных дерматозов. Приведены описания курортов и здравниц Дальнего Востока с перечнем основных дерматозов, при которых целесообразно

их использовать. Привлекает внимание то, что авторы дифференцированно излагают материал, позволяющий пациентам, страдающим различными дерматозами индивидуально подойти к выбору профиля здравницы. Особый интерес вызывают исследования, которые освещены в разделе по «Чистоводненскому источнику». Во второй части монографии дана краткая историческая справка и характеристика методов фитотерапии. В последующем изложении представлены материалы по наиболее изученным дальневосточным растениям, которые можно использовать в косметологической практике. Несомненно, что приведенные прописи, как и разноплановые обширные приложения, привлекут внимание читателей, так как в них сконцентрировано много полезной информации, и прежде всего для врачей-дерматокосметологов. Вместе с тем эти приложения могут быть интересны и для пациентов.

Монография написана в традиционном плане с вступлением, главами исследований, заключением, списком литературы. В виде рекомендаций можно пожелать авторам проиллюстрировать свои материалы, особенно касающиеся лекарственных растений. Без сомнения, книга будет полезна для врачей-дерматологов, косметологов, клинических интернов, ординаторов, слушателей факультетов усовершенствования врачей. Между тем она будет полезна и для врачей смежных специальностей – терапевтов, урологов и др., так как использование изложенного в книге материала особенно важно для оздоровления жителей дальневосточного региона.

*Директор Уральского НИИ дерматовенерологии  
и иммунопатологии д.м.н., профессор  
Н.В. Кунгуров*

УДК (049.32):616.5-057

Юцковская Я.А., Кулагина Л.М., Басинская Н.М. Профессиональные заболевания кожи, вызванные воздействием химических факторов: Методические рекомендации, – Владивосток: ВГМУ, 2003. – 60 с.

Не вызывает сомнения, что кожные покровы одними из первых подвергаются воздействию различных внешних факторов как физической, так и химической природы. Напряженность экологической обстановки повсеместно и в Приморье в частности постоянно возрастает, в связи с чем возрастает и вероятность развития профессиональных дерматозов. Поэтому направление проблемы, которую избрали авторы рекомендаций, приобрела свою актуальность. Материалы в рекомендациях представлены в двенадцати разделах, которые включают введение, патогенез современных форм профессиональных дерматозов, характеристику промышленных аллергенов, краткое клиническое описание аллергических профессиональных дерматитов, профессиональной экзе-

мы, токсикодермии, крапивницы, дерматокониезов, а также аллергических дерматозов от воздействия полимеров. В заключение рассмотрены вопросы профилактики профессиональных дерматозов и приведен список рекомендованной литературы по проблемам профдерматозов. Конечно, материалы более выиграли бы, если бы в их разделы были включены контрольные вопросы по тестам различной сложности и образцы необходимой медицинской документации при подготовке к постановке соответствующего диагноза.

Можно рекомендовать учесть авторам эти пожелания при подготовке следующих материалов в данном направлении. Методические рекомендации «Профессиональные заболевания кожи, вызванные воздействием химических факторов» будут полезными для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов, дерматовенерологов, врачей-профпатологов, слушателей факультета повышения квалификации.

*Завкафедрой профессиональных болезней ФПК ВГМУ  
профессор Б.В. Окунь*



ЭФОКС®  
КАРДИКЕТ®  
ИЗОКЕТ®  
ПЕРЛИНГАНИТ®  
ДЕПОНИТ®



**NOBEL** 1998  
Нобелевская премия

SCHWARZ  
F A R M A

Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, 33/2, стр. 5.  
Телефон: +7 095 933 02 82.  
Факс: +7 095 933 02 83.

## ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАРНОГО ТРОМБОЗА



**КЛЕКСАН®**  
эноксапарин

Более эффективен,  
чем нефракционированный гепарин,  
в лечении нестабильной стенокардии  
и инфаркта миокарда без зубца Q

101000 Москва, Уланский пер., 5  
Тел. (095) 926 5703/11/24

# МЕДОЦЕФ

## ЦЕФОПЕРАЗОН



**НАДЕЖНЫЙ ВЫБОР  
В ТРУДНЫХ СИТУАЦИЯХ!**



- Цефалоспорины III поколения с высокой эффективностью в отношении синегнойной палочки и других госпитальных инфекций
- Устойчив к большинству бета-лактамаз
- Создает высокие концентрации в желчи даже при обструкции желчевыводящих путей
- Эффективен для профилактики инфекционных осложнений при длительной ИВЛ
- Препарат выбора для терапии тяжелой нозокомиальной инфекции

П № 011311/01-1999 от 11.08.1999

СКЛАД ЗАО «МЕДОКЕМИ-М»: Москва, Милан Калужская ул., 15, стр. 3.  
Тел./факс: (095) 954-40-71, Тел./информ: (095) 955-90-80, E-mail: info@medochemie.ru

МЕДОКЕМИ  
ВЕДУЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
КОМПАНИЯ РУСЬ **МТС**

УДК 615.03+616-08(083.74).003

## Конференция-семинар «РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Качественное оказание медицинской помощи населению невозможно без применения новых для отечественного здравоохранения технологий – стандартизации медицинских услуг, внедрения формулярной системы, маркетинговых и фармакоэкономических исследований.

В целях повышения экономической грамотности медицинских работников в этой области, внедрения принципов доказательной медицины и рационального использования лекарственных средств в практику врача, Владивостокским государственным медицинским университетом совместно с Департаментом здравоохранения администрации Приморского края проведена конференция-семинар «Рациональное использование лекарственных средств. Доказательная медицина. Фармакоэкономические исследования в медицине».\*

*Ю.Б. Белоусов, В.П. Комарова*

### **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

*Российский государственный медицинский университет, компания «Авентис» (г. Москва)*

Изучение качества жизни является сравнительно новой областью клинических исследований не только в России, но и в странах Европы и Америки. Этот показатель считают одним из ключевых при изучении конечных результатов лечения. Показательным примером оценки качества жизни пациентов является международное, многоцентровое, рандомизируемое, плацебоконтролируемое сравнительное исследование использования фексофенадина, лоратадина и плацебо у больных сезонным аллергическим ринитом. В исследование вошло 688 больных старше 18 лет из стран Европы и Южной Африки, рандомизированных на 3 группы в соответствии с получаемым препаратом. Лечение проводилось в течение двух недель.

Оценивались клиническая эффективность, безопасность и качество жизни пациентов. Дизайн исследования был максимально приближен к реальной ситуации. В качестве инструмента оценки качества жизни был использован специальный вопросник «Качество жизни больных риноконъюнктивитом» (RQLQ). RQLQ состоит из семи разделов, характеризующих сон пациентов, практические проблемы, симптомы со стороны глаз, носоглотки, других органов, ограничение активности и эмоциональные функции. Ответ на каждый вопрос оценивается по шкале от 0 (отсутствие нарушений) до 6 (резко выраженные нарушения). Рассчитывается средний индекс и индексы по каждому разделу. В результате проведенного исследования исходные средние значения общего индекса RQLQ были сопоставимыми:  $2,82 \pm 1,05$ ,  $2,76 \pm 1,09$ ,  $2,75 \pm 1,03$  в группах фексофенадина, лоратадина и плацебо соответственно. Динамика показателей по симптоматическим разделам наблюдалась во всех трех исследуемых группах. Однако только у больных, получающих фексофенадин, отмечено улучшение качества жизни в результате лекарственной терапии.

*Е.А. Варавина, Н.М. Кондрашова, А.В. Калинин*

### **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПНЕВМОНИИ**

*Владивостокский государственный медицинский университет, Департамент здравоохранения администрации Приморского края, МООО фармакоэкономических исследований (Владивостокский филиал)*

В настоящее время экономические исследования при пневмониях в нашей стране немногочисленны. Одной из точек приложения фармакоэкономического анализа является обоснование экономической целесообразности применения тех или иных групп антибактериальных препаратов и протоколов лечения. Нами выявлено, что основная часть средств при лечении пневмонии в стационарных условиях приходится на амортизационные расходы (23,9%), оплату труда врачей, среднего и младшего медперсонала (16,5%), накладные и прочие расходы (14,3%). Однако в целом затраты на лечебно-диагностические мероприятия превышают немедицинские расходы. В зависимости от тяжести заболевания затраты увеличиваются на 24-75 %.

