

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ
LXXXI

2

2000

Казанский мед. ж., 2000, 81, 2, 81—160.

100 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ЖУРНАЛА



Редакционная коллегия:

Д.М. Зубаиров (главный редактор),

Д.К. Баширова, В.Ф. Богоявленский (зам. главного редактора), Х. З. Гафаров,
М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), К. Ш. Зыятдинов, И.А. Латфуллин,
Н.К. Агишева (отв. секретарь), И. Г. Низамов, О. И. Пикуза, И. А. Салихов,
Э.Н. Ситдыков, И.Ф. Фаткуллин, М.Ш. Шафеев

Редакционный совет:

Н.Х. Амиров (Казань), В.Ю. Альбицкий, (Казань), Э.И. Аухадеев (Казань),
А.А. Визель (Казань), Р.М. Газизов (Казань), А.Н. Галиуллин (Казань),
В.И. Галочкин (Казань), А.А. Гильманов (Казань), В.Е. Григорьев (Казань),
Д.Ш. Еналеева (Казань), В.Ф. Жаворонков (Казань), Ш.З. Загидуллин (Уфа),
Л.Е. Зиганшина (Казань), И.А. Ибатуллин (Казань), Г.А. Иваничев (Казань),
М.Ф. Исмагилов (Казань), И.И. Камалов (Казань), А.М. Карпов (Казань),
Б.А. Королев (Нижний Новгород), А.Ф. Краснов (Самара), В.А. Кузнецов (Казань),
Л.А. Лещинский (Ижевск), М.З. Миргазизов (Казань), М.К. Михайлов (Казань),
И.З. Мухутдинов (Казань), А.П. Нестеров (Москва), Г.Г. Нуреев (Казань),
О.К. Поздеев (Казань), В.П. Рассанов (Йошкар-Ола), И.М. Рахматуллин (Казань),
М.Р. Рокицкий (Казань), И.Г. Салихов (Казань), Е.П. Сведенцов (Киров),
Р. М. Тазиев (Казань), В. В. Талантов (Казань), Р. Г. Фатихов (Казань),
Р.Р. Хабибуллаев (Наб. Челны), Р.У. Хабриев (Москва), Р.Ш. Хасанов (Казань),
А. Д. Царегородцев (Москва).

Издается с 1901 года

Выходит 6 раз в год

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СНГ.

Адрес редакции "Казанского медицинского журнала":
г. Казань, ул. Декабристов, 2. Тел. 43-70-74.

Корреспонденцию направлять по адресу:
420066, г. Казань, а/я 53.

Адрес "Казанского мед. ж." в сети "Internet"
http://www.kcn.ru/tat_en/science/kazmed

Литературный редактор А.Ш. Закирова
Компьютерная верстка А.И. Никиткова

Журнал зарегистрирован в Госкомитете по печати РФ, свидетельство № 1198.
Подписано в печать 14.04.2000 г. Формат издания 70×108¹/₁₆. Бум. мел. № 1.
Гарнитура таймс. Объем 5 п.л. Уч. изд. 10,8. Тираж 615 экз. Зак. Э-158.

Отпечатано в типографии ГУП ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2.

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАРТ
АПРЕЛЬ
2000

2

ТОМ
LXXXI

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

615.15(470.41)

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ЕЕ СТАНОВЛЕНИЕ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Л.Е. Зиганишина, Н.И. Галиуллин, Р.С. Сафиуллин, Н.Т. Газизова, А.У. Зиганишин

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. И.Е. Зимакова)
Казанской государственной медицинской академии, кафедра фармакологии
(зав. — проф. Р.С. Гараев) Казанского государственного медицинского университета,
Министерство здравоохранения Республики Татарстан*

В настоящее время, по данным ВОЗ, не менее 70% лекарств на мировом рынке — дубликаты или не являются жизненно важными средствами. У ряда лекарств наблюдается неблагоприятное соотношение риска и эффекта. Многие новые препараты не соответствуют по показаниям основным потребностям большинства населения, они значительно дороже существующих лекарств. Устойчивой тенденцией последних лет всемирного масштаба является увеличение стоимости лекарственных средств, по данным экспертов ВОЗ, в среднем на 20% в год, причем таких, которые наиболее часто используются большинством населения (противоязвенных, антигипертензивных препаратов и антибиотиков) [1]. В таких условиях чрезвычайно актуальной становится проблема рационального использования лекарственных препаратов. Врачам в ежедневной практике необходимо осуществлять выбор лекарственного препарата конкретному больному, обеспечивая тем самым максимальный терапевтический эффект при разумных затратах. Такой выбор лекар-

ственного средства должен быть научно обоснованным.

Анализ рациональности фармакотерапии в мировой медицинской практике, проведенный экспертами ВОЗ, показал, что для всех стран общими проблемами являются следующие: полипрагмазия (назначение большого количества лекарственных препаратов одновременно), злоупотребление инъекционными лекарственными формами, антибиотиками, психотропными средствами, комбинированными препаратами, неверный выбор дозы, длительности лечения, а также путаница при использовании фирменных (коммерческих) наименований лекарственных средств. Анализ обоснованности использования лекарственных средств по фармакологическим группам позволил экспертам ВОЗ констатировать, что в целом в мировой медицинской практике нерационально назначаются противодиарейные, противоязвенные препараты, антидепрессанты, транквилизаторы и антибиотики. Нерациональное же назначение лекарственных средств, увлечение и злоупотребление

ими приводят к развитию многочисленных побочных эффектов.

Все эти условия в совокупности определяют насущную необходимость практического внедрения системы регулирования назначения и потребления лекарственных препаратов. Такой системой, зарекомендовавшей себя во всемирном масштабе, является формулярная система, основанная на концепции ВОЗ жизненно важных лекарственных средств (ЖВЛС) [2]. Сущность этой концепции заключается в тщательном отборе ограниченного числа лекарственных средств: наиболее эффективных, безопасных и доступных для большинства населения по стоимости. Требованиями сегодняшнего дня являются доказанная эффективность и безопасность лекарственных средств, то есть опубликованные результаты больших многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в соответствии с правилами качественной клинической практики и проанализированных по методологии клинической эпидемиологии (доказательной медицины).

Концепция ЖВЛС была первоначально разработана для развивающихся стран, тем не менее она успешно используется во всем мире и является основой формулярной системы, определяющей принципы лекарственного обеспечения в Великобритании, Нидерландах, США, Канаде, Австралии и др. [4, 5]. В России формулярная система внедрена и успешно функционирует в Рязанской, Псковской и Нижегородской областях. Ведется интенсивная работа по созданию Российского национального формулярного справочника.

В настоящее время Министерство здравоохранения Республики Татарстан проводит большую работу по внедрению формулярной системы [3]. В феврале 1999 г. приказом МЗ РТ № 105 был создан Республиканский формулярный комитет во главе с первым заместителем министра здравоохранения РТ Н.И. Галиуллиным. Приказом предписывается создание формулярных комиссий во всех лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) республики, а Республиканскому комитету — разработка формуляра лекарственных средств Татарстана.

Внедрение формулярной системы в Республике Татарстан осуществляется при идеологической, информационной, методологической и экспертной поддержке ВОЗ. Непосредственную помощь формулярному комитету РТ оказывают специальный проект ВОЗ для новых независимых государств (ННГ) и России по реформированию фармацевтического сектора здравоохранения и улучшению лекарственной помощи населению, а также программа по фармацевтическим препаратам (руководитель — доктор Ната Менабде). Примерами высокой результативности работы проекта являются большие успехи, достигнутые в следующих направлениях работы. Так, в Грузии реально действует система возмещения затрат на лекарственное обеспечение, в Армении четко функционирует формулярная система в стационарах. Примером внедрения формулярной системы на уровне национальной политики государства стал Кыргызстан, где совместно с ВОЗ издан первый в ННГ формулярный справочник. Приоритетными задачами специального проекта ВОЗ являются следующие: 1) обеспечение доступности лекарственных средств; 2) рациональное использование лекарств; 3) фармацевтический менеджмент; 4) гарантированное качество продуктов и услуг; 5) образование.

Начиная с 1998 г. основой стратегии развития всех направлений проекта служит подход “фокус на пациента” [6]. В июне 1999 г. в штаб-квартире Европейского бюро ВОЗ в Копенгагене (Дания) состоялось стратегическое совещание сотрудников и независимых экспертов ВОЗ [7], на которое была приглашена в качестве эксперта от Татарстана и России проф. Л.Е. Зиганшина. В числе проблем, требующих, по мнению экспертов ВОЗ, первоочередного решения, выдвинуты следующие: отсутствие у врачей действующих стимулов к рациональному назначению лекарств, недостаток контроля и системы оценки использования лекарственных средств (обратной связи), персистирование устаревших препаратов и знаний, преобладание коммерчески ориентированных источников лекарственной информации. В связи с этим было принято решение о том,

что в развитии инициатив проекта в рамках общей стратегии “фокус на пациента” следует выделить самостоятельное направление “фокус на врача”, уделяв особое внимание последипломному образованию в области клинической фармакологии. Татарстан был выбран руководством проекта в качестве пилотной области по внедрению формулярной системы и новых образовательных технологий в клинической фармакологии.

Внедрением формулярной системы занимаются в настоящее время многие медицинские и фармацевтические работники республики, поэтому в настоящей статье мы приводим основные понятия и принципы функционирования формулярной системы.

Формуляр (формулярный список) — это особый список определенного числа лекарственных средств, который носит ограничительный характер и позволяет использовать только те средства, которые входят в этот список. Формуляры составляют отдельно для каждого типа лечебного учреждения, а на их основе разрабатывают формуляр региона, а затем и национальный формуляр. Далее ЛПУ работают в рамках национального формуляра. Этим достигается значительное сокращение номенклатуры используемых средств, повышается терапевтическая отдача лекарственных препаратов, облегчаются закупки.

На уровне лечебного учреждения формулярная система подразумевает создание формулярно-терапевтического комитета (ФТК), отвечающего за разработку формуляра — ограниченного числа лекарственных средств, утвержденных для использования и закупок данной больницей (клиникой). В идеале такой список составляется путем тщательного анализа структуры заболеваемости (по каждой отдельной нозологии), уровней потребления и стоимости курса лечения каждого заболевания. Таким образом, формулярная система — это процесс, включающий отбор специалистами ФТК лечебного учреждения из всех имеющихся на рынке страны наиболее терапевтически и затратно эффективных, а также безопасных лекарственных средств, разработку и распро-

странение объективной лекарственной информации, обучение персонала больницы, мониторинг правильности использования препаратов и принятие мер по предотвращению и исправлению ошибок фармакотерапии. Формуляр ЛПУ может вводить ограничения на использование некоторых препаратов, оставляя это право только за специалистами.

Формулярный список не аналогичен перечню жизненно важных лекарственных средств, поскольку обычно носит ограничительный характер, в то время как перечень ЖВЛС не ограничивает использование лекарственных средств только внесенными в него, а имеет рекомендательный характер. Являясь основным инструментом рационального использования лекарств врачами, формулярная система предусматривает обязательность службы клинических фармакологов и призвана помочь решить также практические проблемы фармацевтического сектора здравоохранения: ограниченные средства на закупку лекарственных препаратов, постоянно увеличивающееся число терапевтических альтернатив, наличие на рынке небезопасных и неэффективных лекарств, активную, а порой и агрессивную рекламную политику фармацевтических фирм, отсутствие объективной лекарственной информации.

Одной из самых важных концепций внедрения формулярной системы является требование отбора лекарств и внесения их в формуляр под генерическими (международными непатентованными наименованиями — МНН). Каждое лекарство имеет химическое (например, 6-[D(-)-аминофенилацетамид]-пенициллиновая кислота) и международное, или генерическое (например, ампициллин), наименование. Генерическое наименование официально независимо от производителя. Коммерческое (торговое, фирменное) наименование (например, полициллин) дается производителем для того, чтобы потребитель отличал его препарат от аналогичного препарата других фирм. Генерические наименования лекарств более информативны, чем фирменные, и отражают принадлежность к определенному классу лекарственных

препаратов. При этом назначение препаратов под генерическими наименованиями позволяет больничному провизору проводить генерическую замену, тогда как фирменная номенклатура обязывает отпускать только указанное в рецепте средство. Кроме того, генерические наименования позволяют закупать препараты у различных поставщиков, что обеспечивает минимизацию затрат.

Использование фирменных названий обосновано только тогда, когда одни и те же лекарственные препараты, выпускаемые различными фирмами, различаются по биодоступности столь существенно, что это может привести к изменению их эффективности. Это относится к сердечным гликозидам, противосудорожным, гормональным средствам, противоаритмическим и другим препаратам с узким терапевтическим индексом. Другой обоснованной причиной внесения фирменных наименований в формуляр является использование препаратов пролонгированного действия, когда для получения нужного эффекта важно обозначить их фирменное наименование.

При создании формулярного списка ЛПУ необходимым предварительным этапом являются анализ структуры заболеваемости и экспертная оценка перечня закупаемых и используемых лекарственных средств за последние 2—3 года. Это необходимо ФТК для того, чтобы оценить, удовлетворяются ли терапевтические нужды больных и правильно ли закупаются и используются лекарственные средства.

После составления формулярный список препаратов выносится ФТК на голосование, утверждается и распространяется среди всего медицинского персонала ЛПУ. Главный врач издает приказ об обязательности формулярного списка для врачей при назначении лекарственных средств и для работников аптеки при проведении закупок. Приказ оглашается на общем собрании больницы вместе с информацией о функционировании и регулирования формулярной системы, принятой ФТК. С этого момента больница закупает толь-

ко внесенные в формулярный список препараты. Существующие запасы не вошедших в список средств могут назначаться и использоваться до полной их реализации.

Следует иметь в виду, что терапевтические требования отдельных пациентов не всегда могут быть удовлетворены лекарствами больничного формуляра. Для таких случаев ФТК устанавливает регулирование использования неформулярных препаратов. Запрос на использование неформулярного препарата всегда привязан к определенному пациенту и производится с помощью специально разработанной ФТК формы. Лечащий врач заполняет форму и направляет ее в ФТК. Если обоснование врача признается достаточно веским, больница закупает необходимое количество препарата для пациента.

ФТК должен анализировать на формулярной основе все поступившие запросы на неформулярные препараты. Если ФТК выявляет в результате такого анализа частые запросы определенного препарата и решает, что он превосходит по качеству существующий формулярный препарат, то может быть принято решение о включении нового препарата в формулярный список и исключении старого средства. ФТК рассматривает проведенный анализ и принимает решение, а затем должен немедленно выпустить информационное письмо об изменениях в формуляре с кратким описанием включенного в список препарата.

Врачи и провизоры должны четко понимать смысл генерических и терапевтических замен лекарственных препаратов. Генерическая замена — это замена биоэквивалентных лекарственных препаратов, содержащих одно и то же (химически) активное вещество, идентичное по силе, концентрации, дозировке, лекарственной форме, путям введения. Генерической является, например, замена обзидана анаприлином, так как генерическим названием обоих препаратов выступает пропранолол. Замена свиного инсулина на человеческий не считается генерической, как не является генерической замена препарата быстрого действия на препарат пролонгиро-

ванного действия. Генерическая замена может осуществляться провизором. Терапевтическая замена — это замена препаратов одинакового терапевтического действия, не представляющих собой генерические аналоги. Поскольку официально признанных терапевтических эквивалентов не существует, решение должно приниматься самостоятельно каждым ФТК отдельной больницы. Примерами препаратов, часто рассматриваемых как терапевтически эквивалентные, служат фуросемид (40 мг) и этакриновая кислота (50 мг), преднизолон (5 мг) и триамцинолон (4 мг). Терапевтическую замену может производить только врач.

Формулярный процесс не заканчивается созданием формуляра и его распространением в лечебном учреждении. Формулярная система предусматривает систематический (не менее одного раза в 3 мес) пересмотр формуляра на основании анализа использования лекарственных средств, а также предложений, поступающих от медицинского и фармацевтического персонала.

Необходимо создать четкий механизм оповещения медицинского персонала ЛПУ обо всех изменениях в формулярном списке. Это может быть распространение в больнице протоколов заседаний ФТК или рассылка в отделения информационных писем. Об изменениях в формуляре можно сообщать и устно на конференциях, однако письменный способ всегда более предпочтителен и надежен.

Таким образом, формулярная система, эффективность функционирования которой доказана опытом самых передовых стран мира, безусловно будет способствовать наиболее рациональному и оптимальному лекарственному обеспечению населения Республики Татарстан. Правильно внедренная формулярная система поможет в сокращении числа наи-

менований закупаемых лекарств и снижении общих расходов на закупки или позволит теми же средствами закупать большее количество безопасных и эффективных лекарственных средств. Наличие конечного списка используемых в ЛПУ лекарств даст возможность проводить целевые программы повышения квалификации врачей и собирать более полную информацию о лекарственных средствах. В рамках стратегии “фокус на врача” формулярная система гарантирует врачам научно обоснованный подход к фармакотерапии, поскольку формуляр лекарственных средств является средством создания и обновления стандартов качества лечения в конкретных лечебно-профилактических учреждениях. Формулярная система обеспечит максимальную затратную и терапевтическую эффективность, а также безопасность фармакотерапии для конкретного больного, реализуя стратегическую линию ВОЗ “фокус на пациента”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Де Врис Т.Р.Г.М., Хеннинг Р.Г., Хогерзейл Г.В. и др. Руководство по надлежащему назначению лекарств. — ВОЗ. — Программа действий по основным лекарственным средствам. — Женева, 1997.
2. Мор Т., Быков А., Савелли Э. и др. Руководство по внедрению формулярной системы в лечебных учреждениях. — ВОЗ. — Проект рационального фармацевтического менеджмента. — Арлингтон — Москва, 1997.
3. Формулярная система: Методологическое руководство по разработке и внедрению/Под ред. Галиуллина Н.И., Сафиуллина Р.С., Газизовой Н.Т. и др. — Казань, 1999.
4. British National Formulary, 37-th edition. — London, 1999.
5. Doing more good than harm: the evaluation of health care interventions/ Eds. K.S. Warren, F. Mosteller. — N.-Y., 1993.
6. The Patient in Focus—a strategy for pharmaceutical sector reform in newly independent states. — WHO/EURO, Copenhagen, 1998.
7. Strategy group meeting report/WHO special project on pharmaceuticals in NIS. — WHO, Copenhagen, 1999.