При фармакоэкономической оценке схем лечения пневмонии использованы два метода: анализ эффективности затрат (СЕА) и анализ минимизации стоимости (СМА). В качестве критериев клинической эффективности терапии использованы следующие показатели: частота повторных госпитализаций, частота развития осложнений, исчезновение симптомов, смертность; процент эрадикации возбудителя. При нетяжелых формах пневмонии доказана высокая эффективность пероральных препаратов. Использование парентерального пути введения неоправданно увеличивает стоимость лечения, обуславливает риск возникновения постинъекционных осложнений, что приводит не только к удорожанию стоимости лечения, но и к дополнительным страданиям пациентов. Высокая стоимость антибактериальных препаратов требует поиска новых, более эффективных подходов к их применению. Одним из них является ступенчатая терапия, основная идея которой заключается в сокращении длительности парентерального введения препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. Ступенчатая терапия обеспечивает экономию средств до 60%.

*Ю.И. Гайнуллина, Н.А. Василенко, Н.П. Антоненко*

### **ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ИНГИБИТОРА АПФ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ФОРМУЛЯР ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА**

*Центральная городская больница (г. Большой Камень)*

Разработка ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) открыла новую эру в лечении больных сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Для анализа были выбраны три ингибитора

\* Тезисы докладов конференции-семинара размещены в алфавитном порядке по фамилии первого автора.

АПФ: каптоприл, эналаприл, лизиноприл. Ретроспективно проанализированы 63 амбулаторных карты больных гипертонической болезнью 2 ст., получавших ингибиторы АПФ в 2001 г., и 48 историй болезни стационарных больных с осложненным течением гипертонической болезни (2001-2002 гг.). Стоимость препаратов оценивалась по прайс-листам местных поставщиков.

Амбулаторным больным в качестве препаратов первого ряда назначался чаще всего каптоприл или эналаприл как входящие в перечень по бесплатному отпуску лекарств. Частота возникновения основных побочных реакций в виде сухого кашля не учитывалась. Но на протяжении последних 6 лет отмечается стабильно высокий показатель возникновения инсультов. В стационаре частота назначения каптоприла составила 41%, эналаприла – 30 %, лизиноприла – 29%. При приеме каптоприла частота отмены препарата из-за сухого кашля составила 10%, средний койко-день – 14,6, стоимость препарата на месяц лечения – 119 руб. При приеме эналаприла частота сухого кашля – 9%, средний койко-день – 15, стоимость препарата на месяц лечения – 81 руб. При приеме лизиноприла частота возникновения сухого кашля – 4%, средний койко-день – 13,8, средняя месячная стоимость – 125 руб. Учитывая низкий процент отмены лизиноприла из-за побочных эффектов экономически выгоднее в условиях стационара лечение этим дорогим препаратом по сравнению с более дешевым эналаприлом.

*Б.Р. Гельфанд*

### **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

*Российский государственный медицинский университет (г. Москва)*

Анализ экономической целесообразности профилактики послеоперационных венозных тромбозов и эмболических осложнений (ВТЭО) у общехирургических больных был проведен в клинике факультетской хирургии РГМУ. Оценено три группы больных высокого риска развития тромботических осложнений, перенесших различные хирургические операции. 1 группа – 160 пациентов, которым не проводилась антитромботическая профилактика, 2 группа – 160 больных, которым в качестве профилактики подкожно вводился эноксапарин натрия (клексан, «Авентис») в режиме 40 мг 1 раз в сутки в течение недели, и 3-я группа – 180 человек, получивших курс подкожного введения гепарина (5000 ЕД 2 раза в сутки в течение недели). Для экономического анализа II-III уровня использованы данные о прямых затратах – стоимость пребывания больного в стационаре, лабораторного и инструментального обследований, эластической компрессии и лекарственных средств, лечения венозного тромбоза и тромбоза легочной артерии (цены 1999-2000 гг. в пересчете на доллары США).

Средняя стоимость ведения больного без профилактики тромбозов равнялась \$193. Стоимость ведения пациента, которому проводилась профилактика эноксапарином, равнялась \$151, а нефракционированным гепарином – \$155. Таким образом, можно сделать вывод, что использование для профилактики послеоперационных ВТЭО эноксапарина экономически более эффективно по сравнению с применением стандартного гепарина, не говоря о тех случаях, когда фармакологическая профилактика вообще не проводилась. С экономических позиций можно считать обоснованной профилактику венозного тромбоза и его осложнений с использованием препаратов фракционированного гепарина. Затраты на применение эноксапарина позволяют значительно снизить риск возможных осложнений и сохранить в бюджете здравоохранения средства, необходимые для лечения больных в случаях развития фатальных осложнений.

*А.В. Гордеев, С.Н. Бениова, И.С. Куманев, Н.А. Белоголовкина, В.Г. Малашенкова, О.Л. Аникина*

### **РАЦИОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

В связи с изменением спектра возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) и увеличением удельного веса ОКИ вирусной этиологии (преимущественно у детей раннего возраста), традиционный лечебный комплекс, включающий антибактериальную терапию, помимо отсутствия показаний для назначения и, соответственно, неэффективности лечения, вызывает резкое угнетение нормальной микрофлоры кишечника и иммунитета.

Обследование 253 больных ОКИ выявило резкое угнетение бифидобактерий в копрограмме, появление дрожжевых грибов, накопление аэробов, увеличение титра условно-патогенной флоры (протей, клебсиелла и т.д.). Сравнительное лечение кишечных инфекций фитосорбентами «Полисорбвит», «Мукофальк» выявило положительное влияние на показатели иммунитета, а также на состав микрофлоры кишечника, оказывая «бифидогенное» воздействие. Существенно лучше было состояние здоровья реконвалесцентов, получавших рациональное лечение в острый период болезни.

В лечении ОКИ у детей нами был использован жидкий концентрат бифидобактерий «Бифидумбактерин» (Россия, «Вектор-БиАльгам»). Сравнительный анализ эффективности применения пробиотика в лечении ОКИ и иерсиниозов показал, что у больных, получавших в комплексе терапевтических средств бифидумбактерин, достоверно быстрее нормализовалась температура тела, купировалась диарея, исчезали симптомы инфекционного токсикоза. Помимо клинического эффекта было установлено положительное влияние пробиотика на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Побочных реакций и осложнений не наблюдали.

*А.В. Гордеев, О.Ф. Седулина, Н.А. Белоголовкина, И.С. Куманев, Л.Г. Ерохина, Ю.А. Бурикова*

### **ОЗДОРОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ ПРОБИОТИКАМИ**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

Применение антибактериальной терапии при инфекционных заболеваниях у детей влияет на биоценоз кишечника, удлиняя период реконвалесценции. Использован жидкий концентрат бифидобактерий фирмы

«Вектор-БиАльгам» (Россия) в комплексном лечении детей, больных иерсиниозами. Воспалительные изменения, выявленные при эндоскопическом исследовании слизистой оболочки желудка, морфологические исследования биоптатов слизистой на фоне лечения жидким концентратом бифидобактерий достоверно не отличались от больных, получивших традиционную (антибактериальную) терапию.

Однако анализ эффективности влияния биопрепарата «Жидкий концентрат бифидобактерий» на микробиоценоз кишечника показал, что до назначения лечения наблюдалось полное отсутствие бифидум- и лактофлоры. Показатели уровня нормальной *E. coli* также были снижены на один порядок относительно нижней границы таковых у здоровых детей. Уровни показателей условно-патогенных энтеробактерий не превышали нормальных значений. Отмечалось повышение уровня микробов рода *Proteus* на один порядок относительно верхней границы нормы.

Через 10 дней лечения наблюдалось значительное повышение уровня как бифидо-, так и лактобактерий. Повышения уровня нормальной кишечной палочки не зарегистрировано. Но одновременно с ростом облигатной флоры уже в это время мы отмечали снижение уровня условно-патогенной флоры на один порядок. Среди реконвалесцентов иерсиниозов, получивших пробиотик, не болели в течение года после инфекции до 50% детей, что существенно отличалось от показателей здоровья детей, получивших антибактериальную терапию в острый период болезни. Так, реконвалесценты, получившие «традиционное» лечение, часто болели простудными заболеваниями, и только в 11,5% случаев среди перенесших иерсиниозы не было жалоб.

*В.В. Деркач, Е.В. Пресекова*

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОМИЛАНА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ**

*Владивостокский государственный медицинский университет, Детская городская клиническая больница (г. Владивосток)*

Распространенность атопического дерматита (АД) заболевания, по данным эпидемиологических исследований, колеблется от 17-25%. Начинаясь в раннем детском возрасте, АД приобретает упорное, непрерывно-рецидивирующее течение. Отмечена тенденция к формированию тяжелых, резистентных к терапии форм заболевания, снижению социальной адаптации и развитию инвалидизации ребенка, что приводит к ухудшению качества жизни детей с АД.

Наблюдали 60 детей с распространенной детской формой АД в возрасте 6-12 лет. Эффективность терапии оценивали в баллах по шкале SCORAD и уровню качества жизни в динамике. Величина индекса SCORAD у всех детей до лечения составила  $73,5 \pm 4,7$  балла. В зависимости от терапии пациенты поделены на 2 группы. В первой группе (30 детей) терапия включала физиопроцедуры, медикаментозную коррекцию заболеваний желудочно-кишечного тракта и местные средства. Во второй группе (30 детей) к вышеперечисленному был подключен ломилан (10 мг в течение 20 дней).

Сравнительный анализ клинической эффективности терапии зафиксировал более быстрое снижение интенсивности зуда и его полное купирование во 2-й группе. Так, в 1-й группе значимое снижение балльной оценки зуда в большинстве случаев отмечено на 7-9 день, в то время как во 2-й — на 3-5 день. Применение ломилана определило более быстрое купирование явлений экзематизации, гиперемии и сокращение площади очагов поражения кожных покровов, что определило снижение индекса SCORAD до  $34,6 \pm 2,4$  балла. Включение в терапию АД ломилана значительно улучшило качество жизни через 30 дней от начала лечения. Побочных эффектов при применении ломилана во второй группе не отмечено.

*В.А. Иванис, А.В. Калинин, Е.В. Маркелова*

### **ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ, ИСХОДОВ И РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является серьезной проблемой для здравоохранения Приморского края в связи с ростом заболеваемости и нередко тяжелым течением болезни. Кроме того, по фармакоэкономическим исследованиям она отнесена к наиболее затратным инфекциям. Известно, что в патогенезе ГЛПС ведущим фактором является вирусное генерализованное поражение эндотелия микрососудов, преимущественно посткапиллярных венул.

Работами последних лет установлено, что цитокины контролируют все фазы системного воспаления, в том числе вирусной природы.

У 18 больных ГЛПС, ассоциированной с вирусом Сеул, исследована активность двух оппозиционных цитокинов —  $INF-\gamma$  и  $IL-4$ . В ранние сроки болезни (1 неделя) отмечались низкие (в 3-4 раза) значения  $INF-\gamma$ , что свидетельствует о слабой активности и депрессии эффекторных функций макрофагов/моноцитов. Соотношение  $INF-\gamma/IL-4$  было резко сниженным. В последующие дни болезни (2-4 неделя) уровень цитокинов имел тенденцию к нормализации только у отдельных больных с легким течением ГЛПС. Особенно низкими и монотонными оказались уровни  $INF-\gamma$  у больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами инфекции. Уровень  $IL-4$  снизился незначительно, а соотношение  $INF-\gamma/IL-4$  продолжало падать, что свидетельствует об усугублении клеточно-опосредованной иммунологической депрессии. В генезе иммуносупрессии у этой категории больных, безусловно, необходимо учитывать применение короткого курса глюкокортикостероидов в ранние сроки болезни при выраженных сдвигах гемодинамики в качестве неотложной терапии.

Выявленные сдвиги концентрации отдельных оппозиционных цитокинов могут служить дополнительными критериями тяжести инфекционного процесса, а также критериями риска развития осложнений и неблагоприятных исходов.

*Л.Н. Касснер, Г.В. Виноходова, Т.Н. Шестовская, В.Ф. Дьяченко*

### **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХАЛИКСОЛА У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

*Детская городская клиническая больница (г. Владивосток)*

Целью исследования была оценка клинической эффективности препарата «Халиксол» («Эгис», Венгрия) в комплексном лечении детей с бронхолегочной патологией: 46 больных в возрасте от 2 до 15 лет (внебольничная пневмония — 14, острый бронхит — 6, бронхиальная астма — 18). Дети с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом получали базисную терапию, при острой пневмонии — антибактериальную.

Пациентам от 2 до 5 лет назначали халиксол в виде сиропа по 2,5 мл в 3 приема, старше 5 — по 5 мл в 3 приема. Продолжительность курса 7-10 дней. У 45 детей (97,8%), получавших халиксол, на 7 день отмечался положительный клинический эффект, который проявлялся в виде изменения характера кашля. Только у 1 пациента с острым бронхитом был отмечен побочный эффект в виде болей в животе. Полученные данные позволили сделать вывод, что халиксол обладает хорошим муколитическим свойством и позволяет рекомендовать его для применения при острых бронхолегочных заболеваниях.

*В.С. Климов, Е.В. Сокурова, С.А. Сысойкина, С.К. Дубов, Е.К. Нехай, П.М. Кондратовский, Л.А. Свердлова*

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «СОРБИФЕР ДУРУЛЕС» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ**

*Краевая клиническая больница № 2 (г. Владивосток)*

Хронические железодефицитные анемии (ЖДА) являются одним из самых распространенных заболеваний среди взрослого населения и составляют основную массу обращений за консультативной помощью гематолога. Ежемесячно на консультативные приемы только в кабинеты гематологов в Приморье обращаются около 1200-1500 пациентов, страдающих ЖДА. С 1998 г. одним из основных препаратов, используемых для терапии ЖДА, стал «Сорбифер дурулес» («Эгис», Венгрия). Несомненными его преимуществами являются: оптимальная доза элементарного железа (100 мг в 1 таб.), высокая биодоступность, хорошая переносимость, простота приема и самая низкая курсовая стоимость лечения.

За время работы с данным лекарственным средством препарат назначался ежемесячно примерно 300-400 пациентам, обычно по 1 таб. 2 раза в день, побочных действий не отмечено. Увеличение гемоглобина и эритроцитов на фоне лечения неосложненных случаев ЖДА происходило на 14-16 день, субъективное же улучшение наблюдалось уже в течение первой недели терапии. При проведении поддерживающего лечения анемии также не отмечено осложнений.

*В.С. Климов, С.А. Сысойкина, С.К. Дубов, Е.К. Нехай, П.М. Кондратовский, Л.А. Свердлова*

### **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

*Краевая клиническая больница № 2 (г. Владивосток)*

Одним из серьезных осложнений послекурсовой панмиелосупрессии у онкогематологических больных является язвенно-некротический синдром. Антисептик широкого спектра действия раствор бетадина (повидон-йод — «Эгис», Венгрия), представляющий собой водорастворимую форму йода, применяется в лечении иммунокомпроментированных пациентов с гемобластомами и гематосаркомами в ККБ № 2 с 2002 г. Препарат был назначен четырем больным с продолжительностью фазы глубокой нейтропении 14-18 дней. Препарат назначался для полоскания полости рта (в разведении 1:100, 400 мл ежедневно). У двоих пациентов препарат применялся с целью профилактики. В итоге мукозитов и развития стоматита у данных больных отмечено не было. Еще двое пациентов получили лечение стоматита в комплексе с другими антибактериальными средствами с хорошим эффектом и исчезновением симптомов на 8-10 день. Каких-либо осложнений или побочных эффектов отмечено не было.

*Н.В. Корсакова, Н.А. Величко*

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПИЛОБАКТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

*Поликлиника № 3 (г. Владивосток)*

Основным направлением медикаментозной терапии язвенной болезни (ЯБ) признано снижение интрагастральной кислотности и санации слизистой оболочки от *Helicobacter pylori*. Пролечено 39 больных с ЯБ (22 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 19 до 66 лет. У 35 пациентов наблюдалась ЯБ 12-перстной кишки, 4 — ЯБ желудка. Применялся комбинированный препарат пилобакт («Ранбакси») в течение 7 дней с последующим переходом на ромесек (омепразол) 20 мг 2 раза в день 3-4 недели. В дальнейшем доза ромесека снижалась. В результате болевой и диспептический синдромы купировались на 3-7 день, частота рубцевания язв к концу 3-4 недели лечения составила 96-98%, при контрольном исследовании биоптатов во всех случаях *H. pylori* не обнаружен.