Поступила 17.01.00.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Р.Г. Тухбатуллина, Р.С. Сафиуллин

*Кафедра организации и экономики фармации (зав. — доц. Р.С. Сафиуллин)
Казанского государственного медицинского университета*

В периоде формирования фармацевтического рынка, когда в качестве экономических регуляторов выступают рыночные отношения, кардинальные преобразования претерпевает система лекарственного обеспечения населения Республики Татарстан. Экономическая и юридическая самостоятельность аптечных учреждений как субъектов рыночных отношений требует от руководителей аптек хороших знаний основ и принципов менеджмента. Наметившееся многообразие форм и методов хозяйствования позволяет полнее насытить фармацевтический рынок лекарственных средств, повысить уровень лекарственного обеспечения.

Проведенный нами финансово-экономический анализ аптечных учреждений Республики Татарстан показал, что в условиях дефицита оборотных средств аптечные учреждения не используют банковские кредиты. Это связано, в первую очередь, с тем, что банки предлагают кредиты за высокие процентные ставки, а аптеки, не располагая достаточным опытом работы с ними, испытывают определенные трудности. Образующийся в данной ситуации дефицит лекарственных средств в конечном итоге приводит к снижению качества лекарственной помощи населению и требует разработки методических подходов к управлению финансами. Эта разработка должна базироваться на основных теоретических положениях экономического анализа и позволять управлять прибылью предприятия, прогнозировать и обеспечивать его финансовую устойчивость. Кроме того, многие руководители аптечных учреждений считают, что предоставляемый поставщиками товарный кредит выгоднее любого банковского кредита. Однако анализ прайс-листов показал, что оптовые фирмы предоставляют товарный кредит с наценкой порядка 1% в день к базовой (предоплатной) цене лекарственного препарата. Аптеки же в основном приобретают лекарственные средства на 20 бан-

ковских дней (около одного календарного месяца), поэтому стоимость товарного кредита соответственно составляет около 20% в месяц, или 240% годовых. Иными словами, стоимость кредита закладывается в розничную цену препарата, что ведет к повышению цены лекарственных средств.

Нами предлагается следующая модель использования банковского кредита. Например, аптека берет кредит у банка под 60% годовых сроком на один месяц. В таком случае ставка банка составляет 5% в месяц. Сумма кредита — 200 тыс. руб., а аптека должна возвратить 200 тыс. руб. + 10 тыс. руб. (5%) = 210 тыс. руб. На эту сумму кредита аптека покупает товар у поставщика по предоплатной цене. Будучи партнером, фирма предоставляет скидку в размере, например, 8%, откуда аптека получает право взять дополнительно товар на сумму 16 тыс. руб. по предоплатной цене. С учетом 25% наценки реализация товара на 200 тыс. руб. принесет аптеке 250 тыс. руб., а реализация товара, полученного на скидки (16 тыс. руб.), — еще 20 тыс. руб., что в сумме даст 270 тыс. руб.

Таким образом, реализация товара на сумму скидки с запасом перекрывает ставку банка по данному кредиту. Предлагаемый метод использования банковского кредита и взаимодействие с надежным поставщиком лекарственных средств способствуют повышению эффективности деятельности аптек.

Поступила 10.01.2000.

WAYS OF INCREASING THE EFFICIENCY
OF THE PHARMACEUTIC INSTITUTIONS
ACTIVITIES

R.G. Tukhbatullina, R.S. Safiullin

S u m m a r y

The financial and economic analysis of the pharmaceutical institutions of Tatarstan is performed. It is established that in conditions of deficiency of turnover means the pharmaceutical institutions do not use bank credits. The concrete model of using bank credit for increasing the efficiency of pharmacy activities, availability and quality of medicinal aid to population is suggested.

ОПТИМАЛЬНАЯ СТРУКТУРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В УСЛОВИЯХ ПРИВАТИЗАЦИИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Н.Н. Муслимова, Г.Р. Латыпова

Кафедра организации и экономики фармации (зав. — доц. Р.С. Сафиуллин) Казанского государственного медицинского университета

Одной из основных тенденций развития аптек на современном этапе является процесс сокращения количества государственных и муниципальных аптек с одновременным увеличением числа частных. Процесс приватизации аптечных учреждений был начат в 1992 г. В Республике Татарстан в настоящее время государственные аптеки составляют 77,1% от общего числа, а аптеки других форм собственности — 22,9%, аптечные пункты — 56,3% и 43,7%, аптечные киоски — 50,2% и 49,8%, аптечные склады — 8,2% и 91,8% соответственно.

Как известно, лекарственное обеспечение населения зависит от структуры аптечного рынка. В этой связи чрезвычайно интересным является изучение мнений специалистов о развитии частной формы собственности в розничной сети реализации лекарственных средств и влиянии приватизации аптек на лекарственное обеспечение населения. Кафедрой организации и экономики фармации КГМУ были проведены социологические исследования среди руководителей аптечных учреждений, провизоров и фармацевтов. Было получено и проанализировано 100 анкет, из них 64% были заполнены руководителями аптечных предприятий и 36% — провизорами и фармацевтами.

В процессе анкетирования участвовали специалисты с разным стажем работы. Стаж работы 50% участников анкетирования составил 11—20 лет, 23% — 6—10, 15% — 20—40, 12% — 1—5 лет, в их числе стаж работы 50% руководителей аптечных предприятий — 11—20 лет, 21% — 21—40, 17% — 6—10, 12% — 1—5 лет, 50% провизоров — 11—20 лет, 33% — 6—10, 13% — 1—5, 4% — 21—40 лет.

Подавляющее большинство проанкетированных были горожанами (83%).

Результаты социологических исследований подводились по следующим разделам.

Отношение участников опроса к приватизации. 45% опрошенных положительно относятся к приватизации аптечного сектора, 26% — нейтрально, 23% — не определились, 6% — отрицательно, в том числе соответственно представленным ответам 50%, 17%, 26%, 7% руководителей аптек и 41%, 38%, 17%, 4% провизоров.

Предпочтительный, по мнению участников, путь проведения приватизации. 94% опрошенных отдают предпочтение акционированию и лишь 6% (все руководители) — продаже по конкурсу. Интересно, что все провизоры оптимальным путем приватизации считают акционирование. Приватизацию путем продажи по конкурсу никто из провизоров не предложил. Переход формы собственности в открытые акционерные общества выбрали 29% опрошенных (63% руководителей), закрытые акционерные общества (ЗАО) — 71% (64% руководителей). 30% выступающих за ЗАО — специалисты из сельских местностей и 70% — из городов. Из 71% выступающих за ЗАО подавляющее большинство (79%) являются горожанами. Все участники анкетирования считают, что коллектив должен проявлять активность в приватизации своего аптечного предприятия. За активное участие коллектива в приватизации выступают и те участники, которые настроены против аптечной приватизации.

Оптимальная, по мнению участников, структура аптечного рынка. 59% опрошенных (57% руководителей, 63% провизоров) считают, что оптимально равномерное распределение всех форм собственности, 27% (29% руководителей, 25% провизоров) — за преобладание го-

сударственных аптек. Муниципальные аптеки поддерживают 11% опрошенных (12% руководителей, 8% провизоров), частные аптеки — лишь 3% (2% руководителей, 4% провизоров).

Причины, тормозящие процесс приватизации аптек. Одним из узловых моментов анкетирования был вопрос о том, что мешает распространению частной формы собственности в розничном звене фармацевтического рынка (допускалось несколько вариантов ответа). Основной причиной, негативно влияющей на процесс приватизации аптек, является, по мнению 76% опрошенных (70% руководителей, 30% провизоров), нестабильность экономической ситуации в России. Второй по значимости причиной, тормозящей “разгосударствление” розничного сектора фармацевтического рынка, 73% опрошенных (65% руководителей, 35% провизоров) считают недостаток государственной поддержки.

Распространению частной формы собственности в розничной сети реализации медикаментов мешают нежелание руководителей аптек (39%), а также недостаточная государственная поддержка (недостаток информации — мнение 64% опрошенных). 67% руководителей аптек положительно или нейтрально относятся к приватизации аптечных предприятий, однако экономическая нестабильность в стране и недостаточная государственная поддержка, вероятно, подавляют у них желание приватизировать свою аптеку в ближайшее время.

Влияние приватизации аптек на лекарственное обеспечение населения. 18% участников (19% руководителей аптек и

17% провизоров) считают, что приватизация аптек значительно улучшит лекарственное обеспечение населения, 58% опрошенных (соответственно 55% и 62%) предполагают небольшое улучшение ситуации. По мнению 18% (19% и 17%), ситуация не изменится, 6% (7% и 4%) — ситуация ухудшится.

Итак, анкетирование показало, что отношение к приватизации собственности аптечных учреждений в большей степени положительное (особенно среди руководителей аптек), но в целом к процессу приватизации специалисты относятся с большой осторожностью, выбирая путь преобразования в ЗАО как безболезненный и постепенный. При этом они видят ряд существенных препятствий на пути этого долгосрочного процесса и связанных с этим проблем. Большинство специалистов высказываются за равномерно представленные формы собственности на фармацевтическом рынке республики и считают, что приватизация аптечных учреждений положительным образом отразится на лекарственном обеспечении населения.

Поступила 21.01.00.

OPTIMUM PHARMACEUTIC MARKET STRUCTURE WHILE PRIVATIZING OF PHARMACEUTIC INSTITUTIONS

N.N. Muslimova, G.R. Latypova

S u m m a r y

The sociologic studies among pharmaceutic institutions managers, chemists and pharmacists are carried out. The positive attitude of these employees to privatization was revealed by questionnaire. However, as for now the pharmaceutic managers prefer transition of the property in the form closed joint-stock company as more gradual way of reforms.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Г.И. Хусаинова, Д.Х. Шакирова

*Кафедра организации и экономики фармации (зав. — доц. Р.С. Сафиуллин)
Казанского государственного медицинского университета*

Сахарный диабет (СД) является острой медико-социальной проблемой и относится к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран мира, защищенным нормативными актами ВОЗ [7]. Драматизм и актуальность проблемы определяются широкой распространенностью сахарного диабета, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных [1].

В западных странах СД выявляется у 2—5% населения, а в развивающихся — у 10—15%. Если в 1994 г. в мире насчитывалось 120,4 млн. больных СД, то к 2010 г. их число, по прогнозам специалистов, достигнет 239,3 млн. В России СД страдают около 8 млн человек [10]. В структуре заболеваемости СД доминирует инсулинонезависимый (2-й) тип, составляя 80—90% от мировой популяции больных СД [13]. Так, в 1996 г. было зарегистрировано 135 млн. больных СД 2-го типа. Предполагается, что к 2025 г. их число увеличится до 300 млн. человек; иными словами, прирост будет равен 122%, то есть заболеваемость за 30 лет практически удвоится [14].

Распространенность в РФ больных с нарушениями эндокринной системы, обмена веществ, иммунитета велика — свыше 3% от общей заболеваемости при ее росте в 1990—2000 гг. на 6,0—7,5% [2].

Впервые в 1990 г. на всей территории РФ и в других государствах бывшего

СССР был проведен единовременный учет больных СД, среди которых были выявлены инсулинозависимые (ИЗСД-1-й тип) и инсулинонезависимые (ИНЗСД-2-й тип) больные [3].

Более 83% больных страдают СД 2-го типа, им требуется постоянное применение пероральных сахароснижающих средств (табл. 1). В настоящее время в РФ более 2 млн. больных СД полностью зависят от импорта противодиабетических препаратов [13].

Ассортимент заявки территориальных организаций здравоохранения на противодиабетические средства на 89,3% состоит из импортных препаратов, на 10,7% — из препаратов отечественного производства, из которых в 1998 г. выпущено 53,8% от ассортимента отечественной заявки. Однако процент удовлетворения по ассортименту относительно к суммарной заявке значительно ниже (5,8%) [12].

Анализ объемов производства лекарственных средств данной фармакотерапевтической группы показал, что удовлетворение спроса в готовых лекарственных формах по отношению к общей заявке не превышает 4% (табл. 2). Соответствие же спроса и предложения по отечественным противодиабетическим препаратам значительно выше и составляет по инъекционным растворам 21,2%, в упаковках (таблетки) — 48,4% [2].

Годовая потребность в сахароснижающих препаратах в 1985 г. оказалась равной 1475,1 тыс. доз, в 1990 г. — 1969,9 тыс., в 1995 г. — 2481,9 тыс., в 2000 г. — 3011,2 тыс. доз. Расчет перспективной потребности в пероральных сахароснижающих препаратах по этому признаку показал, что ежегодные темпы ее роста за 1985—2000 гг. были значительно ниже предполагаемого темпа увеличения числа больных за указанный период (6,5—3,6% против 7,4—6,0%) [2]. В связи с этим потребность в сахароснижающих

Таблица 1

Заболеваемость сахарным диабетом в различных возрастных группах населения РФ в 1992 г. [5]

Население	Больные СД			
	1-го типа		2-го типа	
	абс.	%	абс.	%
Взрослые	295339	16,2	1531319	83,8
Подростки (14—17 лет)	4359	76,4	1346	23,6
Дети (до 14 лет)	10382	80,4	2525	19,6
Итого	310080	16,8	1535190	83,2

Анализ удовлетворения потребности в противодиабетических средствах (в натуральных единицах) [2]

Лекарственная форма	Единица измерения	Заявка		Производство отечественных препаратов	Удовлетворение потребности, %	
		суммарная	на отечественные препараты		по суммарной заявке	по отечественной продукции
Инъекционные растворы (ампулы, флаконы)	млн. шт.	23,2	4,0	0,8	3,4	20,0
Упаковки (таблетки, гранулы)	млн. уп.	84,6	6,4	3,1	3,7	48,4

пероральных препаратах рассчитывалась по модели, включающей предполагаемое число больных СД на период до 2000 г. (на основе статистических данных о больных СД за 1970—1988 гг. и прогнозных сведениях до 2000 г.). Математическое уравнение имело вид:

$$Y = 136,25 + 0,00069x,$$

где Y — прогнозируемая потребность в тыс. лечебных доз в год, x — число больных диабетом [9]. Рассчитанная при этом потребность в 1987 г. оказалась равной 1736,4 тыс. доз, в 1990 г. — 2190,2 тыс., в 1995 г. — 3185,7 тыс., в 2000 — 4517,4 тыс. доз. Этот вариант прогноза потребности в противодиабетических препаратах на период до 2000 г. полностью соответствует росту заболеваемости СД (7,4—6% в год). Увеличение потребности соответственно составило 8—6,9% [2].

Определить потребность в препаратах перорального действия по номенклатуре на длительную перспективу весьма сложно, так как число наименований непрерывно растет, часть их постоянно заменяется более эффективными соединениями с меньшим побочным действием. В настоящее время для лечения СД применяется около 40 наименований производных сульфанилмочевины и бигуанидов [2].

Анализ потребления противодиабетических средств за 1980—1985 гг. и прогноз на перспективу в 2000 г. дает основание предположить, что в дальнейшем удельный вес пероральных сахароснижающих средств в комплексе противодиабетических препаратов будет увеличиваться в соответствии с числом больных СД того или иного типа [4]. Для примера общие расходы государства в 1991 г. только на оплату лекарственных средств, выдаваемых больным бесплатно, превышали 100 млн. рублей [3]. В связи с ростом заболеваемости СД будут увеличиваться и затраты государства на обеспечение населения противодиабетически-

ми препаратами [5]. Данная проблема характерна также для других стран. Интересным примером ее решения является анализ прямых затрат на амбулаторную помощь больным диабетом, оказываемую в поликлинике Национального фонда социального обеспечения (НФСО) в г. Сфакс (Тунис) [5].

Целью оценки прямых затрат на помощь больным диабетом, оказываемую в поликлинике НФСО в г. Сфакс, проведен ретроспективный анализ на случайной выборке поликлинической документации 100 больных диабетом, обращавшихся в поликлинику не менее одного раза в 1991 г. Параллельно анализировали такую же выборку документации на 100 больных с другими заболеваниями, посещавших эту поликлинику. Оказалось, что по поводу диабета больные обращались в поликлинику в 2 раза чаще, чем по другим причинам — в среднем по 8 раз в год, и в основном в терапевтическое отделение (6 раз). Эти же больные чаще являлись в поликлинику для выполнения анализов и прохождения различных процедур. В расчете на одного больного диабетом затраты на лекарства, выписанные в поликлинике, составили в среднем 62 доллара США за год, что в 3 раза превысило затраты на одного больного с другой патологией (20 долларов США за год). Еще выше были суммарные прямые затраты на амбулаторную помощь больным с осложненным диабетом по сравнению с больными диабетом без осложнений — 144 доллара против 92 долларов на одного человека за год [5].

Реальные затраты на оказание амбулаторной помощи больным диабетом в поликлинике НФСО г. Сфакс составили в среднем 117 долларов на одного человека в год, а на оказание такой помощи пациентам с другой патологией — лишь 48 долларов за тот же период. Для

сравнения можно указать, что в Мексике прямые и косвенные затраты на одного больного диабетом достигают 450 долларов в год. Оказание медицинской помощи при неосложненном диабете обходится значительно дешевле, чем при осложненном (92 против 144 долларов за год). Затраты на оказание помощи при диабете и артериальной гипертонии значительно не различаются [5, 14].

По данным исследования, реальные затраты на амбулаторную помощь больным диабетом составили 117 долларов на одного пациента за год по сравнению с 93 долларами и 109 долларами, согласно результатам двух других исследований, проводившихся в Тунисе соответственно в 1984 и 1991 гг. [5].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что лечение больных диабетом обходится дорого, особенно при возникновении осложнений [5].

Для снижения затрат на медицинскую помощь больным диабетом необходимо обеспечить выявление этой болезни еще на ранней стадии с участием разных специалистов (терапевтов, эндокринологов, нефрологов, офтальмологов, подологов, сердечно-сосудистых хирургов, а также бригад медсестер) на основе проведения скрининга и организации санитарного просвещения сре-

ди больных диабетом, что позволит осуществлять более строгий контроль за уровнем сахара в крови и будет препятствовать развитию осложнений, ведущих к резкому увеличению количества обращений за помощью и терапевтических процедур [6]. В настоящее же время сложилась трудная ситуация с обеспечением лекарственных средствами. Многие препараты перестали поступать в аптечную сеть из-за сокращения или прекращения их производства.