*Л.В. Куколь, А.В. Путьшев, Н.М. Кондрашова*

### **КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРАВИЛ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

Затраты, связанные с госпитальным этапом терапии больных внебольничной пневмонией (ВП), составляют 89-96% в общей структуре затрат на лечение этого заболевания. Больные ВП приблизительно в 80% случаев не нуждаются в госпитализации.

Целью данной работы является клиническая оценка результатов применения прогностических правил (ПП) для определения риска неблагоприятного исхода (НИ) и оценке тяжести при ВП с учетом их доступности, использованного времени и финансовых затрат в больницах общего профиля, а также фармакоэкономической эффективности. Проведена оценка эффективности предсказания исхода заболевания у 345 больных 16-78 лет. Продолжительность лечения составила от 10 до 29 дней. Исследовались правила прогнозирования неблагоприятного исхода при ВП Британского торокального общества (БТО-1, БТО-2 и БТО-м).

При применении исследуемых ПП получены их низкая чувствительность (от 21 до 46%) и слабые положительные предсказывающие значения (17-55%), т.е. способность правил точно предсказывать высокий риск смерти. В тоже время ПП продемонстрировали высокие специфичность (96-98%) и отрицательные предсказывающие значения (95-99%), т.е. способность правил точно определять пациентов с низким риском НИ (выживших). Следовательно, исследуемые ПП оказались более пригодны для выделения пациентов низкого риска НИ, чем высокого. Общая точность правил составила 92-93%. Сроки принятия решения и финансовые затраты для лабораторных исследований в этих правилах сопоставимы с медико-экономическими стандартами, что дает возможность применять их на этапе приемного отделения. Более чувствительным и специфичным оказалось правило БТО-м, которое включает все 4 признака из ПП БТО-1 и БТО-2 (46% и 96%).

*Э.В. Лучанинов, Б.Г. Андрюков, Е.И. Ким*

### **АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

*Главный госпиталь Тихоокеанского флота (г. Владивосток), Владивостокский государственный медицинский университет*

Проведено клиническое наблюдение за 1008 больными 18-25 лет с острой внебольничной пневмонией, находившихся на лечении в главном госпитале ТОФ в 1995-2000 гг. В лечении использовалось более десяти схем лечения антибактериальными препаратами. Клиническая и экономическая эффективность терапии оценивалась по динамике течения болезни и длительности пребывания больного в стационаре. Установлено, что при использовании антибиотиков пенициллинового ряда в сочетании с аминогликозидами и цефалоспоридами клиническая симптоматика болезни купировалась на 1-2 дня быстрее, длительность пребывания больного в стационаре сокращалась на 2-3 дня. Сравнение проводилось с группой больных, получающих в качестве монотерапии аминогликозид. Определен значительный эффект в виде уменьшения длительности пребывания больных на койке при использовании пенициллинов и при их сочетании с аминогликозидами, цефалоспоридами. Стоимость стационарного обслуживания в данном случае покрывала расходы на антибактериальные препараты.

*Е.С. Манюк, В.Г. Изатулин, А.А. Семенов*

### **МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИПОТИРЕОЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ «БАЯКОН»**

*Иркутский государственный медицинский университет*

Исследование проведено с целью изучения эффективности препарата «Баякон» на модели экспериментального гипотиреоза. Гипотиреоз моделировали у 62 беспородных белых крыс-самцов массой 160-180 г. в возрасте 3-4 месяцев. Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа получала мерказолил (10 мг на кг). Препарат вводили ежедневно, перорально, в составе обычного рациона пищи, в течение 2 недель. 2-я группа получала мерказолил в такой же дозе с последующей коррекцией препаратом «Баякон». Препарат вводили эндогастрально ежедневно (0,5 мл на кг) в течение 4 недель. 3-я группа — интактные животные. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по уровню гормонов плазмы крови Т3, Т4, ТТГ.

После 2 недель введения мерказолила уровень гормонов крови у животных 1-й и 2-й групп составлял: Т3 —  $0,7 \pm 0,1$ , Т4 —  $39 \pm 0,8$  и ТТГ —  $5,2 \pm 0,04$  ммоль/л, что соответствовало состоянию гипотиреоза. После 4 недель лечения баяконом уровень гормонов у животных 1-й группы стал: Т3 — на 21,3%, Т4 — на 24,5% ниже нормы, а ТТГ — на 28,4% выше нормы, что говорило о сохранявшемся гипотиреозе. У крыс 2-й группы уровень гормонов соответствовал норме. Таким образом, препарат «Баякон» в дозе 0,5 мл/кг является эффективным средством и благоприятно влияет на функциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе.

*В.А. Мирошниченко, Н.Н. Лосева, Л.М. Матинико, Э.В. Кораблева,*

*В.А. Горбатюк, И.В. Маковецкая*

### **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОДРОСТКОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

Сегодня все более важным считается снижение затрат на диагностику и уменьшение доли инвазивных методов в обследовании больного. Целый ряд исследований, проведенных в 1997-1998 гг., показал, что больным до 40 лет с диспепсическими жалобами можно вполне обойтись без эндоскопии, если имеются надежные методы верификации *Helicobacter pylori* (НР). Мы предлагаем алгоритм диагностики эрозивного поражения гастродуоденального отдела желудочно-кишечного тракта в условиях поликлиники. Проведение конъюнктивальной биомикроскопии, эзографии желудка, при наличии признаков поражения — определение НР (серологический тест, дыхательный тест). При положительном результате теста назначается антихеликобактерная терапия, при отрицательном рекомендуется дообследование с включением эндоскопии.

Представляется значимой возможность ранней диагностики эрозивных поражений желудка и 12-перстной кишки (ДПК) с использованием неинвазивных методов (конъюнктивальная биомикроскопия, эзография

желудка и ДПК, определение лизоцима слюны, общего и секреторного иммуноглобулинов А) в условиях поликлиники при прохождении медицинского освидетельствования подростков на годность к службе в армии, что позволит улучшить диагностику эрозивного поражения слизистой оболочки желудка и ДПК.

С целью учета экономических показателей проводимого обследования больных с гастродуоденальной патологией нами проведен анализ сведения к минимуму издержек (СМА – cost minimization analysis) на проводимые обследования. Предлагаемый алгоритм позволит в большинстве случаев избежать эндоскопического вмешательства и, следовательно, риска инфицирования НР во время процедуры, а также снизить стоимость обследования в два раза.

*В.А. Мирошниченко, Н.Н. Лосева, Т.Я. Янсонс, Л.Н. Камлык, М.А. Ивановская*

### **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНОГО ГАСТРИТА У ПОДРОСТКОВ**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

Эрозивные поражения гастродуоденальной слизистой оболочки встречаются у 5-30% обследованных эндоскопически подростков. Значительное число лекарственных средств, имеющихся в арсенале врача в настоящее время, ставят педиатров перед необходимостью выбора оптимального варианта лечения. Нами предложено использование биологически активных веществ морских гидробионтов (альгинат натрия). Проведена оценка экономических показателей комплексного лечения (с учетом противорецидивной терапии в течение 2 лет) подростков с эрозивным поражением ГДСО, инфицированных и не инфицированных кампилобактером, по каждой из используемых схем (в расчете на 20 человек). Выполнен анализ сведения к минимуму издержек (СМА – cost minimization analysis).

Первичная стоимость лечения по стандартной схеме (амоксциллин, метронидазол, омепразол) была выше по сравнению со схемой, где омепразол был заменен на альгинат натрия. Расходы на курс противорецидивной терапии альгинатом натрия 4 раза в год превышали таковые на противорецидивную терапию альгинатом натрия 2 раза в год и омепразолом. Однако наблюдение в течение 2 лет показало, что противорецидивное использование альгината натрия привело к экономии средств за счет отсутствия обострений в этой группе пациентов.

*И.В. Недорозенюк, О.В. Дмитренко, М.В. Лавренюк, О.А. Данильченко*

### **РОЛЬ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВО ВНЕДРЕНИИ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ**

*Приморская краевая клиническая больница № 1 (г. Владивосток)*

Целью работы послужили мониторинг внедрения и определение эффективности формулярной системы (ФС) в отборе наиболее затратно-эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС). Методы: VEN/ABC-анализ закупок ЛС в больнице за 1997-2001 гг. с помощью автоматизированной системы персонализированного учета ЛС, программа оценки использования ЛС (ОИЛС).

Анализ проводится центром фарминформации и клинической фармакологии ПККБ № 1 с 1997 г. В первом полугодии 1997 г. на второстепенные препараты больница тратила 16% лекарственного бюджета, в то время как на жизненно важные ЛС – 46%. В число самых затратных попали аскорбиновая кислота для инъекций и фосфокреатин. На эти два препарата, рентабельность которых остается сомнительной, пришлось более 8% всех затрат на ЛС. С 1998 г. благодаря внедрению формулярной системы и ОИЛС усовершенствован отбор ЛС для закупки и использования в стационаре. На группу жизненно важных ЛС в 2000 г. израсходовано 94% бюджета, соответственно снизились расходы на прочие препараты. По анализу закупок первого полугодия 2001 г. в десять наиболее затратных ЛС вошли изотонический раствор натрия хлорида, раствор глюкозы, пипекурония бромид, цефотаксим, галотан, альбумин, цефазолин, гепарин, цефуросим, тримеперидин.

*Е.В. Просекова, В.В. Деркач, В.А. Сабыныч*

### **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ**

*Детская городская клиническая больница (г. Владивосток), Владивостокский государственный медицинский университет*

Оценка стоимости лечения бронхиальной астмы (БА) у детей во Владивостоке и фармакоэкономический анализ эффективности различных программ терапии с учетом экономических особенностей региона определили цель настоящего исследования. Анализ стоимости включал прямые медицинские затраты на фармакотерапию, госпитальную и амбулаторную помощь, вызовы скорой медицинской помощи, а также непрямые потери (пенсии по инвалидности, больничные листы родителям). В качестве критериев оценки стоимости-эффективности программ различной базисной терапии использовали стоимость одного бессимптомного дня в году и балльную оценку клинко-иммунологического воздействия лечения по А.М. Земскову (1995). При проведении анализа стоимости-пользы, полученные по опроснику Childhood Asthma Questionnaires, данные оценивали по индексу Rosser-Kind для расчета QALY.

Проведенные исследования определили, что общая стоимость БА у одного ребенка в 1996 г. составляла 4070,84±86,70 руб., в 1998 – 4203,58±46,24 руб. Преобладающий удельный вес расходов в 1996 г. лег на госпитальную помощь, а в 1998 г. – на фармакотерапию. Стоимость БА зависела от тяжести заболевания. При проведении базисной терапии среднетяжелой БА недокромилом натрия по сравнению с кромогликатом натрия, дополнительные затраты оказались незначительными (+6,73 руб.), в то время как увеличение эффективности высокое (дополнительный эффект в году составил 24,3 дня и в баллах – 3,0). Данная динамика определила низкую стоимость единицы эффекта при использовании в качестве базисного препарата недокромила натрия. При включении в терапию БА иммуноотропных препаратов (бронхомунала или лейкинферона) отмечалось снижение затрат и повышение эффективности. Наиболее рациональное сочетание затрат и эффективности терапии среднетяжелой БА отмечено при комплексном применении недокромила натрия и бронхомунала. Затраты на QALY в этой группе составили 3105,65 рублей.

*Е.Б. Рудакова, С.В. Скальский, О.Б. Калинина, Г.В. Степанова, О.М. Ларионова, Г.А. Шамрай*

## **СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ**

*Омская государственная медицинская академия, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Городская больница № 8 (г. Омск)*

Нарушение проходимости маточных труб вследствие образования перитонеальных спаек, безусловно, лидирует среди всех причин бесплодия. Задачей настоящего исследования была оценка социальной и фармакоэкономической эффективности внедрения оригинального способа интраоперационной профилактики рецидива спайкообразования путем интраперитонеального введения раствора верапамила на заключительном этапе операции адгезиолиза.

Клинический результат, социальная значимость и экономическая целесообразность метода оценивались соответственно визуально при динамической лапароскопии и по динамике клеточного и биохимического состава перитонеальной жидкости, по факту наступления беременности и по оценке прямых и не прямых затрат на его реализацию у 23 пациенток. Установлено, что в группе сравнения (12 чел.) исходом хирургического вмешательства, независимо от доступа, являлось преходящее повышение активности в перитонеальной жидкости адгезивных факторов (фибриногена) и некоторых звеньев местного иммунитета (фагоцитарной активности нейтрофилов, продукции лактоферрина, интерлейкинов I-b и VI, фактора некроза опухолей и пр.), что коррелировало со скоростью и распространенностью спайкообразования в раннем послеоперационном периоде. Однократное интраперитонеальное введение верапамила в дозе 20 мг пациенткам основной группы (11 чел.) при отсутствии выраженного влияния на системную гемодинамику эффективно профилактировало рецидив спаечного процесса, препятствуя активации адгезинов и модифицируя коллагенообразующую функцию перитонеальных фибробластов. Возможно, что эффект верапамила в условиях нашего клинического эксперимента обусловлен антипролиферативным действием и прямым вмешательством в окислительно-восстановительные реакции вследствие влияния на микроциркуляцию в зоне повреждения.

В основной группе пациенток в течение года наблюдения не возникло необходимости повторного хирургического адгезиолиза (в группе сравнения – 4), не отмечено наступления внематочной беременности (в группе сравнения – 3), что позволяет надеяться на оптимальные социальные результаты предлагаемого метода при продолжении наблюдений.

*Е.Ф. Семисотова, Ю.В. Майстровская, О.Г. Краснобаева*

## **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

*Владивостокской государственной медицинской университет*

Результаты широкомасштабных клинических испытаний с использованием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) убедительно показали снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности, как при первичной, так и вторичной профилактике атеросклероза. Это позволило рекомендовать статины (при отсутствии тяжелых заболеваний печени и почек) всем больным ишемической болезнью сердца. К сожалению, высокая стоимость оригинальных препаратов (зокора, липримара, мевакора и др.) ограничивает возможность достаточного их применения в лечении атеросклероза, однако появление в последние годы на отечественном рынке эффективных дженериков, доступных по цене для широкого использования, позволяет разрешить эту проблему.

Нами проведено клиническое испытание ингибитора ГМК-КоА-редуктазы препарата «Симвор» (симва-статин) компании «Ранбакси» у 22 пациентов с нестабильной прогрессирующей и стабильной стенокардией II-III ф. кл., постинфарктным кардиосклерозом. Исходный уровень общего холестерина (ОХС) составил  $7,2 \pm 0,5$  ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХсЛПНП) –  $4,4 \pm 0,2$  ммоль/л. Показатели активности аминотрансфераз и креатинфосфаткиназы были в пределах нормы. Симвор назначался по 10 мг один раз в день в течение 4 недель. Через четыре недели лечения уровень ОХС, ХсЛПНП и триглицеридов снизился соответственно на 23,3 и 15% целевого уровня, а снижения ОХС ниже 5,2 ммоль/л и ХсЛПНП до 2,6-2,8 ммоль/л достигли 12 из 22 больных. Остальным пациентам доза симвора была увеличена до 20 мг в сутки, что позволило достичь целевого уровня ХсЛПНП на 8 неделе лечения. Повышения уровня ферментов не зарегистрировано. У большинства больных отмечалась хорошая переносимость препарата, однако в 2 случаях дальнейший прием был отменен в связи с появлением болевых ощущений в мышцах.

*А.И. Симакова, Н.В. Мандракова, Е.В. Маркелова*

## **ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

В литературе имеются данные о применении иммуотропной терапии в лечении клещевого боррелиоза (КБ). В частности, с этой целью использовался комплексный препарат цитокинов лейкинферон (Т.И. Муравина и др., 2002). Учитывая основные механизмы действия рекомбинатного интерлейкина-2 – ронколейкина, считаем целесообразным обоснование его клинического применения при острых и хронических формах КБ. Под наблюдением находилось 6 больных КБ в возрасте от 50 до 66 лет. Всем больным проводили этиотропную терапию доксициклином, на фоне которой пациенты основной группы получали ронколейкин. Препарат вводили подкожно по 500 000 МЕ двукратно с интервалом 48 часов. Контрольную группу составили 10 человек в возрасте от 45 до 67 лет. Под влиянием комплексного лечения в основной группе было зафиксировано уменьшение общетоксического синдрома уже после первого введения, более быстрая нормализация температуры. Однако малое количество больных не позволяет делать окончательных выводов.