Сахарный диабет является кумулятивным заболеванием, требующим научно обоснованной системы специализированной помощи, активного участия медицинских и фармацевтических работников, а также безусловного обеспечения каждого больного лекарственными препаратами и средствами самоконтроля за течением болезни. Учет больных СД означает, что каждый больной будет бесперебойно получать необходимые средства лечения, включая все виды высокоочищенных инсулинов и современных пероральных сахароснижающих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладына Л.И., Данилова К.И. Актуальные вопросы эндокринологии. — Алма-Ата, 1977.
2. Захарова В.М., Колыцова Э.В.//Моск. апт. — 1999. — № 11. — С. 8—9.
3. Карпина Л.З., Малютина Л.М. Актуальные проблемы физиологии и патогенеза эндокринной системы. — М., 1972.
4. Ключев М.А.//Фармация. — 1991. — № 4. — С. 16—22.
5. Ключев М.А.//Фармация. — 1993. — № 1. — С. 13—18.
6. Крянникова М.И., Удаханова К.Ж. Актуальные вопросы эндокринологии. — Алма-Ата, 1977.
7. Рекис М., Абид М. и др. //Бюллетень ВОЗ. — 1994. — Т. 72. — № 4. — С. 57—59.
8. Сафронова Т.А., Кобзарь Л.В.//Фармация. — 1981. — № 6. — С. 62—67.
9. Сафронова Т.А.//Фармация. — 1992. — № 5. — С. 55—56.
10. Сафронова Т.А.//Фармация. — 1990.
11. Талантов В.В., Султанова Л.М. Сахарный диабет. — Казань, 1990.
12. Судьба отечественного инсулина/Фармацевт. вестн. — 1999. — № 14. — С. 2—4.
13. Ульманова Л.В. Гигиена труда и профессиональные заболевания. — Иркутск, 1972.
14. The World Health Report 1997/ Geneva, Switzerland: WHO 1997.

Таблица 3

Сопоставление предполагаемых и реальных затрат на лечение группы больных диабетом и группы другой категории больных (в долларах США)

Расходы на медицинские услуги	Больные диабетом		Больные с другими заболеваниями	
	предполагаемые затраты на одного больного	реальные затраты	предполагаемые затраты на одного больного	реальные затраты
Консультации	13,06	27,54	6,84	14,40
Анализы	2,18	19,12	0,34	4,25
Рентген	0,22	5,29	0,26	7,95
Лекарства	8,05	61,94	2,65	20,41
Процедуры	0,29	2,92	0,12	1,10
Всего	23,79	116,81	10,22	48,16
Затраты на одного больного (реальные затраты)	23,8	30	21	20

Поступила 10.01.00.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Р.С. Сафиуллин, Т.И. Нужнова, Ф.Ф. Яркаяева

Кафедра организации и экономики фармации (зав. — доц. Р.С. Сафиуллин) Казанского государственного медицинского университета

В связи со значительными структурными изменениями в Республике Татарстан, связанными с рыночными преобразованиями и дефицитом бюджетных средств, обеспечение населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения на льготных условиях относится к числу проблем, резко обострившихся в последние годы и получивших в связи с этим важнейшее социальное значение. В настоящее время правом на льготное приобретение лекарственных средств в Республике Татарстан пользуются более 1 млн. человек.

Порядок обеспечения населения лекарственными средствами на льготных условиях в республике определен постановлением Кабинета министров РТ "О порядке обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (№ 346 от июня 1995 г.). Этим же постановлением утвержден и порядок финансирования оплаты медикаментов, отпущенных на льготных условиях через территориальные больничные кассы.

В целях обеспечения безотказной и своевременной лекарственной помощи населению отпуск медикаментов по бесплатным и льготным рецептам производится без предоплаты. Однако с момента введения установленного порядка финансирования денежные средства на указанные выше цели поступают нерегулярно и в крайне ограниченных объемах. Это привело к образованию ежегодно растущей значительной задолженности аптекам за медикаменты, в том числе отпущенные по льготным и бесплатным рецептам (см. табл.)

Как видно из таблицы, общая задолженность государственным аптечным учреждениям имеет тенденцию к увеличению, хотя темпы ее роста уменьшились по отношению к показателям 1996 г. Сумма задолженности в общем объеме реализации оставалась на стабильно высоком уровне и даже увеличивалась. Так, задолженность аптекам за отпущенные лекарственные препараты

бесплатно и на льготных условиях составила на 01.01.1999 г. по республике около 10 млн. деноминированных рублей, в том числе по Казани более 6 млн. рублей.

Стоимость утвержденной на 1998 г. базовой программы льготного лекарственного обеспечения — более 70 млн. рублей. Однако потребность в льготных лекарственных препаратах в суммовом выражении существенно превышает реальные объемы финансирования. При этом на 01.01.1999 г. потребность в средствах для льготного лекарственного обеспечения удовлетворена лишь на 60% от годовой.

Увеличение объема задолженности ухудшает финансовое положение аптечных учреждений, так как приводит к резкому сокращению оборотных средств, необходимых для закупки лекарственных препаратов. Несмотря на обилие предложений и наличие большого ассортимента лекарственных средств на фармацевтическом рынке

Задолженность аптечным учреждениям РТ за отпущенные лекарственные препараты

Дата	Задолженность (млн. руб) деном.	Рост по предыдущему периоду	Задолженность в % к объему реализации
На 01.01.96 г.	18,8	—	8,8
На 01.01.97 г.	28,5	1,25	8,9
На 01.01.98 г.	36,7	1,28	9,6
На 01.01.99 г.	51,0	1,39	8,9

республики, аптеки не могут закупать медикаменты в необходимом объеме и ассортименте. Кроме того, неплатежи приводят к увеличению стоимости лекарственных препаратов за счет привлечения кредитных ресурсов и увеличения цен поставщиков при длительной отсрочке оплаты или предъявляемых штрафных санкций.

Аптечным учреждениям становится крайне сложно осуществлять отпуск медикаментов на льготных условиях, что приводит к снижению объема реализации лекарственных препаратов. Объем бесплатного и льготного отпуска в об-

щем товарообороте аптек республики снизился с 13,5% в 1995 г. до 8% в 1998 г.

Несмотря на тяжелое финансовое положение, аптеки продолжают отпускать медикаменты по льготным рецептам по жизненным показаниям. Так, за 9 месяцев текущего года аптечными учреждениями отпущено на льготных условиях медикаментов на сумму около 40 млн. рублей.

Механизм финансирования льготного отпуска, функционирующий в настоящее время (территориальные больничные кассы — лечебно-профилактические учреждения — аптеки), продолжает обострять ситуацию в сфере льготного обеспечения и требует активных действий со стороны всех заинтересованных министерств и ведомств. Для совершенствования механизма реализации льгот в лекарственном обеспечении необходимо решить вопросы, связанные с пересмотром источника и механизма финансирования льгот, персонификацией лиц, имеющих льготы, направленностью льгот, пересмотром перечня лекарственных средств, отпускаемых на льготных условиях.

Поскольку решение отдельных вопросов находится вне компетенции министерства здравоохранения РТ, Департамент по фармации при МЗ РТ выступил с инициативой создать рабочую группу с участием министерств здравоохранения и социального обеспечения, Республиканской больничной кассы, Центра экономических и социальных исследований для комплексного решения данной проблемы на уровне Кабинета министров РТ. Рабочая группа рассматривала следующие вопросы:

1) источник финансирования льготного и бесплатного отпуска лекарственных препаратов — бюджетные средства, средства социального обеспечения, обязательного медицинского страхования, объединение этих средств;

2) объем финансирования с учетом возможного увеличения потребности при изменении перечня лекарственных средств и в связи с ростом цен на лекарственные препараты;

3) механизм финансирования — при существующем механизме финансирования льготного и бесплатного отпуска лекарственных средств через лечебно-профилактические учреждения часть средств остается в ЛПУ. Проведенный нами анализ показал, что по состоянию

на 01.01.1998 г. задолженность, по данным аптечных учреждений, составляла около 6 млн. рублей, а по данным Республиканской больничной кассы — около 3 млн. рублей. Это свидетельствует о том, что в условиях задержки выплат заработной платы лечебные учреждения не торопятся перечислять средства на погашение задолженности по бесплатным и льготным рецептам. Выход из этой ситуации нам видится в финансировании этих расходов непосредственно через аптечную сеть, без отпуска средств через лечебно-профилактические учреждения.

Важными мероприятиями при этом являются проведение экспертизы всех полученных результатов и на основе полученной информации принятие решения о совершенствовании системы льготного лекарственного обеспечения. На наш взгляд, экспертиза может осуществляться как в рамках “института экспертов” в системе обязательного медицинского страхования, так и независимыми страховыми компаниями.

В целях улучшения социальной защищенности жителей Республики Татарстан Департаментом по фармации при МЗ РТ была изучена деятельность открытого акционерного общества “Российское страховое народное общество” (РОСНО) по организации системы страхования лекарственного обеспечения декретированных групп населения, включающей многоуровневый контроль за обоснованностью выписки рецептов в лечебных учреждениях и отпуском лекарств в аптеках, экспертизу качества лечения пациентов, разработку лекарственных стандартов региона, контроль за ценами в аптечных учреждениях, работу с жалобами граждан, разработку предупредительных мероприятий, снижающих потери финансовых средств на обеспечение государственных обязательств лекарственного обеспечения. Введение страхования лекарственного обеспечения, как показывает опыт работы программы в других регионах РФ (гг. Москва, Санкт-Петербург и др.), позволяет добиваться значительной экономии бюджетных средств, сохранять уровень обеспечения лекарственными средствами жителей региона и оптимизировать использование бюджетных ассигнований.

В Республике Татарстан реализацию подобной программы решено осуществ-

лять на базе Республиканской больницы кассы. Правительством Республики Татарстан в 1998 г. был утвержден "План мероприятий по улучшению системы льготного лекарственного обеспечения категорий населения, пользующихся льготами в Республике Татарстан". Важным разделом этого плана является упорядочение льгот отдельным гражданам путем введения персонифицированного учета и принципа адресного льготного лекарственного обеспечения по уровню доходов граждан.

Осуществлять автоматизированный (подушевой, персонифицированный) учет предлагаем следующим образом: ввести новую форму бланка рецепта с указанием номера полиса обязательного медицинского страхования, Ф.И.О., номера рецепта, кода диагноза (по МКБ-10), шифра льготности. При обращении больного в аптеку (страховой случай) все эти данные и, кроме того, наименование и стоимость медикамента следует внести в базу данных аптек и на ее основании сформировать реестр. Автоматизированный анализ полученной информации проводят по следующим направлениям:

- потребность в лекарственном обеспечении и его стоимость для разных групп декретированного контингента и пациентов каждой категории;

- вклад каждого медицинского учреждения территории в затраты по обеспечению льготного лекарственного отпуска и уровень контроля за организацией процесса выписки льготных рецептов в медицинских учреждениях;

- вклад врачей каждой специальности и персонально каждого медицинского работника в затраты по обеспечению льготного лекарственного отпуска, контроль за количеством льготных рецептов, выписываемых врачами в течение суток, персонифицированный контроль за правильностью выписанных рецептов;

- экспертиза случаев выписки льготных рецептов пациентам, находящимся в стационаре, статистика случаев выписки рецептов, превышающих средние объемы возмещения за лекарственные средства, выписанные одному пациенту, количество рецептов на одного пациента;

- перечень лекарственных средств, выписываемых врачами территории, для

лечения каждой нозологической формы заболеваний;

- перечень наиболее потребляемых и дорогостоящих лекарственных средств, применяемых при лечении льготных категорий населения на территории, анализ разброса цен в аптечных организациях республики.

Необходимы также коррективы в Перечне лекарственных средств, отпускаемых отдельным категориям и группам населения бесплатно и на льготных условиях. С учетом различного трактования формулировки "лекарственные средства, необходимые для лечения данного заболевания" в Перечне категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются бесплатно, необходимо конкретизировать фармакологические группы лекарственных средств по всем категориям заболеваний. В целях рационального назначения и использования лекарственных препаратов целесообразно определить перечень заболеваний и фармакологических средств, подбор которых должен осуществляться только в условиях дневных стационаров. Требуется пересмотра перечень лекарственных средств, отпускаемых группам населения, имеющим льготы в лекарственном обеспечении, с учетом появления новых эффективных лекарственных средств по принципу "эффективность — стоимость".

Все это, на наш взгляд, должно облегчить решение проблем, связанных с организацией лекарственного обеспечения населения на льготных условиях, и повысить доступность высококачественной лекарственной помощи населения республики.

Поступила 07.04.1999 г.

URGENCY OF THE PROBLEM OF PREFERENTIAL MEDICINAL PROVISION IN TATARSTAN REPUBLIC

R.S. Safiullin, T.I. Nuzhnova, F.F. Yarkaeva

S u m m a r y

The problem of preferential medicinal provision in Tatarstan Republic is described. The data on the experience of introducing medicinal provision insurance in Moscow and St. Petersburg are given. The information on the creation of the working group for complex decision of the problem of preferential medicinal provision is presented. The automated personalized accounting system of prescription and delivery of drugs is suggested.

ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА МЕДИЦИНСКУЮ ПРОДУКЦИЮ В УСЛОВИЯХ НЕДЕНЕЖНЫХ ФОРМ РАСЧЕТОВ

И.М. Ахметзянов

*Научно-производственное объединение «Медикосервис»
(генеральный директор — канд. мед. наук И.М. Ахметзянов), г. Казань*

Одной из характерных особенностей российской экономики 1995—1999 гг. является острая нехватка полноценных платежных инструментов («живых» денег). В связи с этим значительная часть расчетов осуществляется с использованием бартера, взаимозачетов, денежных суррогатов, позволяющих заменить платеж деньгами [1, 6]. Различные способы замещения денежных средств в платежном обороте применяются и в странах с развитой экономикой, однако это происходит в целях упрощения системы взаимных расчетов и удовлетворения действительной потребности в том или ином товаре. В российской практике отличительной чертой неденежных расчетов является то, что стороны идут на заключение подобных сделок вынужденно, в связи с отсутствием возможности совершения платежа с использованием денежных средств.

К настоящему времени чрезмерное распространение неденежных расчетов в реальном секторе экономики, вытеснение денег из оборота промышленных предприятий сделали невозможным сбор налоговых и иных обязательных платежей в денежной форме. Неденежные расчеты соответственно проникли и в бюджетную сферу, в том числе в систему здравоохранения [4].

В каждом отдельном регионе существует группа крупнейших предприятий, платежи которых определяют общую ситуацию в бюджетной сфере. Как показывают результаты нашего исследования, для абсолютного большинства предприятий Республики Татарстан на протяжении последних нескольких лет была характерна финансовая ситуация, определяющая снижение доли платежей в бюджет и внебюджетные фонды «живыми» деньгами.

Таким образом, практическое здравоохранение оказывается в зависимости от способности и желания предприятий-налогоплательщиков своевременно и в полном объеме выполнять свои обязательства. Пользуясь данной зависи-

мостью, предприятия устанавливают завышенные, дискриминационные для учреждений здравоохранения цены на продукцию, оплачиваемую неденежными средствами (разница по отношению к рыночным ценам достигает 40 — 60%). Соответственно форма, в которой медицинским учреждениям поступает бюджетное финансирование, в значительной степени предопределяет цены, по которым приобретаются различные товары, причем применение неденежных расчетов является негативным с точки зрения ценообразования фактором [3, 10]. Вместе с тем, как показывают наш практический опыт и результаты проведенного исследования, в современных условиях неденежные формы расчетов могут быть успешно использованы также для минимизации цен на приобретаемые медицинскими учреждениями товары и услуги.

Для учреждений здравоохранения Республики Татарстан возможность проведения соответствующих операций предопределяется, в первую очередь, высоким промышленным и сырьевым потенциалом региона. Поэтому нами была изучена потребность заводов-изготовителей медицинских изделий (в рамках России) в продукции, производимой в РТ, с целью выявления возможностей для использования данной продукции, поступающей в органы здравоохранения на счет уплаты налогов, в бартерных и прочих операциях.

Всего было проанализировано 97 заявок от производителей и поставщиков медицинской продукции по всей территории России. Выяснилось, что наибольшим спросом пользуются следующие четыре группы товаров: сырье и продукция, являющаяся стратегической для производственного процесса заводов (36 наименований), товары для материально-технического обеспечения заводов (18 наименований), продукция для дальнейшего бартера и взаимозачетов с партнерами (25 видов), различные товары, не производимые в РТ (47 видов).

Ниже представлены некоторые наиболее типичные схемы взаимоотношений с поставщиками и производителями медицинских изделий, позволяющие существенно снизить на них покупные цены. Все данные схемы в 1995—1999 гг. были нами апробированы в практической финансово-хозяйственной деятельности и оказались весьма эффективными для получения медицинской продукции по минимальным ценам.

1. Деньги — медицинская продукция.

Для учреждений практического здравоохранения денежные средства — самая выгодная форма предоставления им бюджетных ассигнований, поскольку деньги являются универсальным платежным средством, и цены при денежных расчетах устанавливаются наиболее низкие. Наличие денежных средств позволяет без специальной предварительной аналитической работы и построения сложных многоступенчатых схем приобрести необходимую медицинскую продукцию по рыночной цене [9]. В то же время применение различных технологий и подходов, изучение разных вариантов взаимоотношений между ЛПУ, производителями медицинской продукции, предприятиями-недоимщиками позволяют добиваться существенной экономии денежных средств, то есть приобретать изделия медицинского назначения (ИМН) по ценам ниже рыночных.

Принципиальный алгоритм, дающий возможность сэкономить деньги даже при невозможности напрямую получить заводскую скидку, может быть основан на приобретении производимого на территории РТ стратегического сырья (по рыночной цене или даже дешевле), которое впоследствии обменивается бартером на медицинскую продукцию. Например, для производства некоторой медицинской продукции А используется сырье В, которое является весьма ценным и высоколиквидным товаром. Даже при 100%-й предоплате с получением данного сырья могут возникнуть трудности. В данной ситуации оптимально приобретение сырья В за долги завода-производителя перед третьими лицами со скидкой в 10—20% от рыночной цены. Наш опыт работы на рынке свидетельствует, что заводы-производители медицинской продукции А, не всегда имеющие такую возможность, готовы приобрести сырье В у посредников по от-

пускным ценам завода, но без каких-либо затруднений.