Учитывая требования доказательной медицины, запланировано проведение двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по действию ронколейкина при клещевом боррелиозе.

*Л.Ф. Скляр*

## **ЦИТОКИНОКОРРЕКЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С**

*Владивостокский государственный медицинский университет*

В связи с развитием вторичной иммунной недостаточности при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) ведется поиск альтернативных препаратов с иммунокорректирующим действием. Терапия интерфероном, обладающим выраженной противовирусной и иммуномодулирующей активностью, не всегда оказывается эффективной. Наше внимание привлек рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2) – препарат «Ронколейкин» («Биотех»). Целью настоящего исследования явилось изучение содержания ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4,  $\gamma$ -интерферона (ИНФ $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и биоптатах печени больных ХВГ С на фоне лечения ронколейкином.

Под наблюдением находился 81 больной ХВГ С в возрасте от 17 до 43 лет. На фоне общепринятой патогенетической терапии пациенты 1-й группы (41 человек) получали ронколейкин. Контрольную (2-ю) группу составили 40 больных, в лечение которых он не был включен. Содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных в 1-й и 2-й группах до лечения было повышено и составляло соответственно  $20,21 \pm 0,7$  и  $21,6 \pm 1,1$  пг/мл (норма –  $4,27 \pm 1,23$  пг/мл). На фоне терапии ронколейкином уровень ФНО- $\alpha$  снизился в 2 раза ( $9,54 \pm 1,3$  пг/мл), а во 2-й группе оставался достоверно высоким по сравнению с 1-й ( $17,8 \pm 1,5$  пг/мл). При этом обращал на себя внимание высокий уровень содержания ФНО- $\alpha$  в биоптатах печени до лечения ронколейкином ( $167,8 \pm 12,7$  пг/мл) и достоверное его снижение на фоне лечения ( $111,15 \pm 10,8$  против  $146,35 \pm 11,3$  пг/мл во 2-й группе). Увеличение концентрации ИЛ-1 $\alpha$  наблюдалось в обеих группах. Терапия ронколейкином приводила к значительному снижению его уровня, не приводя, однако, их к норме. Во 2-й группе снижения показателя не наблюдалось. Также зафиксировано увеличение концентрации ИЛ-1 $\alpha$  в биоптатах печени в период обострения ( $57,2 \pm 5,86$  пг/мл) и достоверное его снижение в группе больных, леченных ронколейкином ( $25,6 \pm 5,3$  пг/мл). Динамика ИЛ-4 свидетельствовала о значительном увеличении его содержания в сыворотке больных ХВГ С обеих исследуемых групп ( $9,8 \pm 0,5$  и  $9,3 \pm 0,7$  пг/мл соответственно при норме –  $3,24 \pm 0,44$  пг/мл) и достоверном его снижении при лечении ронколейкином по сравнению с контролем. Установлено существенное снижение ИНФ $\gamma$  у больных с ХВГ С в период обострения. Ронколейкин положительно зарекомендовал себя в усилении его синтеза.

Таким образом, у всех больных ХВГ С в период обострения наблюдалось стойкое повышение содержания про- и противовоспалительных цитокинов, что, возможно, являлось следствием дисбаланса цитокиновой системы. Статистически достоверная тенденция к нормализации содержания цитокинов подтверждает иммуномодулирующий эффект монотерапии ронколейкином.

*С.А. Сотниченко*

## **СТОИМОСТЬ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА**

*Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД (г. Владивосток)*

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа экономических аспектов лечения рецидивирующего генитального герпеса у мужчин при монотерапии ацикловиром и комплексной терапии с включением лейкинферона. Использован анализ «стоимость-эффективность».

Обследовано 2 группы пациентов с тяжелым течением генитального герпеса. 1-ю группу (30 чел.) составили пациенты, получавшие монотерапию ацикловиром (200 мг 5 раз в день, 5 дней), 2-ю (30 чел.) – пациенты, получавшие комплексную терапию с включением лейкинферона (10 000 МЕ в/м – 10 инъекций на курс). В качестве критерия эффективности терапии был выбран показатель «число бессимптомных дней в году». Стоимость и эффективность оценивали с учетом данных за год до начала лечения. В стоимость терапии включали стоимость препарата в розничной сети, стоимость его введения, стоимость консультаций, стоимость дополнительного лечения при клинической неэффективности, стоимость дополнительного лечения при вторичной инфекции. Коэффициент эффективности дополнительных затрат при комплексной терапии с лейкинфероном составил  $11,1 \pm 1,3$ .

Таким образом, включение лейкинферона в схему лечения генитального герпеса дает выраженный клинический эффект, при этом стоимость одного бессимптомного дня практически не увеличивается.

*С.Ш. Сулейманов, С.В. Дьяченко, О.А. Локалова, Т.Н. Шишкина*

## **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ**

*Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)*

Изучали фармакоэкономическую эффективность нескольких вариантов антибактериальной терапии острых внебольничных пневмоний (ОВП) у детей от 1 до 5 лет. Работа выполнена в дизайне проспективного рандомизированного исследования. В 1-ю группу (44 чел.) вошли дети, получавшие ступенчатую терапию натриевой солью ампициллина внутримышечно в дозе 100 мг/кг тела в сутки, с последующим переходом на цефалексин перорально в дозе 40 мг/кг в сутки. 2-я группа – дети (33 чел.), получавшие цефалексин перорально на протяжении всего курса в дозе 40 мг/кг в сутки. Контроль – дети (48 чел.), получавшие натриевую соль ампициллина внутримышечно в дозе 100 мг/кг в сутки (наиболее распространенная схема стартовой антибактериальной терапии).

Фармакоэкономическая эффективность оценивалась с использованием метода «затраты-эффективность». В качестве показателя использован интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ). Расчет стоимости представлен затратами на лекарственные средства и расходные материалы.

Наибольший ИККЭ отмечен во 2-й группе –  $84,84 \pm 6,24\%$ , в 1-й он был равен  $81,81 \pm 5,81\%$ , а в контрольной –  $62,50 \pm 6,98\%$ . Наибольшая клиническая эффективность при терапии цефалексином объясняется его более широким антибактериальным спектром. Курсовая стоимость антибактериальной терапии в 1-й группе составила  $76,65 \pm 1,78$  руб., во 2-й –  $20,07 \pm 0,94$  руб. и в контроле –  $175,71 \pm 3,83$  руб.. В 1-й группе затраты на единицу эффективности –  $0,93 \pm 0,08$  руб., во 2-й группе –  $0,24 \pm 0,02$  руб., в контроле –  $2,81 \pm 0,06$  руб.

Таким образом, монотерапии цефалексином ОВП у детей по клиническим и экономическим показателям достоверно эффективнее применения ступенчатой терапии (ампициллином и цефалексином) и монотерапии ампициллином.

*С.Ш. Сулейманов, Е.В. Слободенюк, Т.Ю. Малыгина*

### **ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ ХАБАРОВСКА**

*Дальневосточный государственный медицинский университет, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (г. Хабаровск)*

Целью данной работы является анализ аптечного ассортимента каптоприла, эналаприла и лизиноприла; изучение спроса и предложения. Исследования проводились в период с декабря 2000 по март 2002 г. В государственных аптеках Хабаровска имелись  $72,7\%$  ассортимента каптоприла,  $100\%$  – эналаприла и  $75\%$  – лизиноприла. В коммерческих аптеках и в оптовых фирмах ассортимент препаратов составил  $100\%$ .