Схема такой финансово-хозяйственной операции приведена на рис. 1. Потребитель медицинской продукции А приобретает сырье В со скидкой в 10% от отпускных цен завода, а продает по отпускной цене, то есть с торговой наценкой в 20%. Более того, по требованию потребителя производитель через своих партнеров (фирму У) отпускает товар на 10—12% дешевле отпускной цены. Таким образом возможно снижение цены на ликвидную продукцию медицинского назначения до 30%. С учетом 25%-й торговой наценки потребителя медицинской продукции А ЛПУ получает товар, прибыль от которой (убыток ЛПУ) составляет не менее 55% от стоимости продукции. По нашим данным, в РТ производится 36 видов сырья, с которыми могут быть проведены аналогичные операции, из которых 17 видов уже были нами использованы для расчетов с различными заводами-изготовителями ИМН.



Рис. 1. Схема поставок медицинской продукции с экономией денежных средств. Сплошная линия — движение товарных потоков, прерывистая — документооборот. То же на рис. 2, 3, 4.

Таким образом, даже при наличии денежных средств целесообразно проводить специальный анализ рынка для получения медицинской продукции по ценам ниже рыночных на 20% и более.

2. Взаимозачет — медицинская продукция.

Согласно положениям действующего российского законодательства и хозяйственной практике, под взаимозачетом понимается погашение встречных однородных (как правило, денежных) требований, возникших по различным основаниям, с участием двух или более сторон. Законодательство не содержит каких-либо ограничений или запретов на проведение взаимозачетных операций в любых сферах хозяйственной деятельности [1].

На практике могут применяться следующие виды взаимозачетов: двусторонний (погашается встречная задолженность двух организаций) и многосторонний (погашается круговая задолженность между несколькими организациями), простой (зачету подлежит ранее сформированная задолженность) и сложный (встречная или круговая задолженность должна быть предварительно создана искусственным путем). В системе бюджетного финансирования здравоохранения наиболее типична ситуация проведения многостороннего зачета взаимной задолженности с участием трех и более сторон, в том числе должника бюджета, ЛПУ и фирмы-посредника.

Наличие и практически постоянный рост объемов взаимной задолженности между предприятиями-налогоплательщиками, бюджетами всех уровней, фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС) и медицинскими учреждениями создает объективные предпосылки для осуществления взаимозачетов между ними. Например, общее количество предприятий-должников территориальной больницы кассы (ТБК) г. Набережные Челны составило в течение 1995—1999 гг. более пяти-сот ежеквартально.

В течение 1997—1999 гг. нами были организованы более 80 финансово-хозяйственных операций по зачету задолженности различных предприятий Казани, Набережных Челнов, Йошкар-Олы перед территориальными больничными кассами. Наиболее распространенная схема организации подобных взаимозачетов (88% случаев) представлена на рис. 2.

При проведении данной операции искусственно создается трехсторонняя задолженность путем поставки предприятием-недоимщиком какой-либо продукции фирме-посреднику и поставки фирмой-посредником медицинской продукции ЛПУ. Данная схема весьма примитивна и широко применяется как в РТ, так и в других регионах, в частности в Марий Эл.

В то же время существуют две серьезные проблемы, связанные с установлением цен на продукцию при взаимозачетных операциях:

1. Стоимость отпускаемой должником продукции определяется им самостоятельно (лишь в 17% случаев во взаимодействии с ТБК удалось снизить пред-

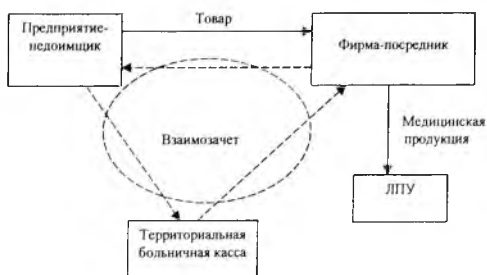


Рис. 2. Схема взаимозачета по долгам предприятий в ФОМС.

лагаемые цены на 15—20%). Соответственно в 83% случаев должник сам диктует и цену, и перечень отгружаемой продукции, что негативно отражается на стоимости взаимозачетной медицинской продукции.

2. Стоимость отпускаемой в ЛПУ взаимозачетной медицинской продукции обсуждалась и контролировалась руководителями практического здравоохранения в течение 1996—1998 гг. лишь 5 раз.

Начиная со II квартала 1999 гг. в одном из городов РТ согласование цен при взаимозачетах по ТБК проходит только по определенной форме, которая предусматривает принятие комиссией в составе четырех человек решения о целесообразности использования того или иного коэффициента удорожания. Однако наш опыт практической работы подтверждает возможность использования данной процедуры в целях завышения взаимозачетных цен на медицинскую продукцию примерно на 10—15%.

Таким образом, взаимозачетные операции в наибольшей степени позволяют поставщикам и посредникам манипулировать ценами на ИМН. Следовательно, возможные сокращения затрат учреждений здравоохранения будут зависеть только от способности их руководителей, а также уполномоченных государственных органов эффективно контролировать весь процесс ценообразования с целью защиты своих экономических интересов.

3. Бартер — медицинская продукция.

Бартерные сделки — это операции по купле-продаже товаров и услуг, при которых поставщик (продавец) получает платеж в виде других товаров или услуг. В настоящее время подобные операции носят не разовый или случайный характер, как это характерно для стран с развитой экономикой, а массовый и всеобъемлющий. В бартерные отношения

вовлечены не только торгово-промышленные компании, но и бюджеты всех уровней, внебюджетные фонды, бюджетные учреждения, в частности учреждения здравоохранения [6].

Участие здравоохранения в бартерных расчетах является крайне нежелательным, поскольку здесь возникают организационно-технические проблемы, связанные с превращением полученной товарной продукции в необходимые ИМН. Однако в сегодняшней ситуации, когда на продукцию многих крупных промышленных предприятий, от платежей которых зависит финансирование практического здравоохранения, отсутствует полноценная платежеспособность, использование их продукции в качестве средства расчетов за поставки ИМН является единственным способом поддержания функционирования ЛПУ.

Анализ платежей предприятий-должников в бюджет РТ позволил выявить те предприятия, продукция которых вызывает наибольший интерес заводов-производителей медицинской продукции, использующих ее в качестве сырья и материалов для производственных целей, материально-технического обеспечения, а также для дальнейших бартерных расчетов со смежниками.

Особое внимание при определении возможностей для организации бартерных расчетов нами уделялось маркетинговым исследованиям, изучению рынков сырьевых ресурсов, медицинской продукции, потребительских товаров, без которых невозможно эффективное встречное перераспределение товарных потоков. Наш опыт работы в этой области выявил различные схемы бартерных расчетов. Наиболее интересной и сложной является схема бартерных расчетов с заводом-изготовителем, предполагающая участие нескольких промежуточных предприятий РТ и РФ, заинтересованных в погашении взаимной задолженности, получении стратегического сырья для производства и сбыта своей продукции. Сложность организации подобных схем заключается в том, что участие каждого звена является обязательным для осуществления всей операции в целом.

Пример такого рода многосторонних бартерных операций на десятки миллионов рублей приведен на рис. 3. Данные операции осуществлялись в несколько этапов:



Рис. 3. Схема бартерных поставок через промежуточные предприятия.

1. Первичная продукция (сырье В) была отгружена заводом-должником в счет погашения его задолженности перед потребителем медицинской продукции А. Сырье В отгружалось по взаимозачетной цене (дисконт по взаимозачетам в 1995—1998 гг. составлял 40—45%).
2. Завод-посредник 1 получал сырье В по взаимозачетной цене с торговой наценкой 0,01% (без учета дисконта).
3. Завод-посредник 1 отгружал сырье С заводу-посреднику 2 по рублевым отпускным ценам.
4. Завод-посредник 2 по рублевым отпускным ценам отгружал заводу-изготовителю сырье Д.
5. Завод-изготовитель отгружал медицинскую продукцию А по ценам предоплаты, а в 40% случаев предоставлял на них 10% скидку.

Таким образом, за счет использования аналитических и организаторских подходов появляется возможность получения необходимой медицинской продукции за неликвидную взаимозачетную продукцию, но по рыночным рублевым ценам или даже дешевле.

Особенностью описанной схемы является то, что товарно-сырьевые потоки движутся напрямую — от завода к заводу, тогда как финансовые и товарораспорядительные документы оформляются таким образом, что контрагентом каждого завода по бартерным поставкам является потребитель медицинской продукции А. Формально осуществлялся ряд бартерных сделок, не связанных друг с другом. Фактически же потребитель выполнял роль координирующего и организующего центра.

4. Давальческое сырье — медицинская продукция. Еще одним способом

организации неденежных расчетов за ИМН, позволяющим получить их по минимальным ценам, является на сегодняшний день толлинг. Под операциями с давальческим сырьем (толлингом) понимается, как правило, передача сырья, материалов, продукции их собственником без оплаты другому лицу для переработки (доработки) с условием возврата оговоренных взаимным соглашением готовых изделий. Оплата услуг по переработке осуществляется обычно поступающим в переработку сырьем либо готовой продукцией, то есть без использования денежных средств. Гражданское законодательство РФ не содержит прямого определения толлинга, или операций с давальческим сырьем, но и не запрещает их [8].

Популярность операций с давальческим сырьем в современной России определяется тем, что они позволяют переработчикам значительно сокращать объем ресурсов, отвлекаемых на закупку сырья для производства, а также избегать необходимости самостоятельно организовывать снабжение основными материалами и реализацию готовой продукции [8].

Для заказчика толлинг является выгодным, поскольку позволяет упростить управление товарными и финансовыми потоками, исключив этапы продажи сырья и приобретения готовой продукции на рынке, а также получить продукцию по минимальным ценам (особенно если речь идет о переработке дефицитного сырья, то есть переработчик зависим от заказчика).

Таким образом, с учетом мощного сырьевого и химического потенциала РТ использование схем с давальческим сырьем предоставляет широкие возможности по оптимизации издержек на приобретение различного рода медицинской продукции для нужд здравоохранения.

В процессе практической работы на рынке медицинской продукции нами на основе запросов была выявлена потребность заводов-изготовителей такой продукции в стратегических видах сырья для ее производства. В условиях экономического кризиса заводы испытывают острую нехватку денежных средств и не имеют возможности беспрепятственно закупать сырье. Мы же, зная их потребности, поставляем им сырье по давальческим договорам, получая при

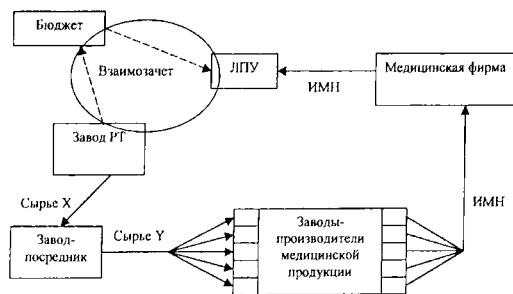


Рис. 4. Схема приобретения медицинской продукции через операции с давальческим сырьем.

этом от них медицинскую продукцию фактически по демпинговым ценам.

Ниже представлена одна из апробированных нами схем работы с давальческим сырьем (рис. 4). Данная сделка осуществляется в несколько этапов:

- медицинская фирма отгружает заводу-посреднику химическое сырье X с завода, находящегося на территории РТ;

- завод-посредник перерабатывает сырье X в сырье Y, которое является компонентом для производства одного из видов медицинской продукции;

- собственником сырья Y на заводе-посреднике является медицинская фирма;

- медицинская фирма рассчитывается с заводом-посредником за переработку этим же сырьем X;

- медицинская фирма заключает договоры с производителями медицинской продукции об отгрузке им сырья Y из завода-посредника;

- заводы-изготовители рассчитываются с медицинской фирмой своей продукцией по демпинговым ценам (на 20% ниже отпускных рублевых цен) — ЛПУ получают медицинскую продукцию еще с дополнительной наценкой не менее 25%.

Таким образом, использование толлинговых схем реально позволяет получать медицинскую продукцию со значительной экономией, что обусловлено наличием реальной выгоды от участия в толлинговых операциях для самих производителей ИМН. Отсюда правомочен вывод о целесообразности широкого внедрения практики использования различных форм неденежных расчетов для повышения эффективности расходования бюджетных средств, выделяемых на материально-техническое обеспечение здравоохранения, то есть для осуществления закупок медицинской продукции по минимальным ценам [7].

Вместе с тем достижение положительного (с точки зрения здравоохранения) воздействия на цены медицинской продукции за счет использования преимуществ неденежных форм оплаты требует проведения широкомасштабных исследований рынка ИМН и сырья для его производства, а также изучения потенциала предприятий региона, что невозможно осуществить в рамках учреждений практического здравоохранения. Данная работа может и должна быть организована централизованно, на уровне соответствующих государственных органов, отвечающих за материально-техническое и финансовое обеспечение медицинских учреждений [2].

Большинство руководителей практического здравоохранения и руководителей соответствующих государственных служб в разных регионах России ("Фармацевтический вестник" — 1999. — № 34. — С. 1, 3—5) приходят к выводу о том, что в целом практика осуществления взаимозачетов, бартерных поставок и других операций с неденежными средствами в сфере бюджетного финансирования медицинских учреждений является порочной и крайне невыгодной для ЛПУ. В первую очередь это связано с возрастанием цены на приобретаемую медицинскую продукцию (от 20 до 200% по сравнению с рыночными ценами). В то же время высказывается мнение о целесообразности и необходимости таких расчетов, поскольку в настоящее время у предприятий нет других возможностей выплачивать платежи в бюджетную систему, а у последней соответственно нет возможности финансировать здравоохранение только деньгами. Существование неденежных расчетов позволяет хотя бы на минимальном уровне поддерживать функционирование лечебных учреждений [10].

Некоторые специалисты отмечают, что для руководителей учреждений здравоохранения, с одной стороны, сложно управлять неденежными потоками, а с другой — это является для них потенциальной возможностью получить дополнительный финансовый эффект при оптимальном распоряжении ими.

Наилучшие результаты, как показывает наш опыт и, например, опыт Самарской области [5], могут быть дос-

тигнуты при разумном сочетании бюджетного финансирования в денежной и неденежной формах и при условии активного участия государства в контроле за ценообразованием на медицинскую продукцию, особенно поставляемую за неденежные средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брызгалин А.В., Берник В.Р., Демешева Е.В. и др. // Вексель и взаимозачеты. Книга 2: Взаимозачеты. Налогообложение и бухгалтерский учет. — М. — 1988.
2. Зыятдинов К.Ш., Рыбкин Л.И. и др. // Здоровье населения Республики Татарстан на пороге третьего тысячелетия / Под ред. Низамова И.Г., Зыятдинова К.Ш. — Казань, 1998.
3. Ишмухаметов А., Бошинакова С., Финагина Е. // Ремедиум — 1999. — № 5. — С. 6 — 8.
4. Корчагин В.Л. Финансовое обеспечение здравоохранения. — М., 1977.
5. Лебедев А.А. Рыночная-экономика: маркетинговые основы управления, организации и финансирования национальной системы охраны здоровья. — Самара, 1996.
6. Макаров В.Л., Клейнер Г.Г. // Экономика. Математические методы. — 1997. — Вып. 2. — С. 25 — 40.
7. О мерах государственного контроля за ценами на лекарственные средства. — Постановление правительства Российской Федерации № 347 от 29 марта 1999 г.
8. Хорин М. // Бухг. приложение. — 1998. — № 3. — С. 25 — 28.
9. Цены и ценообразование. / Под ред. В.Е. Есинова: Учебник для вузов. — 3-е изд. — СПб., 1999.
10. Юдинов А.Ю., Вольский Е.А., Лагунов С.А. // Новая аптека. — 1998. — № 10. — С. 5 — 7.

Поступила 31.01.2000.

PRICE FORMATION ON MEDICAL PRODUCTS IN CONDITIONS OF NONMONETARY FORMS OF ACCOUNTS

I.M. Akhmetzyanov

The various forms of accounts used in financing practical health system as a factor determining the formation of prices on medical products are studied. The practical experience of organizing purchases of medical products using various forms of accounts is analyzed. The possibility of the effect on the reduction of prices of medical products in nonmonetary payments including interpayments, barter is shown on the concrete examples. The necessity to study raw material market for using the industrial potential of the region providing delivery of medical products at prices lower than market ones is shown. The recommendations on optimizing the schemes of delivery of medical products into medical prophylactic institutions with maximum economy of budget means are suggested.

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Е.Н. Никитин, А.М. Корепанов, Л.Л. Еременко, П.Н. Шараев, А.М. Назаров

*Кафедра факультетской терапии с курсом гематологии (зав. — проф. А.М. Корепанов)
Ижевской государственной медицинской академии*

Железо как жизненно важный био-элемент является не только структурным компонентом гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов, но и кофактором в энзимных процессах. Известно, что активность пролил- и лизилгидроксилазы, участвующих в процессах биосинтеза коллагена, напрямую зависит от присутствия в клетке ряда кофакторов, в том числе железа и кислорода [1, 8]. Вместе с тем в литературе совершенно недостаточно сведений о характере изменений соединительной ткани при железодефицитных анемиях (ЖДА), и прежде всего о процессах метаболизма основного биополимера — коллагена, составляющего более 30% от общей массы белков тела человека и влияющего на рост и дифференцировку тканей [3, 4, 8, 11]. В клинической практике для оценки состояния обмена коллагена используются методы, основанные на определении концентрации в крови его маркера — оксипролина, циркулирующего в свободном и связанном с белками виде. Свободный оксипролин (СО) отражает процессы деградации коллагена, белковосвязанный (БСО) — биосинтеза, а пептидосвязанный (ПСО) — одновременно степень распада и биосинтеза, то есть информирует о скорости биологического оборота этого белка [2, 7]

В настоящей работе проведена оценка состояния обмена коллагена у 48 женщин в возрасте 17 — 53 лет, страдавших ЖДА преимущественно постгеморрагического генеза.

У больных изучали показатели периферической крови и метаболизма железа, а также маркеры обмена коллагена в сыворотке крови и желудочном соке. Содержание гемоглобина и число эритроцитов в крови определяли унифицированным методом. Концентрацию ферритина (СФ) в сыворотке крови устанавливали иммунолюминесцентным методом с использованием моноклональных наборов Амерлайт фирмы "Амершам"

(Англия). Уровень сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) с вычислением латентной ЖСС и процента насыщения трансферрина железом (НТЖ) исследовали с помощью реактивов фирмы "Лахема" (Чешская Республика). Показатели метаболизма коллагена (СО, ПСО и БСО), а также коллагенолитическую активность сыворотки крови (КЛА) оценивали по методу П.Н. Шараева и др. [2], а в желудочном соке — по методу Т.К. Осадчук и др. [7].

У всех пациентов до лечения наблюдалась характерная клинико-гематологическая картина заболевания. Средняя концентрация гемоглобина составляла $84,67 \pm 1,71$ г/л, а СФ — $6,76 \pm 0,47$ мкг/л. Уровни СЖ, ОЖСС, НЖСС и НТЖ были равны соответственно $8,33 \pm 0,57$, $85,33 \pm 3,34$, $75,14 \pm 3,54$ мкмоль/л и $10,7 \pm 0,7\%$.

По данным таблицы видно, что у больных ЖДА уровень ПСО и БСО в крови был достоверно ниже, чем у здоровых ($P < 0,05$). Концентрация СО при

Показатели обмена коллагена в сыворотке крови и желудочном соке у больных ЖДА ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных	
	здоровые (n = 24)	больные ЖДА (n = 48)
СО, мкмоль/л	$13,75 \pm 0,75$	$15,0 \pm 0,68$
	$22,32 \pm 0,8$	$19,56 \pm 2,46$
ПСО, мкмоль/л	$10,41 \pm 0,44$	$7,96 \pm 0,4^*$
	$21,06 \pm 1,08$	$15,37 \pm 1,73^*$
БСО, мкмоль/л	$52,47 \pm 2,15$	$46,03 \pm 2,11^*$
	$54,84 \pm 2,88$	$37,18 \pm 3,32^*$
СО/ПСО	$1,33 \pm 0,03$	$2,03 \pm 0,12^*$
	$1,09 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,08^*$
СО/БСО	$0,26 \pm 0,008$	$0,33 \pm 0,01^*$
	$0,41 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,05^*$
КЛА, мкмоль/(л · ч)	$9,64 \pm 0,42$	$10,99 \pm 0,57$
	—	—

Примечание. В числителе — показатели обмена коллагена в сыворотке крови, в знаменателе — в желудочном соке.

* Достоверно по сравнению с показателями здоровых лиц.

этом не изменялась, что приводило к увеличению соотношения СО/ПСО и СО/БСО в 1,5 — 1,3 раза. Данное обстоятельство свидетельствовало о нарушении динамического равновесия между распадом и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации и в целом о снижении скорости биологического оборота и содержания этого белка в организме больных [2, 5].

Сохранение относительного преобладания процессов катаболизма связано, очевидно, с необходимостью деструкции неполноценного (олигогидроксипролированного) коллагена, синтезированного в условиях анемической тканевой гипоксии и дефицита железа. Известно, что при ингибировании процесса окисления пролина протоколлаген денатурируется при физиологических условиях (нейтральная рН, температура — 37°C) и подвергается спонтанному, преимущественно внутриклеточному, неспецифическому протеолизу [1, 5, 8]. Это согласуется с тем фактом, что КЛА сыворотки крови у больных ЖДА не отличалась от нормы ($P>0,05$).

Изменения показателей обмена коллагена, выявленные в сыворотке крови больных ЖДА, являлись, безусловно, отражением состояния метаболизма этого белка в органах и тканях организма, где на фоне сидеропенического малокровия формировались различной выраженности дистрофические и атрофические процессы, прежде всего со стороны кожи и ее придатков, желудочно-кишечного тракта [5, 6, 8, 9, 10, 12]. С практической точки зрения, наибольший интерес представляло изучение показателей обмена коллагена в слизистой оболочке желудка (СОЖ), ответственной за усвоение пищевого железа. Сравнительный анализ данных показал, что сдвиги в обмене коллагена в желудочном соке имели одинаковую направленность с таковыми в сыворотке крови. Указанные изменения показателей метаболизма коллагена в желудочном соке, несомненно, свидетельствуют о снижении биологического оборота и содержания этого белка в СОЖ. Коллаген стромы внутренних органов активно влияет на рост и дифференцировку окружающих клеток, поэтому не без основания можно утверждать, что нарушения обмена названного биополимера в СОЖ являются одним из важных

патогенетических механизмов формирования и прогрессирования очень часто встречающихся при ЖДА дистрофических и атрофических изменений эпителиальных структур желудка [1, 3, 8, 9, 10]. Однотипные изменения показателей обмена коллагена в сыворотке крови и желудочном соке у больных ЖДА свидетельствуют о достоверном снижении процессов биосинтеза белка при относительном превалировании его деградации.

Таким образом, изменения обмена коллагена в соединительнотканной стро-ме желудка, обнаруженные при исследовании его маркеров в желудочном соке больных ЖДА, могут служить одним из важных и существенных показателей формирования и прогрессирования дистрофических и атрофических процессов в СОЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман А.Е. //Вопр.мед. химии. — 1991. — № 1. — С. 2 — 8.
2. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани/Шараев П.Н., Иванов В.Г., Рябов В.И. и др. — Ижевск, 1989.
3. Володина Т.Т., Дроздова В.Д., Печенова Т.Н. и др. //Вопр. мед. химии. — 1990. — № 5. — С. 75 — 78.
4. Коцев И., Павлов С., Желева Д., Генчева Т. //Клин. мед. — 1991. — № 8. — С. 85 — 86.
5. Маукевичус З.К. //Арх. патол. — 1987. — № 6. — С. 3 — 10.
6. Никуличева В.И. //Казанский мед. ж. — 1984. — № 2. — С. 116 — 118.
7. Осадчук Т.К., Мотин Ю.К., Осадчук М.А. //Лаб. дело. — 1982. — № 4. — С. 208 — 210.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М., 1981.
9. Щедрунов В.В., Петров В.Н., Журавская И.М. Функции желудка при дефиците железа в организме. — Л., 1989.
10. Ярославский А.А. //Клин.мед. — 1987. — № 10. — С. 79 — 82.
11. Kalra L., Hamlyn A.N., Jones B.J.M. //Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P.1267 — 1268.
12. Skikne B., Lynch S., Borek D., Cook J. // Clin. Haematol. — 1984. — Vol. 13. — P. 271 — 287.

Поступила 27.08.99.

COLLAGEN METABOLISM CHANGE IN IRON-DEFICIENCY ANEMIA

E.N. Nikitin, A.M. Korepanov, L.L. Eremenko,
P.N. Sharaev, A.M. Nazarov

S u m m a r y

Collagen metabolism parameters are studied in 48 females aged 17—53 with iron-deficiency anemia. This protein metabolism state is estimated on the basis of determining the concentration of free and peptide- and protein-connected hydroxyproline forms in plasma and gastric juice of the patients. The significant decrease of this protein anabolism processes is revealed in relative predominance of this catabolism in the organism of the observed patients.

ФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АНГИНЕ

И.Г. Мустафин, В.Х. Фазылов, А.Ю. Барышников

Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. В.Х. Фазылов) Казанского государственного медицинского университета, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом (главврач — О.М. Романенко) МЗ РТ, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей (директор — заслуж. деят. науки и техники России, проф. А.Ю. Барышников), г. Москва

Проблемы инфекционной иммунологии на сегодняшний день не менее актуальны, чем в предшествующие периоды научных исследований. Новые данные о механизмах межклеточного взаимодействия, процессах активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, роли рецептор-лигандных взаимодействий лимфоцитов требуют нового подхода к оценке иммунных реакций при инфекционных заболеваниях. Развитие гибридной технологии позволило получить широкую панель моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лейкоцитов и изучить роль поверхностных структур иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе [2, 9, 11, 12].

Вопросам активации лимфоцитов придается особое внимание в связи с тем, что активация иммунокомпетентных клеток (ИКК) является одним из начальных и важных этапов иммунного ответа, и ее блокада ведет к нарушению функционирования иммунной системы в целом [4, 6, 14]. Разработаны подходы к оценке активационных маркеров лимфоцитов с помощью моноклональных антител (мкАТ) в реакции иммунофлуоресценции, и изучены изменения их экспрессии при ряде заболеваний [3, 4, 7]. Совокупность поверхностных маркеров составляет фенотип лимфоцита, и его исследование позволяет в определенной мере оценить функциональное состояние ИКК [8, 12, 14].

При ангине возникают различные изменения иммунной системы, которые многие авторы характеризуют как вторичную иммунологическую недостаточность [1, 5, 7]. Вместе с тем авторами определялись лишь количественные показатели основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, не позволяющие судить о функциональном состоянии ИКК. В последние годы благодаря успехам биотехнологии появилась возмож-

ность изучения активационных процессов в лимфоцитах при помощи моноклональных антител, однако для оценки иммунного ответа при ангине эти возможности не использовались.

Целью нашего исследования было изучение фенотипа лимфоцитов с применением моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лейкоцитов при ангине в остром периоде и в динамике заболевания.

Под наблюдением находились 87 больных с различными формами ангины в возрасте от 15 до 56 лет. В качестве контроля обследован 51 здоровый доброволец. Нами были выделены группы больных по выраженности местного патологического процесса (лакунарная форма — у 68, язвенно-пленчатая — у 19), леченных традиционными методами.

Для исследования фенотипа лимфоцитов у больных ангиной брали венозную кровь из локтевой вены утром (в одни и те же часы) натощак в первые сутки поступления до начала лечения. Повторное взятие крови осуществляли в периоды ранней (на 7—10-й день болезни) и поздней реконвалесценции (20—25-й день).

В работе использовали гепаринизированную кровь (12 — 15 ЕД гепарина на 1 мл крови). Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови по методу A. Boum (1968) на одноступенчатом градиенте фиколл-верографина, а затем отмывали их раствором Хенкса и доводили концентрацию до 2×10^6 /мл.

Имунофенотипирование лимфоцитов производили в непрямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами серии ИКО НПЦ “Медбиоспектр” (Москва) [2]. Были использованы моноклональные антитела ИКО-90 (CD3), ИКО-86 (CD4), ИКО-31 (CD8), ИКО-116 (CD16), ИКО-105 (CD25), ИКО-1 (HLA-DR), 3F3 (CD72), ИКО-166 (CD45RA), ИКО-20 (CD38),

ИКО-GM1 (CD11b), ИКО-92 (CD71), ИКО-147 (CD26), IPO-4 (CD95). В качестве вторых антител применяли F(ab)2-фрагменты кроличьей антисыворотки против иммуноглобулинов мыши, меченных флуоресцеинизотиоцианатом (FITC).

Двухцветное маркирование лимфоцитов проводили в цельной крови в прямой реакции иммунофлуоресценции с мКАТ ИКО-86 (CD4), ИКО-31 (CD8), меченными FITC и ИКО-160 (CD95), меченными фикоэритрином (PE). Лизирование эритроцитов осуществляли раствором "FACS Lysing Solution" (Becton Dickinson, USA) после окрашивания клеток мКАТ.

Экспрессию CD38 антигена на CD4+ лимфоцитах определяли методом трехэтапного маркирования клеток, включающего на первом и втором этапах окраску в непрямой реакции иммунофлуоресценции с мКАТ к CD38 и F(ab)2-фрагментами FITC с последующим маркированием клеток прямо меченными мКАТ анти-CD4(ИКО-86)-PE.

Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре "FACScan" (Becton Dickinson, USA) в программе LYSYS II. В каждой пробе анализировали 10.000 клеток. При анализе лизированной цельной крови по боковому и малоугловому светорассеиванию выделяли гейты "лимфоцитов", "гранулоцитов" и "моноцитов". В гейте "лимфоцитов" регистрировали сигналы по FL1 и FL2, соответствующие флуоресценции FITC и PE. Для получения раздельного сигнала по флуоресценции FITC и PE устанавливали режим компенсации по FL1 и FL2 с помощью частиц "CalyBRITE" "Becton Dickinson, USA" в программе AutoCOMP.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программы Microsoft Excell 97 на персональном IBM-совместимом компьютере.

Анализ полученных данных (см. табл.) показал, что в остром периоде заболевания на фоне умеренного лейкоцитоза и лимфопении имела место достоверная разница между отдельными популяциями лимфоцитов по их функциональным маркерам в зависимости от выраженности и глубины местного воспалительного процесса. Так, при язвенно-пленчатой ангине наблюдалось дос-

товерное повышение абсолютного и относительного числа CD16+лимфоцитов соответственно на 33,3% и 32,1%, HLA-DR+клеток — на 73,9% и 60,4%, относительного содержания CD38+лимфоцитов (включающих в себя NK-клетки, часть В-лимфоцитов, активированные Т-лимфоциты) — на 11%, CD11b+лимфоцитов (α -цепь молекулы адгезии) — на 37,2% по сравнению с показателями здоровых лиц. При этом отмечалось снижение абсолютного и относительного количества CD26+лимфоцитов на 14,1% и 21,2% соответственно.

Содержание CD3+, CD4+лимфоцитов у больных данной группы имело тенденцию к уменьшению, а CD8+лимфоцитов — к повышению, что отразилось в виде достоверного снижения иммунорегуляторного индекса — ИРИ ($P < 0,05$).

В периоде ранней реконвалесценции на фоне нормализации содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов сохранялись повышенные уровни относительного числа CD16+клеток, абсолютного и относительного числа HLA-DR+лимфоцитов; относительное содержание CD45RA+ и CD95+лимфоцитов снизилось соответственно на 14,4% и 22,9%.

В периоде поздней реконвалесценции у больных язвенно-пленчатой ангиной на фоне уменьшения общего количества лимфоцитов на 18,2% ($P < 0,01$) наблюдались существенные изменения фенотипа лимфоцитов: достоверное снижение уровня CD3+лимфоцитов на 12% и CD4+клеток на 13,4%, а также увеличение числа CD8+лимфоцитов на 16,2%, что отразилось на снижении ИРИ на 31%. Абсолютное и относительное содержание активированных лимфоцитов с маркерами HLA-DR+ увеличивалось в 2 и 2,4 раза, CD11b+ — соответственно на 60,1% и 33%. Абсолютное и относительное число CD72+лимфоцитов уменьшилось на 44,8% и 40%, CD71+лимфоцитов — соответственно на 40,2% и 33,3%, относительное число CD45RA+лимфоцитов — на 16,6%, CD95+лимфоцитов — на 26,8%.

Острый период лакунарной ангины характеризовался достоверным уменьшением абсолютного и относительного числа CD3+лимфоцитов соответственно на 19,1% и 5,7%, абсолютного числа CD4+лимфоцитов на 14,1%, разно-

Фенотип лимфоцитов при ангине в динамике заболевания (M±m)

Показатели	Здоровые (n=31)	Динамика заболевания											P ₂₋₃	P ₄₋₅	P ₆₋₇	
		острый период			ранняя реконвалесценция		поздняя реконвалесценция									
		явенно-пленчатая (n=19)	2	лакунарная (n=68)	3	явенно-пленчатая (n=9)	4	лакунарная (n=30)	5	явенно-пленчатая (n=8)	6	лакунарная (n=16)				7
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	4,88±0,18	8,88±0,77***	7,63±0,24***	5,79±0,64	5,38±0,25	5,52±0,83	5,37±0,31	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
Лимфоциты, · 10 ⁹ /л	1,84±0,09	1,91±0,17	1,59±0,07*	2,08±0,25	2,14±0,12	1,79±0,26	2,08±0,15	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	38,70±1,38	23,20±2,30***	23,70±0,80***	36,43±2,37	40,40±1,70	31,67±2,17**	39,81±2,97	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD3, · 10 ⁹ /л	1,36±0,05	1,33±0,12	1,10±0,06*	1,44±0,15	1,65±0,12	1,21±0,22	1,53±0,11	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	73,07±1,23	69,30±1,76	68,94±1,01*	70,71±4,59	76,57±1,74	64,33±2,45**	73,44±1,91	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD4, · 10 ⁹ /л	0,78±0,04	0,78±0,08	0,67±0,05	0,81±0,12	0,99±0,08**	0,67±0,10	0,80±0,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	43,09±0,99	40,95±2,00	42,09±0,87	39,86±4,15	46,00±1,87	37,33±2,29*	39,06±2,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD8, · 10 ⁹ /л	0,56±0,02	0,62±0,07	0,51±0,03	0,52±0,08	0,64±0,05	0,61±0,08	0,67±0,09	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	29,84±1,06	32,75±1,39	31,71±0,74	24,86±3,71	30,40±1,74	34,67±2,31*	31,06±2,41	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
Tx/Ts	1,54±0,08	1,30±0,10*	1,47±0,06	1,86±0,58	1,64±0,09	1,07±0,01***	1,39±0,12	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD16, · 10 ⁹ /л	0,27±0,02	0,36±0,04*	0,27±0,01	0,21±0,04	0,25±0,03	0,30±0,07	0,30±0,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	14,42±1,04	19,05±2,12*	16,99±0,84**	10,29±1,78*	12,10±1,56	17,33±4,62	14,13±1,98	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
HLA-DR, · 10 ⁹ /л	0,23±0,02	0,40±0,04***	0,24±0,02	0,48±0,11*	0,55±0,08***	0,64±0,15**	0,60±0,12**	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	12,74±0,81	20,44±1,24***	17,12±0,92**	23,57±5,34*	30,74±3,01***	32,67±4,04***	30,07±4,24***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD25, · 10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,22±0,03	0,24±0,01*	0,31±0,06	0,33±0,04**	0,23±0,05	0,25±0,03*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	10,62±0,94	11,75±1,09	15,49±0,70***	13,86±2,37	15,33±1,38**	11,67±1,01	13,13±1,49	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD72, · 10 ⁹ /л	0,16±0,01	0,18±0,02	0,15±0,01	0,22±0,05	0,17±0,02	0,09±0,01**	0,12±0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	8,79±0,96	9,15±0,79	9,48±0,44	10,71±1,93	8,53±1,03	5,33±0,14**	6,31±0,99*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD71, · 10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,16±0,02	0,15±0,01	0,19±0,05	0,21±0,02*	0,09±0,02*	0,11±0,01*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	7,96±0,74	8,65±1,03	9,68±0,41*	8,71±1,63	10,37±2,10	5,33±0,87*	5,88±0,85*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD38, · 10 ⁹ /л	0,99±0,08	1,06±0,09	0,78±0,03*	1,06±0,22	1,00±0,06	1,00±0,20	0,92±0,08	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	52,48±1,66	58,20±2,45*	49,90±1,43	50,50±4,32	48,33±2,65	48,50±2,30	44,64±3,33*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD11b, · 10 ⁹ /л	0,45±0,04	0,59±0,08	0,53±0,02	0,59±0,12	0,62±0,07	0,72±0,14*	0,77±0,04***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	24,20±1,35	33,20±2,31***	35,53±0,76***	26,40±4,03	30,83±1,90**	32,50±0,83***	39,38±3,21**	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD45RA, · 10 ⁹ /л	1,79±0,18	1,42±0,24	1,18±0,05***	1,70±0,25	1,65±0,10	1,34±0,12*	1,51±0,11	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	90,00±1,25	85,60±2,18	77,00±1,59***	77,00±1,36***	79,21±2,64**	75,04±1,46***	74,67±3,43***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD26, · 10 ⁹ /л	0,90±0,08	0,77±0,08*	0,73±0,05**	1,02±0,14	1,05±0,07	0,87±0,16	0,90±0,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	52,00±2,62	41,00±3,73**	46,32±1,21***	48,14±1,93	49,03±2,01	46,33±3,75	44,81±2,83*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
CD95, · 10 ⁹ /л	1,27±0,13	1,30±0,14	0,80±0,03***	1,06±0,19	1,26±0,06	1,01±0,23	1,07±0,06*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05				
%	64,25±4,79	65,30±2,57	56,88±1,61*	47,33±2,26**	60,28±1,67	47,00±3,89**	51,91±3,33*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001				

Примечание. *P<0,05, ** P<0,001, P<0,0001 — по сравнению с данными здоровых. В остальных случаях P>0,05.