Результаты анкетирования провизоров показали, что наибольшим спросом пользуется эналаприл в связи с большим диапазоном дозировок и удобством применения, а также доверие к компании-производителю. Проводилось анкетирование и среди врачей (терапевтов и кардиологов). При лечении мягкой артериальной гипертензии они предпочитали назначать эналаприл ( $65,7\%$ ) и лизиноприл ( $13,1\%$ ). При гипертоническом кризе врачи использовали в  $44,7\%$  случаев капторил. При тяжелой гипертензии они предпочитали лизиноприл ( $71\%$ ) и эналаприл ( $63,1\%$ ).  $92,1\%$  врачей проводили внутригрупповую замену препаратов. Среди причин, приводящих к замене препаратов, отмечались его доступность для пациента ( $50\%$ ), побочные эффекты ( $36,8\%$ ), особенности фармакокинетики ( $34,2\%$ ). В целом  $84,2\%$  врачей предпочитают назначать эналаприл. По результатам наблюдения за покупаемостью препаратов выяснено, что стабильно высоким спросом пользовался энап (KRKA), значительно снизился спрос на эднит (G.R.), что можно объяснить более высокой стоимостью препарата. Заметно увеличился спрос на эналаприл-акри (акрихин), что объясняется реальностью соотношения цены и качества. Препарат «Энам» (Dr. Reddy's Lab., Индия), перестал пользоваться спросом, возможно, из-за недоверия покупателя к заводу-производителю. В 2002 по сравнению с 2001 г. отмечен рост цен, в частности, оптовая цена на эналаприл увеличилась на  $8,7\%$ , а розничная – на  $8,8\%$ .

*С.Ш. Сулейманов, Н.В. Кирпичникова, С.В. Дьяченко, О.А. Локалова*

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ**

*Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)*

Изучали влияние метаболических типов ацетилирования на течение острых внебольничных пневмоний (ОВП) у детей. Обследовано 157 детей с острой внебольничной пневмонией в возрасте от 3 до 14 лет, в дизайне простого слепого рандомизированного исследования. Тип ацетилирования определялся по методу Воленберга в модификации Гребенника (уровень неизмененного изониазида в моче). Установлено, что дети, имеющие медленный тип ацетилирования (1 группа) составили  $32,48\%$ , а быстрый тип ацетилирования (2 группа) –  $67,52\%$ . По поло-возрастному признаку и локализации воспалительного процесса в легких в сравниваемых группах отличий не выявлено. Клиническая картина внебольничной пневмонии у медленных ацетиляторов характеризовалась более продолжительным сохранением фебрильной температуры тела ( $3,43 \pm 0,32$  сут.), по сравнению с быстрыми ( $1,99 \pm 0,12$  сут.), локальная симптоматика соответственно  $15,39 \pm 1,28$  сут. и  $9,08 \pm 0,48$  сут. Показатели гемограммы полностью нормализовались к моменту выписки в 1-й группе у  $60,78 \pm 6,84\%$ , во 2-й – у  $77,36 \pm 4,06\%$ . Рассасывание инфильтрации на рентгенограммах в группах произошло на  $18,80 \pm 0,90$  и  $12,88 \pm 0,42$  сут. соответственно. Осложненные формы пневмоний наблюдались достоверно чаще в 1-й группе ( $41,17\%$ ), чем во 2-й ( $11,31\%$ ). Длительное сохранение клинических симптомов и очагов инфильтрации на рентгенограммах требовало проведения второго курса антибактериальной терапии у  $76,47\%$  детей с медленным фенотипом ацетилирования, в то время как у пациентов с быстрым метаболизмом изониазида данная терапия применялась только в  $17,92\%$  случаев. При этом во 2-й группе средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила  $14,39 \pm 0,42$  сут., в 1-й –  $20,82 \pm 0,84$  сут.

Таким образом, у детей с медленным фенотипом ацетилирования достоверно чаще отмечаются осложненные формы острых пневмоний, а положительная динамика клинико-лабораторных показателей происходит более длительно, чем у быстрых ацетиляторов.

*С.Ш. Сулейманов, Е.Н. Шепелева, Н.В. Кирпичникова, Е.В. Слободенюк*

### **К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

*Дальневосточный государственный медицинский университет, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (г. Хабаровск)*

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных сердечно-сосудистых заболеваний, доля которых в структуре общей смертности составляет  $20-50\%$ . В связи с тем, что лечение заболевания проводится пожизненно, актуальной является не только проблема подбора адекватной фармакотерапии, но

и безопасное применение препаратов. Нежелательные побочные реакции возникают у 10–20% госпитализированных. В США ежегодно погибает в результате осложнений от лекарственных средств примерно 200 тыс. человек. В настоящее время рекомендуется использовать для лечения АГ несколько основных классов лекарственных средств: тиазидные и тиазидоподобные диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств можно разделить на две группы: предсказуемые – фармакологические, токсические, взаимодействие с другими лекарственными средствами – и непредсказуемые – иммунные, идиосинкразия, генетически обусловленные. Обращает на себя внимание факт недостаточного отражения в медицинской документации побочных действий и осложнений при проведении фармакотерапии АГ. В свете данной проблемы проведены скрининговые исследования по выявлению и регистрации побочных действий основных групп антигипертензивных средств у больных, находившихся на лечении в различных медучреждениях Хабаровска.

Было выявлено несоблюдение стандартов диагностики и лечения больных АГ – назначение препаратов с однонаправленным действием и случаи полипрагмазии. Установлено, что из побочных действий регистрировались только аллергические реакции. Однако имевшаяся в этих случаях полипрагмазия не позволяла вычленивать препарат, вызвавший реакцию.

В связи с наличием широкого перечня лекарственных препаратов для лечения АГ при выборе рациональной фармакотерапии необходимо учитывать не только патогенетические механизмы, сопутствующую патологию, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, но и риск развития нежелательных реакций. Существенную роль в организации четкого контроля здесь должны сыграть региональные, краевые, городские центры по контролю безопасности лекарственных средств.

*С.А. Ужевко, М.В. Калитина, Т.А. Шуматова, О.Б. Баранова, Т.Г. Слепцова, М.П. Мельниченко*

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ АПФ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ**

*Владивостокский государственный медицинский университет, Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)*

Муковисцидоз (МЗ) – одно из частых аутосомно-рецессивных системных заболеваний, приводящих к глубокой инвалидизации и нередко ранней гибели больного. Заболевание имеет хроническое течение, с неуклонным прогрессированием патологического процесса в органах дыхания, поджелудочной железе, печени и т.д. Поэтому данные больные требуют постоянного и пожизненного комплексного лечения.

Обычно с целью коррекции осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы используются сердечные гликозиды в сочетании с диуретиками. Для снижения давления в легочной артерии применяют бронходилататоры, вазодилататоры, адреноблокаторы, антагонисты кальция. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способствуют гуморальной разгрузке сердца. Цель работы состояла в анализе клинической эффективности применения ингибиторов АПФ при лечении осложнений муковисцидоза у детей.

На учете в ККЦОМД состоит 27 детей, больных МЗ, в возрасте от 1 года 9 месяцев до 17 лет (18 мальчиков, 9 девочек). У большинства (22 чел.) выявлена смешанная форма заболевания, преимущественно легочная форма – у 5 больных. У 8 из 27 детей были зарегистрированы симптомы хронической легочно-сердечной недостаточности I–III степени, а по данным эхокардиографии было увеличение давления в а. pulmonalis и дилатация правых отделов сердца. С целью купирования данных осложнений в комплексную терапию были включены ингибиторы АПФ (энап, капотен). На фоне их приема у всех детей удалось добиться улучшения показателей внешнего дыхания: восстановления или увеличения объема форсированного выдоха и других показателей спирограммы, купировать тахикардию и тахипноэ, уменьшить цианоз. Применение данных препаратов позволило избежать назначения или постепенно отменить сердечные гликозиды и другие средства традиционной терапии легочно-сердечной недостаточности.