направленным изменением уровня лимфоцитов с активационными маркерами — повышением числа HLA-DR+ лимфоцитов на 37,3%, CD71+лимфоцитов — на 21,6%, абсолютного и относительного числа CD25+лимфоцитов — соответственно на 26,3% и 45,8%, CD11b+клеток — на 17,8% и 46,8%, снижением абсолютного числа CD38+ лимфоцитов на 21,2%, абсолютного и относительного числа CD45RA+ лимфоцитов — на 34,1% и 14,4%, CD26+ клеток — на 19% и 11%, CD95+клеток — на 37,2% и 12,1%.

В периоде ранней реконвалесценции у больных данной группы отмечались дальнейшее повышение относительно содержания HLA-DR+ лимфоцитов на 30,4% и значительное увеличение их абсолютного количества в 2,3 раза при сохраняющихся высоких абсолютных и относительных показателях CD25+ и CD11b+лимфоцитов, сниженных относительных значениях CD45RA+клеток. По сравнению с показателями острого периода заболевания увеличилось абсолютное и относительное содержание CD38+лимфоцитов на 40,1% и 30,3%, CD95+клеток — на 57,5% и 6% соответственно.

В периоде поздней реконвалесценции на фоне нормализации общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и их основных популяций и субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) у больных лакунарной ангиной сохранялось отличие по сравнению со здоровыми лицами в содержании лимфоцитов с экспрессией активационных и ряда дифференцировочных антигенов лейкоцитов: достоверно высокое абсолютное и относительное содержание HLA-DR+ и CD11b+лимфоцитов, высокое абсолютное количество CD25+лимфоцитов, сниженное относительное содержание CD72+, CD71+, CD45RA+, CD26+, CD38+лимфоцитов при уменьшении абсолютного и относительного содержания CD95+лимфоцитов.

Результаты фенотипирования лимфоцитов у больных лакунарной и язвенно-пленчатой ангиной в динамике заболевания позволяют выделить среди исследованных популяций ИКК по дифференцировочным антигенам наиболее значимые изменения экспрессии на лимфоцитах активационных маркеров

HLA-DR, CD25, CD71, CD26, CD38, CD95, CD11b, CD45RA. Однако экспрессия этих маркеров на лимфоцитах больных ангиной неоднозначна в зависимости от характера местного воспаления и фазы инфекционного процесса.

В острой фазе заболевания с развитием общеинфекционного токсического синдрома независимо от характера местного воспалительного процесса наблюдалась лейкоцитарная реакция с повышением числа лейкоцитов и снижением числа лимфоцитов. На этом фоне у больных язвенно-пленчатой ангиной активация ИКК на антигенное воздействие сопровождалась увеличением экспрессии только HLA-DR антигена в отличие от аналогичного показателя при лакунарной ангине, при которой на фоне активационных процессов лимфоцитов имело место увеличение экспрессии HLA-DR, CD25, CD71 антигенов, что является характерной чертой полноценной активации ИКК лимфоидного ряда [4]. Отсутствие экспрессии рецепторов к IL-2 и трансферрину ведет к блокаде последующей пролиферации клеток и, следовательно, к нарушению иммунного ответа на конкретный антиген.

Известно, что в передаче активационного сигнала помимо Т-клеточного рецепторного комплекса участвуют антигены CD45RA [10]. Активация Т-лимфоцитов сопровождается изменением фенотипа клеток CD45RA+ (“наивные, непримированные”) на CD45RA+ (“клетки памяти”). При лакунарной ангине в остром периоде снижается содержание “наивных” лимфоцитов в отличие от показателей при язвенно-пленчатой форме, что свидетельствует об активации Т-лимфоцитов в первой группе больных. На отсутствие активации Т-лимфоцитов и их субпопуляций у больных язвенно-пленчатой ангиной указывает отсутствие экспрессии CD95 антигена на CD4+ и CD8+лимфоцитах при двухцветном окрашивании клеток. Активация лимфоцитов, по данным Miyawaki T. и соавт. [13], сопровождается экспрессией Fas/APO-1 (CD95) антигена, что наблюдалось у больных лакунарной ангиной в виде повышения числа CD4+/CD95+ и CD8+/CD95+ лимфоцитов.

В периоды ранней и поздней реконвалесценции у больных лакунарной ангиной сохранялась активация лимфоцитов (высокое абсолютное и относительное содержание HLA-DR⁺, CD25⁺ лимфоцитов), что свидетельствовало об активном процессе со стороны иммунной системы. У больных язвенно-пленчатой ангиной в динамике заболевания экспрессия лишь HLA-DR антигена на лимфоцитах оставалась на повышенном уровне, что, по-видимому, является особенностью данной формы заболевания. Однако на поздних сроках содержание лимфоцитов с рецепторами к трансферрину (CD71⁺) у больных ангиной достоверно уменьшилось независимо от выраженности местного воспалительного процесса, а экспрессия CD72 антигена (пан-В-клеточный маркер, лиганд CD5 антигена на Т-лимфоцитах, участвует в активации продукции IL-2 и экспрессии рецептора к IL-2) значительно снизилась в обеих группах больных. Снижение экспрессии CD71 и CD72 антигенов на лимфоцитах у больных ангиной на 20—25-й день от начала заболевания может служить в определенной мере показателем иммуносупрессии при данной патологии и требует включения иммуномодулирующих препаратов в комплексную терапию больных ангиной.

Таким образом, определение активационных маркеров и ряда дифференцировочных антигенов лейкоцитов позволило выявить у больных ангиной изменение фенотипа лимфоцитов как в острой фазе заболевания, так и в периоды ранней и поздней реконвалесценции.

ВЫВОДЫ

1. У больных ангиной независимо от формы заболевания наблюдается увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR. При лакунарной ангине имеет место активация лимфоцитов, проявляющаяся увеличением экспрессии HLA-DR, CD25, CD71 антигенов.

2. При язвенно-пленчатой ангине активация лимфоцитов сопровождается увеличением экспрессии только HLA-DR антигена.

3. На поздних сроках наблюдения (20 — 25-й день болезни) у больных ангиной

независимо от характера местного патологического процесса сохраняется высокое содержание HLA-DR⁺ лимфоцитов на фоне снижения CD72⁺ лимфоцитов и нарушения экспрессии рецептора к трансферрину (CD71⁺), что свидетельствует о наличии супрессии иммунной системы в периоде поздней реконвалесценции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич Н. Ф. Актуальные вопросы клинической оториноларингологии. (Материалы междунауч.-практ. конф. оториноларингологов). — М., 1992.
2. Барышников А. Ю. // Гемат. трансфуз. — 1990. — № 8. — С. 4 — 7.
3. Ковальчук Л. В., Беда М. В., Веселова А. В. и др. // Бюлл. экспер. биол. — 1994. — № 11. — С. 483 — 485.
4. Ковальчук Л. В., Чередеев А. Н. // Иммунология. — 1990. — № 5. — С. 4 — 7.
5. Мельников О. Ф. // Журн. ушн. нос. и горл. бол. — 1991. — № 4. — С. 6 — 10.
6. Павлюк А. С., Беда М. В., Веселова А. В. и др. // Иммунология. — 1993. — № 2. — С. 21 — 24.
7. Фролов В. М., Деменков В. Р. и др. // Журн. ушн., нос. горл. хвор. — 1997. — № 1. — С. 33 — 37.
8. Barclay A. N., Birkeland M. L., Brown M. H. et al. // The LeuKocyte Antigen Facts Book. — London — N.-Y., 1993.
9. Fleischer B. // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 4. — P. 180 — 184.
10. June C. H. // Curr. Opin. Immunol. — 1991. — Vol. 3. — P. 287 — 293.
11. Lee M. // Med. Sci. Res. — 1992. — Vol. 20. — P. 539 — 542.
12. Malavasi F., Funaro A., Roggero S. et al. // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 15. — P. 95 — 97.
13. Miyawaki T., Uehara T., Nibu R. et al. // J. Immunol. — 1992. — Vol. 149. — P. 3753 — 3758.
14. Van Seventer G. A., Shimizu Y., Shaw S. // Curr. Opin. Immunol. — 1991. — Vol. 3. — P. 294 — 303.

Поступила 19.07.99.

PHENOTYPE OF PERIPHERIC BLOOD LYMPHOCYTES IN ANGINA

I. G. Mustafin, V. Kh. Fazylov, A. Yu. Baryshnikov

S u m m a r y

The phenotype of peripheral blood lymphocytes is studied in 87 patients with angina by cytofluorimetry. It is shown that the course of the disease is accompanied by significant changes of the phenotype of lymphocytes: the increase of expression of activation markers, the increase of the content of CD16⁺ cells. However, the changes of the phenotype of lymphocytes in groups of patients with lacunar and ulceromembranous anginas are ambiguous in the acute period of the disease as well as late in the observation.

ФАРМАКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Л.Е. Зиганишина, О.И. Пикуза, Д.Р. Максумова, О.И. Королева

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. И.Е. Зимакова)
Казанской медицинской академии последипломного образования, кафедра детских болезней
№ 1 (зав. — проф. О.И. Пикуза) Казанского государственного медицинского университета*

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости системы органов дыхания. Они являются одной из основных причин развития воспалительного поражения бронхов и пневмонии, нередко повторяются в течение одного года до 5 и более раз. Дети с такой частотой заболеваемости выделяются в особую группу часто болеющих.

Тактика обследования и методы лечения больных ОРВИ заметно различаются как на стационарном этапе, так еще более на уровне амбулаторной службы.

Целью работы являлся фармако-эпидемиологический анализ закрепленных установок на назначение лекарственных средств среди педиатров детских поликлинических учреждений с разработкой адекватных методов влияния на сложившиеся «привычки» врачей.

Фармако-эпидемиологические исследования были проведены в 1998 г. на базе семи детских поликлиник разных районов Казани. Сбор данных производили рандомизированно — методом случайной выборки амбулаторных карт (учетная форма 112-У «История развития ребенка») практически здоровых детей без хронической патологии, заболевших ОРВИ в 1998 г. Было проанализировано 500 амбулаторных карт детей в возрасте от 0 до 14 лет. Исследование проводили в рамках международного исследования «EURO-DRUG 1998», по каждой амбулаторной карте заполняли специально разработанную анкету, предусматривающую анализ учета заболеваемости, частоты назначения антибактериальных и других лекарственных средств, доз, путей введения и продолжительности терапии, а также нежелательных лекарственных реакций, однако упоминаний о последних в амбулаторных картах не содержалось вовсе. Полученную информацию обрабатывали методом вариационной статистики. Провели дифференцированный анализ терапии в трех возрастных группах: от 0 до 3 лет, от 3 до 7 лет, от 7 до 14 лет. Среди заболеваний преобладали острые респираторные вирусные инфекции (92,2%); острый бронхит был диагностирован в 7,8% случаев.

Антибактериальные средства в целом были назначены в $66 \pm 2\%$ случаев, из них чаще всего ко-тримоксазол ($23,0 \pm 2,6\%$), эритромицин и ампициллин ($18,4 \pm 2,2\%$). Детям раннего возраста наиболее часто предписывали амоксициллин ($27,3 \pm 5,4\%$), ко-тримоксазол ($16,7 \pm 2,1\%$) и ампициллин ($15,1 \pm 4,4\%$). Дети дошкольного возраста получали преимущественно ко-тримоксазол ($32,0 \pm 1,8\%$), ампициллин ($20,4 \pm 3,8\%$) и амоксициллин ($17,6 \pm 3,7\%$), школьники — ко-тримоксазол ($33,0 \pm 4,0\%$), эритромицин ($24,4 \pm 3,7\%$) и ампициллин ($18,5 \pm 3,3\%$). Использовали также средства из группы бета-лактамов — бензилпенициллина натриевую соль ($4 \pm 1\%$), оксациллин ($2,6 \pm 0,9\%$), ампиокс ($2 \pm 1\%$) и амоксилав (аугментин) в младшей возрастной группе ($1,5\%$). Из антибактериальных средств других групп применяли гентамицин ($4 \pm 1\%$), причем у детей раннего возраста — в $8 \pm 3\%$ случаев, линкомицин ($4 \pm 1\%$), также с наибольшей частотой у детей раннего возраста ($6 \pm 2\%$). Зарегистрированы единичные случаи назначения спирамицина, олеандомицина, сульфадимезина, стрептоцида и ципрофлоксацина для лечения ОРВИ у детей.

При анализе соответствия суточной и возрастной доз антибактериальных средств использовали расчет по должествующей массе тела ребенка с колебаниями $\pm 10\%$ от возрастной нормы.

Наибольшая частота несоответствия доз была отмечена при использовании пенициллинов. Так, для ампициллина суточная доза соответствовала нормативной в 38,5% случаев, для бензилпенициллина — в 66,7%. Дозы ампиокса и амоксилава в основном соответствовали нормативным, что, очевидно, было связано с малым числом случаев назначений этих препаратов. Эритромицин предписывали в дозе, соответствующей нормативной (в 68% случаев). В целом назначенные суточные дозы антибактериальных препаратов соответствовали нормативным в 63,5% случаев. Несответствие дозировок выражалось преимущественно в использовании недостаточных доз. Так, например, ампициллин был назначен ребенку 14 лет в суточной дозе 1 грамм, что как минимум в 2

раза меньше нормативной. Отмечены единичные случаи передозировок. Так, например, ко-тримоксазол (а именно бисептол) был выписан ребенку 6 месяцев в суточной дозе 960 мг, что в 8 раз превышало возрастную норму (120 мг в сутки). Сочетания антибактериальных средств (ко-тримоксазол с ампициллином и оксациллином) были назначены только в двух случаях.

Острые бронхиты, как было отмечено выше, составляли 7,8% от числа всех случаев острых респираторных инфекций у детей. Антибактериальные средства таким больным были назначены в 97,2% случаев: детям раннего возраста — гентамицин и ампициллин (в 25%), дошкольного возраста — пенициллин (40%), гентамицин и линкомицин (по 20%), школьникам — ампициллин (20%). При лечении детей острым бронхитом были использованы преимущественно гентамицин и ампициллин (в 19%), причем всегда парентерально.

Как правило, антибактериальные препараты входили в комплексное лечение, поэтому было изучено общее число лекарственных назначений детям с ОРВИ по возрастным группам. От одного до трех назначений получили $15,0 \pm 7,6\%$ детей, от трех до пяти — $68,3 \pm 2,1\%$, одновременно более 5 — $16,7 \pm 2,9\%$. Прослеживалось увеличение частоты трех-пяти назначений с возрастом детей: с $62,3 \pm 4,8\%$ в раннем возрасте до $71,4 \pm 3,1\%$ в школьном. Детям раннего возраста с большей частотой назначали более 5 лекарственных препаратов одновременно: $23 \pm 4\%$ против $14,8 \pm 2,4\%$ в группе детей школьного возраста.

Анализ выявил необоснованно широкое применение антибактериальных препаратов в педиатрической сети, различия в их выборе в разных поликлинических учреждениях, нередко несоответствие доз (от 38 до 68% случаев). По-прежнему среди практикующих врачей популярен ко-тримоксазол (бисептол), хотя отношение к нему, согласно последним научным данным, должно быть крайне настороженным.

Наши данные согласуются с наблюдениями клинических фармакологов России и зарубежных стран о необходимости пересмотра традиционных подходов к лечению заболеваний детского возраста вообще и ОРВИ в частности. Использование антибиотиков для лечения ОРВИ у детей не сокращает течение инфекции и не предотвращает развитие пневмонии [1, 2]. ВОЗ разработала руководство по диагностике и лечению ОРВИ для развивающихся стран [7]. При исследовании, проведенном в Китае (1997) с использованием критериев ВОЗ, было обнаружено, что детям с

ОРВИ (750 чел.) в 97% случаев назначались антибиотики. В 63% случаев констатированы несоответствие доз или неверный выбор антибиотика, а в 37% — назначение двух несовместимых антибиотиков, что в целом позволило авторам статьи ввести термин “антибиотикомания” (antibiotic abuse) или “злоупотребление антибиотиками” (по аналогии с наркоманиями — drug abuse) [5]. Такое злоупотребление антибиотиками, потенциально ведущее к широкому распространению антибиотикорезистентности, рассматривается авторами как проблема, требующая приоритетного решения [3, 4, 6].

ВЫВОДЫ

1. Фармако-эпидемиологический анализ фармакотерапевтических привычек позволяет целенаправленно выбирать образовательные программы для обучения врачей с целью повышения их квалификации.

2. Обоснована необходимость пересмотра устаревших традиционных подходов к применению антибактериальных препаратов в лечении больных острыми респираторными вирусными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения: Противомикробные и противовирусные средства // USP DI Русское издание. — М., 1998.
2. Страчунский Л.С., Бойко Л.М., Блохин Б.М. и др. // Антибиот. и химиотер. — 1997. — № 42. — С. 10—14.
3. Gadomski A.M. // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993. — Vol. 12. — P. 115—120.
4. Hamm R.M., Hicks R.J., Bembien D.A. // J. Okla. State. Med. Assoc. — 1996. — Vol. 89. — P. 267—274.
5. Hui L., Li X.S., Zeng X.J. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — Vol. 16. — P. 560—564.
6. McGregor A., Dovey S., Tilyard M. // Fam-Pract. — 1995. — Vol. 12. — P. 166—170.

Поступила 02.06.99.

PHARMACOEPIDEMIC ANALYSIS OF APPROACHES TO THE PRESCRIPTION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN

L.E. Ziganshina, O.I. Pikuza, D.R. Maksimova,
O.I. Koroleva

Summary

The pharmacoepidemic analysis of 500 clinical charts of children aged 1 day to 15 years on the basis of 7 pediatric polyclinics is carried out. If the indications and quality of prescribing antibacterial drugs in acute respiratory viral infections are taken into account, their unjustified use is established in 36,5% of the cases, the discrepancy between standard doses on a number of drugs is established in 33—61,5% of the cases. This justifies the necessity of pharmacoepidemic monitoring of pharmacotherapy of patients with acute respiratory viral infections.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ МАТРИЧНЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ИБУПРОФЕН

Р.И. Мустафин, Е.А. Васильева

Кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии (зав. — доц. С.А. Сидулина) Казанского государственного медицинского университета

Решением проблемы создания микрокапсулированных лекарственных препаратов (ЛП) пролонгированного действия является поиск полимерных вспомогательных веществ, обладающих пленкообразующими свойствами, обеспечивающих длительное поддержание терапевтического уровня концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови и отвечающих требованиям фармацевтической технологии. Значительный интерес представляют интерполимерные комплексы (ИПК), особенности строения и свойства которых позволяют использовать их в качестве полимерных носителей в технологии микрокапсулированных и таблетированных препаратов [1—4].

Одним из наиболее известных и исследованных к настоящему времени ИПК является поликомплекс, образованный редкосшитой полиакриловой кислотой (рПАК), выступающей в роли донора, и поливинилпирролидоном (ПВП), который характеризуется выраженными протонакцепторными свойствами. Таким образом, продукт взаимодействия представляет собой ИПК, стабилизированный кооперативной системой водородных связей [6—9, 11].

Описанные в литературе способы и конкретные методы получения ИПК с участием рПАК, различных по составу [3], послужили основой для исследования возможности получения инкапсулированных частиц с использованием рассматриваемой пары полимеров. Критерием выбора последней послужили оптимальные технологические характеристики образующихся гранулированных порошков ИПК.

Основным условием для формирования сферических частиц поликомплексных микрогелей, образованных рПАК и ПВП, является обязательность ведения интерполимерной реакции в буферной среде со значением рН 3,0. Отсюда необходимо проведение комплекса исследова-

ний, позволяющих сделать вывод о применимости данных условий комплексообразования к подбираемым параметрам микрокапсулирования в этой среде.

Цель нашей работы заключалась в научно обоснованном подборе условий микрокапсулирования ибупрофена (ИБ) с использованием в качестве пленкообразующего компонента ИПК, образованного рПАК/ПВП, в оценке полученных микрокапсул и изучении возможности создания на их основе таблетированной лекарственной формы (ЛФ) пролонгированного действия.

Анализ структурных фрагментов макромолекул используемых полимеров и молекул ИБ позволяет предположить, что благодаря акцепторным свойствам ПВП, обусловленным наличием карбонильной группы и протонированных карбоксильных групп ЛВ, выполняющих роль донора, возможно образование между ними водородных связей, возникновение которых может в значительной степени повлиять на процесс микрокапсулирования.

Для решения поставленной задачи необходимо было провести ряд предварительных физико-химических исследований по следующим направлениям: 1) оценить возможность взаимодействия ИБ с ПВП в интервале значений рН, определяющих процесс микрокапсулирования; 2) выявить значение рН, при котором происходит выделение нерастворимого комплекса ИБ/ПВП; 3) изучить растворимость ИБ в исследуемом диапазоне значений рН в присутствии ПВП.

С целью изучения связывания молекул ЛВ с неионогенным полимером проводили рН-метрическое исследование в интересующем нас интервале рН от 2 до 6 единиц. Образование водородных связей, как правило, сопровождается видимым повышением рН системы вследствие “затягивания” протонов в структуру формирующегося нераствори-

мого поликомплекса. Исследования систем, содержащих различные в мольном соотношении количества ИБ и ПВП, свидетельствуют об очевидном влиянии состава компонентных смесей на характер титрования изучаемых композиций.

В случае систем обогащенных ЛВ весь находящийся в недостатке неионогенный полимер связывает имеющиеся протонированные карбоксильные группы ИБ. В результате этого образуется нерастворимый комплекс, о чем свидетельствует смещение кривой титрования в область более высоких значений рН. В процессе анализа составов, содержащих эквимольное и избыточное количество ПВП, было предположено образование растворимых ассоциатов ИБ с ПВП, что, по-видимому, происходит вследствие увеличения растворимости ЛВ в присутствии полимера. Это согласуется с имеющимися в литературе данными в отношении схожего механизма солюбилизирующего действия ПВП на ЛВ кислого характера [10].

Условия образования комплексов в системе ИБ/ПВП, то есть определение оптимального значения рН, при котором происходит взаимодействие, изучали методом вискозиметрии. При этом оценивали изменения вязкости раствора ПВП, находящегося в надосадочной жидкости по его убыли в случае частичного связывания с ИБ. Как и следовало ожидать, в случае неионогенного полимера (ПВП) изменение показателей относительной вязкости его в зависимости от рН не происходит. В случае же анализа смесей на кривой вязкости отмечается характерно выраженный минимум, причем он наблюдается в достаточно узком интервале рН от 2 до 3 с точкой минимума на 2,5 ед., что указывает на выявленный оптимум связывания макромолекул ПВП молекулами ИБ.

При изучении влияния присутствия ПВП на растворимость ИБ было выявлено, что до значения рН 3 растворимость ЛВ снижается, что вполне согласуется с данными вискозиметрии. Затем она резко возрастает, что указывает на солюбилизирующее действие молекул ПВП в отношении ЛВ и связано, по-видимому, с образованием растворимых ассоциатов, что было отмечено нами при рН-метрическом титровании.

Полученные нами результаты позволяют выделить основные факторы, которые могут оказать непосредственное влияние на процесс микрокапсулирования. В качестве среды возможно использование ацетатного буфера со значением рН 3,0 — колебания в данном случае не допускаются, поскольку могут привести как к образованию нерастворимого комплекса ИБ—ПВП при $\text{pH} < 3,0$, так и к получению растворимых ассоциатов при $\text{pH} > 3,0$. Первое может быть причиной формирования некачественных микрочастиц, второе повлечет значительные потери ЛВ из-за повышения его растворимости. Вследствие возможности значительного увеличения растворимости кристаллов ИБ в присутствии более чем эквимольного количества ПВП необходимо проводить процесс микрокапсулирования так, чтобы введение очередных порций раствора ПВП происходило постепенно, при постоянном перемешивании, и в количестве, полностью расходующемся на интерполимерную реакцию с рПАК.

Таким образом, предварительно проведенные физико-химические исследования позволили научно обосновать и экспериментально отработать метод микрокапсулирования кристаллов ИБ путем сложной двухкомплексной коацервации в водных средах. Согласно предлагаемой схеме технологического процесса, выход готового продукта составил от 92 до 96,7%.

Выбор оптимальных, с точки зрения внешнего вида, технологических характеристик и скорости высвобождения ЛВ из полученных микрокапсул проводили из различных по составу образцов, у которых отличались следующие показатели: 1) состав ИПК, формирующего микрокапсулы, а именно содержащих эквимольное количество и с двухкратным избытком рПАК частицы; 2) молекулярная масса ПВП, входящего в состав образующегося в процессе микрокапсулирования стехеометричного ИПК (использовали образцы ПВП, имеющих молекулярные массы, равные 25000, 40000, 850000); 3) соотношение ЛВ—пленкообразователь (содержание ИБ может быть различным — от 50 до 80%, а количество поликомплекса — неизменным).

При изучении внешнего вида полученных микрокапсул методом оптической микроскопии было выявлено, что последние представляют собой структурные образования матричного типа, так как формируемый в процессе интерполимерной реакции поликомплекс не покрывает все кристаллы ЛВ оболочкой, а участвует лишь в их агрегировании. Поэтому полученные частицы по строению могут быть отнесены к сферическим микрогранулам с выраженной шероховатостью поверхности. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что тенденция к увеличению количества неагломерированных кристаллов особенно выражена у образцов, содержащих 80% ЛВ, о чем косвенно свидетельствует непрозрачность дисперсионной среды вследствие сольubilизации ИБ присутствующим ПВП. Последнее может стать причиной потери части введенного в систему ЛВ.

Фракционный состав полученных микрокапсул определяли по общепринятому методу ситового анализа. Для всех анализируемых образцов наибольший процент выхода по фракциям наблюдался для частиц с размером от 250 до 500 и от 1000 до 2000 мкм. Однако фракционное распределение среди каждого из исследуемых образцов оказалось разным. Изменение состава ИПК от эквимольного до двухкратно обогащенного рПАК приводит к увеличению выхода достаточно крупных микрогранул и соответственно к снижению образования мелких частиц. Это обусловлено присутствием большего количества ПВП в реакционной смеси, что приводит к отбуханию микрогелей рПАК с выделением избыточного количества воды, что согласуется с данными литературы [1, 3, 5]. С увеличением молекулярной массы наблюдается снижение выхода мелких частиц и соответственно повышение количества крупных микрогранул, что обусловлено увеличением самих поликомплексных микрогелей, участвующих в агрегировании кристаллов ЛВ.

Для последующих экспериментов использовали микрогранулы одной фракции размером 250—500 мкм ввиду оптимальной формы, близкой к сферической, и как следствие, обладающие хорошей сыпучестью.

Количественное определение ИБ в выбранных фракциях проводили методом УФ-спектрофотометрии. Оказалось, что потери ЛВ в процентах от теоретически рассчитанного, варьируют от 0,5 до 10%. Наибольшие потери обнаружены для максимально нагруженных ИБ образцов (80%), причины которых были отмечены нами выше при анализе структуры микрочастиц методом оптической микроскопии.

Скорость высвобождения ИБ из образцов полученных микрогранул изучали в среде фосфатного буфера со значением pH 7,5, имитирующего среду кишечника (рис. 1 А). Для анализа были выбраны образцы, содержавшие 70% ЛВ и отличавшиеся по содержанию ПВП и его молекулярной массе. Как видно из графика, увеличение в составе формирующего микрогранулы ИПК рПАК (кривые 1, 2 соответственно) незначи-

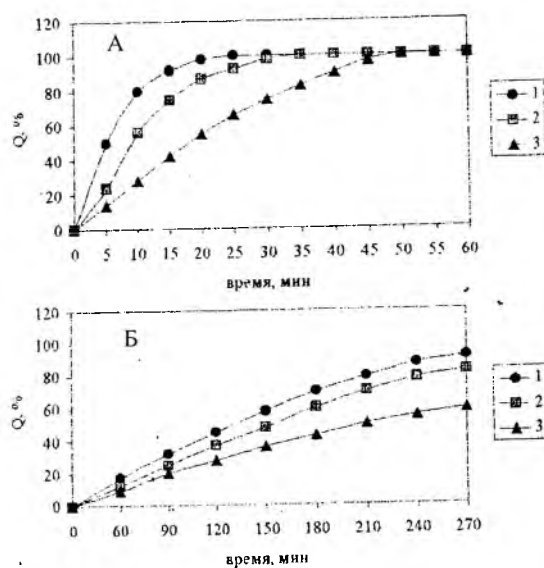


Рис. 1. Профили высвобождения ИБ из полученных микрокапсул (рис. 1А) и таблеток (рис. 1Б) с использованием ИПКрПАК-ПВП, различающихся составом (кривые 1, 2) и молекулярной массой (кривые 1, 3): 1— ИПК рПАК-ПВП (25) 1:1 (Сиб = 70%); 2— ИПК рПАК-ПВП (25) 2:1 (Сиб = 70%); 3— ИПК рПАК-ПВП (850) 1:1 (Сиб = 70%). Каждая точка на кривой является средней из трех определений.

тельно изменяет характер хода кривых с полным выходом ЛВ в течение 30 минут.

Включение в состав ИПК высокомолекулярного ПВП с молекулярной массой, равной 850000, увеличивает время полного высвобождения ИБ практически

ки в 2 раза (кривые 1, 3). Анализ результатов исследований свидетельствует об отсутствии пролонгированности в высвобождении из полученных микрогранул. Достаточно быстрое высвобождение ЛВ обусловлено высокой удельной поверхностью частиц, неравномерным распределением кристаллов ИБ в структуре поликомплексных микрогелей и, как следствие, высокой пористостью микрогранул.

Путем решения возникшей проблемы является изучение высвобождения ЛВ из компактной, значительно менее пористой системы, примером которой служит полимерная матрица, полученная прессованием в виде таблетки.

Кинетику высвобождения ИБ из таблеток исследовали в условиях, моделирующих ЖКТ, то есть выдерживая 1 час в кислой среде со значением pH 1,2 с последующим переносом в слабощелочную среду фосфатного буфера при pH 7,5. Кривые высвобождения ИБ из таблеток, полученных прямым прессованием исследуемых образцов микрогранул, представлены на рис. 1 Б. По ходу кривых можно с достаточной уверенностью предположить, что основным механизмом высвобождения ибупрофена из поликомплексной матрицы является диффузия ионизированных молекул ЛВ, образующихся как при растворении кристаллов ИБ по мере проникновения фронта растворителя (pH 7,5), так и благодаря разрушению водородных связей, связывающих "депонированный" ИБ в комплексе с ПВП. Возможно, именно этим объясняется тот факт, что поликомплексная матрица, содержащая частично связанный ИБ, не позволяет увидеть ускорение выхода ЛВ даже после разрушения ИПК в наружных слоях матрицы. Ход кривой характеризуется монотонным увеличением количества высвобождающегося ибупрофена.

ИПК с включением высокомолекулярного ПВП изначально имеют значительно большее количество "дефектов" — непрореагировавших участков полимерных цепей [3]. Последние в условиях кислой среды вступают в реакцию комплексообразования с ближайшими

карбоксильными группами рПАК, расположенными по поверхности микрогелевых частиц, создавая трехмерную сетчатую структуру, благодаря которой наблюдается снижение в скорости высвобождения ЛВ из таких матриц.

Таким образом, применение ИПК в технологии микрокапсулированных и таблетированных препаратов открывает широкие возможности для регулирования скорости высвобождения ЛВ, что достигается не только традиционным подбором соотношения *ЛВ—полимерный носитель* или многокомпонентностью состава пролонгированной ЛФ, но и специфическими для поликомплексов макромолекулярными факторами, обусловленными простотой их модификации с направленным изменением свойств.

Резюмируя полученные в данной работе результаты, мы можем выделить ряд физико-химических приемов, представляющих возможность влиять на характер и скорость высвобождения ИБ путем изменения гидрофильно-гидрофобного баланса изучаемых поликомплексов. Это достигается варьированием их состава, молекулярной массы полимера, а также условий получения как самих ИПК, так и микрогранул ЛВ с их участием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кеменова В.А. Интерполимерные комплексы как депо биологически активных соединений: Автореф. дисс. ... докт. хим. наук. — М., 1992.
2. Кеменова В.А., Мустафин Р.И., Алексеев К.В. и др. // Фармация. — 1991. — № 1. — С. 67—72.
3. Мустафин Р.И. Создание и исследование пролонгированных лекарственных форм на основе интраполимерных комплексов: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — М., 1991.
4. Полимеры в фармации / Под ред. А.И. Тенцовой, М.Т. Алюшина. — М., 1995.
5. Стародубцев С.Г. // Высокомолекулярные соединения. — 1991. — № 1. — С. 5—7.
6. Elegakey M.A. // Acta Pharm. Tech. — 1982. — Vol. 28. — P. 267—271.
7. Elgindy N.A., Elegakey M.A. // Sci. Pharm. — 1981. — Vol. 49. — P. 427—434.
8. Elgindy N.A., Elegakey M.A. // Sci. Pharm. — 1981. — Vol. 49. — P. 434—441.
9. Iliopoulos I., Audebert R. // Eur. Polym. J. — 1988. — Vol. 24. — P. 171—175.
10. Mortada L.M., Bostanian L.A. and Sahb N.N. // Pharmazie. — 1990. — Vol. 45. — P. 350—353.
11. Takayma K., Nagai T. // Pharmazie. — 1989. — Vol. 37. — P. 160—167.

Поступила 24.01.00.

РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РАСПОЗНАВАНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

И.И. Камалов, Т.В. Матвеева, А.З. Аппакова, Л.И. Камалова

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. — проф. И.И. Камалов), кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. — проф. М.Ф. Исмагилов) Казанского государственного медицинского университета

Рассеянный склероз (РС) — прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с выраженным иммунопатологическим компонентом. До сих пор не определено, первичны или вторичны аутоиммунные реакции при этом заболевании, тем не менее считается доказанным, что они непосредственно участвуют в разрушении миелина и нарушении проведения нервного импульса. Общепринята точка зрения о ключевой роли нарушений клеточного иммунитета в патогенезе РС [7, 15—18]. Данное заболевание характеризуется выраженной клинической гетерогенностью. Течение с обострениями и ремиссиями наблюдается у 75—85% больных, в то время как у остальных процесс с самого начала имеет прогрессирующее течение [7, 11, 14, 20, 21]. Трудности клинической диагностики при первично-прогрессиентной форме РС были преодолены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и лабораторных иммунологических исследований. Сопоставление данных, полученных этими методами, способствует пониманию причин и закономерностей гетерогенности РС [6].