*С.А. Ужевко, Е.П. Маркова, С.Н. Шишацкая, М.И. Штыфлюк*

### **ДИЕТОТЕРАПИЯ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**

*Владивостокский государственный медицинский университет, Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)*

Лактазная недостаточность (ЛН) – наиболее частая ферментопатия у детей. На практике данный синдром часто расценивается как проявление дисбактериоза кишечника. Его коррекция при ЛН без необходимой диетотерапии не дает желаемого эффекта. Целью исследования была оценка эффективности диетотерапии у детей с ЛН и оптимизации медикаментозного лечения. В детской консультативной поликлинике ККЦОМД за 2001 г. выявлено 150 детей с ЛН в возрасте до 1 года. Все дети ранее получали лечение по поводу дисбиоза кишечника. Лишь в половине случаев эта терапия имела кратковременный эффект. Диагноз ЛН выставляли на основании типичной клинической картины и положительной реакции Бенедикта. Показатели редуцированных сахаров находились в пределах от 0,15–0,4%. На момент установления диагноза 65 детей (43%) вскарммливались грудным молоком, а 85 детей находились на искусственном вскармливании. Лечение последней группы не представляло трудностей – всем детям были подобраны низколактозные рационы питания. В подавляющем большинстве случаев диетотерапия дала быстрый и полноценный эффект. Только 7 детям была дополнительно назначена медикаментозная терапия (сметта, хилак-форте). Для детей, находившихся на грудном вскармливании, разработано этапное лечение. Переход к следующему этапу обусловлен неэффективностью предыдущего. Первый этап включает низколактозную диету кормящей матери и сцеживание первой порции молока (наиболее богатой лактозой) перед кормлением.

Об эффективности данных мероприятий свидетельствовало уменьшение симптомов непереносимости лактозы и слабобожжительная или – реже – отрицательная реакция Бенедикта. У 12 детей (18,5%) первый этап был эффективен, что позволило сохранить исключительно грудное вскармливание. На втором этапе лечения в рацион детей включали безлактозные адаптированные смеси (AL-110, ALSOY, безмолочные прикормы). Объем смеси составлял 1/2-1/4 от объема кормления. Эффективность мероприятий второго этапа выявлена в 48 случаях (73.8%). Третий этап включал медикаментозную терапию сорбентами, пробиотиками, комплексными препаратами. Только 5 детей из 65 нуждались в медикаментозной терапии.

*Л.С. Федотова*

## **НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ**

*Российский государственный медицинский университет (г. Москва)*

Стабильное развитие фармацевтического рынка (ФР) предполагает решение комплекса проблем. Важнейшими из них являются повышение конкурентоспособности отечественных производителей, эффективные госнадзор и регулирование ФР, создание нормативно-правовой базы фармацевтической деятельности, развитие и совершенствование организационной структуры фармацевтических фирм, создание фармацевтических фирм как маркетинговых компаний, имеющих собственное производство, учет процессов глобализации и создание тем самым реальных предпосылок интеграции российских производителей лекарств в мировой рынок, коренное изменение содержания социальной политики государства, реформирование в целом системы здравоохранения.

Одной из главных проблем является осуществление эффективной государственной политики регулирования ФР. Как показывает мировой опыт, он является едва ли не самым регулируемым, что не мешает ему быть высокоприбыльным. Недооценка роли государства привела к разрушению в целом системы управления фармацевтической деятельностью. Однако государственные органы не должны диктовать условия «игры», а регулировать только те вопросы, которые невозможно решить с помощью рыночных механизмов. При этом государство в большей степени может выполнять роль арбитра, в компетенции которого организация и осуществление надзора за всей сферой фармацевтической деятельности независимо от форм собственности. Государственная политика предполагает четкую координацию деятельности федерального центра и регионов. Отсутствие же единого подхода порождает множество негативных последствий, что отражается на конечном потребителе лекарств. Велика роль научно-обоснованной налоговой политики. Введение с 1 января 2002 г. 10%-ного НДС, таможенных пошлин, отмена льгот по налогу на прибыль, которые раньше распространялись на выпуск жизненно важных лекарств, несомненно, приведут к снижению рентабельности предприятий, что скажется на возможности заводов реконструировать производство, внедрять новые технологии, обновлять ассортимент лекарств и переходить на стандарты GMP. По данным ЦМИ «Фармаэкспорт», уже сейчас доля импорта на ФР составляет около 70%, так как российские препараты не могут конкурировать с импортными по качеству, затратам на производство и продвижение, технологиям создания брендов. По прогнозам в 2002 г. новый НДС замедлит динамику ФР, а рост розничных цен составит в среднем 18-20%, что, несомненно, обострит решение многих социально-экономических проблем России.

### **Вниманию авторов!**

Редакционная коллегия Тихоокеанского медицинского журнала обращает внимание на необходимость соблюдения при подготовке статей изложенных ниже правил.

Статья должна иметь визу руководителя учреждения, в котором выполнена работа, и сопроводительное письмо на бланке организации с круглой печатью. Следует указать фамилию, имя, отчество и адрес (в т. ч. *e-mail*) автора, с которым при необходимости редакция будет вести переписку.

Статья должна быть напечатана на машинке или компьютере на одной стороне стандартного листа формата А4 с двойным интервалом между строками (56-60 знаков в строке, включая знаки препинания и пробелы, 29-30 строк на странице). Ширина полей: слева — 3 см, справа — 1 см. Принимаются первый и второй экземпляры. К статье прилагается 3,5-дюймовая дискета с набором в формате Word'95/97 для Windows (с расширением \*.doc и/или \*.rtf).

Объем передовых и обзорных статей не должен превышать 12 страниц, оригинальных исследований — 8 страниц, сообщений методического и информационного характера — 4 страниц (за исключением иллюстраций, списка литературы и резюме). В начале первой страницы указываются: инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение и город, где выполнена работа, а также ключевые слова (не более четырех).

Все цитаты, химические формулы, таблицы и дозировки препаратов, приводимые в статьях, должны быть тщательно выверены и подписаны на полях автором.

Сокращение слов, имен и названий (кроме общепринятых) без расшифровки не допускается, количество аббревиатур, словосочетаний, наиболее часто встречающихся в тексте, с расшифровкой — не более четырех. Единицы измерения даются по системе СИ.

Количество иллюстраций (фотографий, рисунков, диаграмм, графиков) не должно превышать 3. Фотографии должны быть черно-белыми, прямоугольными и контрастными, рисунки — четкими, диаграммы и графики выполнены тушью. На обороте второго экземпляра иллюстрации мягким карандашом указываются ее номер, фамилия первого автора, название статьи, обозначаются верх и низ. Рисунки и фотографии следует вкладывать в отдельный конверт, на котором указываются фамилия первого автора и название статьи. Подписи к иллюстрациям даются на отдельном листе в 2 экземплярах в порядке нумерации рисунков. В подписях к микрофотографиям указывают метод окраски и увеличение. Место в тексте, где должна быть иллюстрация, следует пометить квадратом на левом поле. В квадрате указывается номер иллюстрации.

Если иллюстрации (черно-белые) представляются в электронном виде, они должны быть приложены в виде отдельных файлов в формате TIFF (расширение для РС — \*.tif) или JPEG с минимальной компрессией (рас-

ширение \*.jpg) в натуральную величину с разрешением 300 ppi (точек на дюйм). **Рисунки в виде внедренных в Word'95/97 файлов не принимаются!**

Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф — соответствовать их содержанию, цифры в таблицах — соответствовать цифрам в тексте.

Библиографические ссылки в тексте приводятся в квадратных скобках, по номерам — в соответствии с пристатейным списком литературы. Библиография должна содержать как отечественные, так и иностранные работы за последние 10-15 лет. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на более ранние труды. В оригинальных статьях цитируются не более 15 источников, в передовых статьях и обзорах — не более 30. Авторы несут ответственность за правильность библиографических данных.

Пристатейная литература оформляется в соответствии с ГОСТом 7.1—84. Источники нумеруются и указываются строго в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных) в оригинальной транскрипции. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в общем алфавитном порядке, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов в общем алфавитном порядке.

Если статья написана коллективом авторов, то указываются первые три фамилии, а далее ставится «и др.». Если авторов всего 4, то указываются все авторы. Ссылки на статьи из журналов и сборников оформляются так: Автор // (две косые линии) Название журнала или сборника. — Место издания, год. — С. (страницы) от-до. Ссылки на монографии оформляются следующим образом: Автор. Полное название книги. — Место издания: название издательства, год. — (количество страниц) с. Монография, написанная коллективом авторов (более 4 человек), помещается в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указываются фамилии трех авторов, а далее ставится «и др.».

К статье прилагается резюме объемом до 0,5 страницы в 2 экземплярах.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять рукописи.

Работы направлять по адресу:

*690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.  
Владивостокский государственный медицинский университет,  
редакция Тихоокеанского медицинского журнала.*

Не принятые к опубликованию работы авторам не возвращаются.