Актуальность проблемы РС обусловлена ранней инвалидизацией лиц молодого возраста. Внедрение новых высокоинформативных методов ранней его диагностики является не только медицинской, но и социальной задачей [1, 4]. В связи с этим целью нашего исследования была сравнительная диагностическая характеристика возможностей новых технологий — рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и МРТ в распознавании РС и его эволюции.

По мнению зарубежных [10, 17, 21] и отечественных [4, 6, 9] авторов МРТ является наиболее надежным и эффективным методом диагностики демиелинизирующих процессов в головном мозге даже по сравнению с РКТ. В мировой литературе в настоящее время этому методу отдается явное предпочтение [13, 16, 22].

Нами была проведена сравнительная характеристика МРТ и РКТ в распознавании РС. Под нашим наблюдением находились 60 больных РС (37 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 21 года до 50 лет. Диагноз РС устанавливали на основании общепринятых критериев [2, 3, 12]. В разработке полученных результатов использовали рекомендации проф. Т.В. Матвеевой, учитывающие различные формы РС, характер течения и длительность заболевания [3, 5].

Исследование проводили на компьютерном томографе американской фирмы “Дженерал Электрик”. У ряда больных применяли контрастное усиление посредством изопак-амин-280. Сканировали параллельно орбито-ментальной линии с толщиной среза в 13 мм. Для определения размеров бляшек и среднего ослабления излучения анализировали значения, полученные на матрице 160×160. Выявление множественных гиперинтенсивных сигналов различных размеров (0,2—2,4 см) и формы (чаще округлой) расценивали как отражение процесса демиелинизации и прямой признак РС.

У больных с дебютом заболевания (15 чел.), несмотря на имеющуюся неврологическую симптоматику, изменения на РКТ регистрировались лишь спустя 2—3 недели от начала клинических проявлений [8]. Демиелинизирующие участки головного мозга имели вид небольших множественных очагов пониженной плотности. Абсолютные цифры снижения плотности в гиподенсивных очагах колебались от 15,5 до 22,6 ед. Н. До 80% очагов было локализовано в белом веществе больших полушарий мозга, остальные — в стволе и мозжечке [9]. На более ранних сроках обследования наличие очагов было сомнительным. Иногда определялось множество бляшек, иногда одна, но крупных размеров (1,5—2 см) с нечеткими контурами. В процессе обследования выявлялась зависимость их количества от фазы обострения или ремиссии. В фазе обострения при РКТ

было обнаружено преобладание количества очагов в сравнении с этим показателем в стадии ремиссии ($P < 0,001$).

Качественная и количественная РКТ оценка демиелинизирующих очагов с вычислением церебровестибулярных индексов и метод контрастного усиления были особенно важны на ранней стадии заболевания, поскольку получаемые с их помощью результаты позволяли оптимизировать лечебную тактику при различных формах РС. Кроме того, в основу работы был положен анализ МРТ-исследований у 57 больных в возрасте от 14 до 79 лет, направленных на консультацию из различных лечебных учреждений с разным уровнем клинико-неврологического обследования. Больные являлись на консультацию с данными МРТ-изображений.

В результате анализа МРТ-изображений были выявлены характерные для РС МРТ-признаки: 1) гомогенные очаги от 0,10 до 0,25 см в диаметре с инверсией интенсивности их сигнала в зависимости от взвешенности последних по спин-решеточному (сниженная интенсивность) или по спин-спиновому (гиперинтенсивность по сравнению с таковой нормальной ткани мозга) времени релаксации; 2) демиелинизирующие очаги РС, находившиеся вне связи с бассейнами кровоснабжения головного мозга; 3) очаги в сочетании с перифокальным и перивентрикулярным отеком, что четко определялось на МРТ в отличие от РКТ, где они не прослеживались или представлялись нечеткими; 4) изредка дислокационные или компрессионные изменения структур головного мозга; 5) иногда нарушение дифференциации вещества головного мозга на белое и серое в проекции видимых множественных очагов; 6) в некоторых случаях расширение желудочков головного мозга и субарахноидальных пространств.

По локализации демиелинизирующие очаги располагались в полушариях головного мозга (74,8%), стволе (16%), мозжечке (12,2%). РС выявлялся в различной стадии активности процесса. В 39% случаев он сочетался с другими органическими поражениями головного мозга. В 23,2% случаев были обнаружены сосудистые нарушения или неопластический процесс. Кроме того, была отмечена зависимость количества визуализированных очагов, их размеров, степени расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств от

продолжительности заболевания и характера его течения [6, 7].

При значительной продолжительности заболевания (более 5 лет), помимо описанных выше изменений, нарастала гидроцефалия (смешанная, преимущественно внутренняя). Размеры бляшек колебались от 0,3 до 0,8 см. Весьма типичной была поперечная ориентация по отношению к сагиттальной плоскости субэпендимально расположенных бляшек. Достоверно увеличивалось количество очагов в паравентрикулярных зонах ($P < 0,05$).

Первично-прогрессирующее течение заболевания характеризовалось сравнительно небольшим количеством очагов (до 6—8) с расположением преимущественно у переднего и заднего рогов боковых желудочков. Преобладало поражение пери- и суправентрикулярных уровней. Изменение мозолистого тела было непостоянным. Редко встречались субкортикально расположенные очаги (7 наблюдений). Форма бляшек варьировала. Те же из них, которые были расположены субэпендимально, имели поперечную ориентацию. Состояние ликворосодержащих пространств соответствовало умеренно выраженной гидроцефалии.

При РКТ и МРТ (117 наблюдений) чаще всего выявлялся ремиттирующе-прогрессирующий характер РС (у 87), реже — ремиттирующий (у 21) и, наконец, первично-прогрессирующий (у 9).

Выявление множественных гиперинтенсивных сигналов различных размеров и формы расценивалось как отражение процесса демиелинизации белого вещества мозга и прямой признак РС. Подобные изменения присутствовали у 86% пациентов, что превышало аналогичные результаты РКТ (до 40%). При хронически прогрессирующей форме заболевания преобладали субтенториальные очаги, в то время как при ремиттирующей форме демиелинизирующие очаги встречались чаще всего в полуовальном центре, перивентрикулярном белом веществе и мозолистом теле. Отмечалась высокая информативность FLAIR изображений для визуализации очагов в перивентрикулярных пространствах.

Высокая чувствительность МРТ к изменениям белого вещества головного мозга сочеталась с низкой специфичностью получаемых при этом томографических признаков и значительным полиморфизмом заболеваний мозга с

поражением преимущественно белого вещества. Диагностические возможности РКТ при распознавании РС были несколько ограничены. Они улучшались за счет использования метода отсроченного контрастного усиления с введением удвоенной дозы йодсодержащего препарата. При этом более важным фактором являлась отсроченность исследования (через 1—1,5 ч после введения контрастного вещества), а не доза последнего, так как не было выявлено достоверной связи между дозой препарата и эффективностью контрастного усиления. Аналогичное увеличение числа выявляемых бляшек наблюдалось также при МРТ, если использовались повышенные дозы контрастных соединений.

Таким образом, МРТ явилась методом выбора для визуализации демиелинизирующих очагов при РС. Различные формы течения РС предопределяли выбор тактики лечения и прогноз заболевания.

Сравнительная диагностическая характеристика РКТ и МРТ в распознавании РС и его эволюции показала следующие закономерности: 1) выявляемость демиелинизирующих очагов при МРТ в 2 раза выше, чем при РКТ, за счет двойного релаксирования; 2) статистическая достоверность преобладания количества очагов демиелинизации при выполнении МРТ у пациентов в стадии обострения РС, что связано с определением перифокальных явлений в зоне новообразующихся бляшек, труднее улавливаемых при РКТ; 3) в обоих случаях исследований отмечена зависимость количества визуализированных бляшек, их размеров, степени расширения желудочковой системы головного мозга и субарахноидальных пространств от продолжительности заболевания и характера его течения; 4) в настоящее время разработаны критерии ранней и дифференциальной диагностики РС с помощью клиничко-лабораторных и компьютерно-томографических исследований, имеющих большое значение для прогноза заболевания, планирования и контроля лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахадов Т.А., Стрельцова Г.Л. и др. Материалы научно-практической конференции "Клиническое применение МРТ с контрастным усилением". — М., 1996.
2. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. — М., 1997.
3. Дьяконова И.М., Матвеева Т.В., Хазина А.С. Рассеянный склероз. /Методическое пособие. — Л., 1986.

4. Камалов И.И., Анпакова А.З. Материалы Республиканской научно-практической конференции "Современные методы диагностики и лечения больных в клинике". — Казань, 1987.

5. Матвеева Т.В. Методология изучения и лечения рассеянного склероза. /Методические рекомендации с правом переиздания местными органами здравоохранения. — Казань, 1987.

6. Терновой С.К., Абрамова Н.Н., Кравцов А.К., Якобсон М.Г. Материалы научно-практической конференции "Клиническое применение МРТ с контрастным усилением". — М., 1996.

7. Трофимова Т.Н., Тотолян Н.А., Горбатенко О.В. Материалы Международной научно-практической конференции "Современная компьютерная и МРТ в многопрофильной клинике". — М., 1997.

8. Тодуа Ф.И., Лачкениали А.Н. и др. Материалы научно-практической конференции "Клиническое применение МРТ с контрастным усилением". — М., 1996.

9. Яворская В.А., Кривчун В.М. Материалы Международной научно-практической конференции "Современная компьютерная и МРТ в многопрофильной клинике". — М., 1997.

10. Davies M.B. et al. // *Neuroradiology*. — 1998. — Vol. 40. — P. 765—770.

11. Dey A. et al. // *Neurologia*. — 1998. — Vol. 13. — P. 377—381.

12. Donald W.Mc., Halliday F. // *Br. Med. Bull.* — 1977. — Vol. 33. — P. 4—8.

13. Gass A. et al. // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. — 1998. — Vol. 65. — P. 945.

14. Gusev E. // *Orv. Hetil.* — 1998. — Vol. 139. — P. 2875—2881.

15. Kondziolka D. et al. // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 1524—1529.

16. Koudriavtseva T. et al. // *Mult. Scler.* — 1998. — Vol. 4. — P. 403—407.

17. Maruyama S. et al. // *Rinsho Shinkeigaku*. — 1998. — Vol. 38. — P. 641—644.

18. Pachgai C. et al. // *Comput Med. Imaging Graph.* — 1998. — Vol. 22. — P. 399—408.

19. Polzer U. et al. // *Nervenarzt*. — 1998. — Vol. 69. — P. 1107—1110.

20. Rio J. et al. // *Neurologia*. — 1998. — Vol. 13. — P. 422—426.

21. Romine J.S. et al. // *Proc Assoc. Am. Physicians*. — 1999. — Vol. 111. — P. 35—44.

22. Rovaris M. et al. // *Magn. Reson Imaging*. — 1998. — Vol. 16. — P. 1185—1189.

23. Tubridy N. et al. // *Br. J. Radiol.* — 1998. — Vol. 71. — P. 840—845.

Поступила 28.09.99.

X-RAY COMPUTER TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN DETECTING DISSEMINATED SCLEROSIS

I.I. Kamalov, T.V. Matveeva, A.Z. Appakov,
L.I. Kamalova

Summary

The comparison of diagnostic possibilities of x-ray computer tomography and magnetic resonance tomography in detecting disseminated sclerosis and its evolution is performed. Demyelinating foci in the second examination method are revealed twice as often than in the first examination method at the expense of the double relaxation. Selection of the treatment tactics and prediction of disseminated sclerosis determine various forms of its course.

ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СИСТЕМЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

Р. С. Бакиров, З. Н. Хасанов

Кафедра гигиены, медицины труда и медицинской экологии (зав. — чл.-корр. РАМН, проф. Н.Х. Амиров) Казанского государственного медицинского университета

Ультразвуковая эхолокация является одним из наиболее новых и быстро развивающихся направлений лучевой диагностики. Этот метод визуализации внутренних органов и систем с возможностью исследования их функции в реальном масштабе времени быстро нашел признание у клиницистов практически всех специальностей. Использование неионизирующего излучения в ультразвуковом диапазоне делает исследование практически безвредным.

Достижения клинической ультразвуковой диагностики за последние два десятилетия позволили совершенно на ином качественно высоком уровне обеспечить диагностику заболеваний органов пищеварения, раннее выявление их осложнений, а также оценить характер течения, эффективность лечебных мероприятий при некоторых воспалительных заболеваниях печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Уникальные возможности метода в одновременной визуализации всех этих органов, а также сосудов брюшной полости позволяют своевременно диагностировать сопутствующие заболевания, в том числе этиологически связанные с основным патологическим процессом. Совершенно по-иному в связи с этим были рассмотрены особенности патогенеза и диагностики некоторых из них.

Так, оценка состояния стенки желчного пузыря у больных острыми и хроническими гепатитами дает возможность не только устанавливать их этиологическую принадлежность (признаки острого воспаления встречаются при остром вирусном гепатите В и С, а хронического холецистита — у больных хроническим вирусным гепатитом), но и проводить ультразвуковую дифференциальную диагностику с другими гепатопатиями. Современные ультразвуковые диагностические аппараты с высокой разрешающей способностью, снабжен-

ные различными типами датчиков, по скорости исследования, неинвазивности, безвредности, отсутствию противопоказаний, диагностической ценности не уступают любым другим методам инструментальной диагностики, а в ряде случаев даже превосходят их, в том числе и по своей экономичности.

В Татарстане первые аппараты УЗИ появились в 1982 г. В настоящее время их насчитывается свыше 280, и они есть практически в каждой городской больнице, поликлинике, роддоме, ЦРБ, некоторых участковых больницах. Большая часть из них относится к приборам низкого класса; они оснащены датчиками для исследования только паренхиматозных органов. Примерно 15% приборов имеют секторные датчики для исследования сердца и около 10% аппаратов снабжены доплеровскими блоками, что позволяет детально исследовать внутрисердечный, магистральный и органный кровотоки.

В единичных лечебных учреждениях проводятся исследования внутрисердечными датчиками, и под контролем УЗИ выполняются пункции различных органов для биопсии или дренирования. Загруженность аппаратов колеблется от 1,5 до 9 тыс. исследований в год [1].

Ультразвуковая диагностика в консультативно-диагностическом центре 18-й городской клинической больницы г. Казани осуществляется с 1988 г. В настоящее время функционируют два кабинета УЗИ с аппаратами фирмы "Алока" SSD 630 и SSD 210 (Япония). Работают четыре врача в две смены с 8 до 20 часов ежедневно. В течение года один врач осматривает 2,5—3 тыс. больных и проводит при этом 6—7 тыс. исследований.

Наряду с органами гепатопанкреатобилиарной и мочевыделительной систем, в центре исследуют щитовидную, слюнные, молочные железы, надпо-

чечники, забрюшинные лимфатические узлы, брюшную аорту, органы малого таза. УЗИ проводят немедленно после всестороннего клинического обследования больного, особенно при наличии выраженного болевого абдоминального синдрома, желтухи, гепатоспленомегалии, асцита, пальпируемых объемных образований в брюшной полости. Получивший распространение в последние годы метод динамического двух- или многоэтапного УЗИ органов и сосудов брюшной полости положил начало определенному пересмотру его роли и места, в том числе в амбулаторно-поликлинической практике врача. После исключения хирургических заболеваний, обуславливающих клиническую картину болезни (болевого синдром, желтуха, кахексия), и верификации диагноза приступают к той части обследования, в ходе которой определяют количественные и качественные показатели состояния внутренних органов, вовлеченных в патологический процесс, а затем прослеживают их динамику в процессе медикаментозной коррекции.

В результате обследования примерно 20 тыс. человек совпадение диагнозов направления и ультразвукового исследования гепатопанкреатобилиарной системы было отмечено в 35,2% случаев, мочевыделительной системы — в 64,4%, щитовидной железы — в 90,7%.

В большинстве случаев УЗИ проводится в поликлиническом отделении консультативно-диагностического центра больницы. По нашим данным, различную патологию выявляют у 50% направленных больных. В неясных случаях окончательный диагноз устанавливают в стационарном отделении центра.

Широко используется УЗИ при заболеваниях органов пищеварения. Ранняя диагностика абсолютного большинства болезней печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, а также их осложнений без применения данного исследования является весьма проблематичной. При желудочно-кишечных заболеваниях и их осложнениях метод УЗИ позволяет диагностировать заболевание в 95—98% случаев. Кроме того, с его помощью можно выявлять группы риска с назначением больным соответствующих лечебных мероприятий, направленных на профилактику развития

желудочно-кишечных заболеваний. В настоящее время ультразвуковая диагностика представлена широким спектром различных методов статической, динамической и функциональной оценки состояния органов и сосудов, что позволяет не только диагностировать заболевание и оценивать характер его течения, но и своевременно распознавать осложнения, определять эффективность лечения, возможность перехода в хроническую форму, выявлять сопутствующие заболевания.

Достоверность УЗИ при диагностике хронического холецистита достаточно высока — от 85 до 93%, в том числе холедохолитиаза от 60 до 65%, при жировой дистрофии печени 1-й степени до 60%, 2-й от 70 до 90%, 3-й — до 100%, кисты поджелудочной железы — до 100%.

Таким образом, практическая значимость УЗИ обусловлена быстротой исследования, безвредностью для врача и больного, возможностью многократного повторения с целью контроля за динамикой течения заболевания, оценки эффективности лечебных мероприятий, своевременной диагностики осложнений. Все это открывает широкие перспективы для использования ультразвукового метода исследования в интересах улучшения качества лечебно-диагностического процесса при различных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии. — СПб, 1998.

Поступила 24.12.99.

IMPORTANCE OF THE ULTRASONIC DIAGNOSTIC METHOD IN THE SYSTEM OF DIAGNOSTIC AND CONSULTATION

R.S. Bakirov, Z.N. Khasanov

Summary

The examination of 20000 patients revealed coincidence of by the ultrasonic and preliminary diagnosis in the diseases of hepatopancreatobiliary system in 35,2% of the cases, urinary system — in 64,4% of the cases thyroid gland — in 90,7% of the cases. The practical importance of the ultrasonic investigation is determined by the study quickness, the method has no side effects to doctor or patient, it can be repeated to control the changes of the disease course, to estimate the efficiency of medical measures, timely diagnosis of complications.

ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.З. Фаррахов, А.Ф. Юсупова, И.М. Валиуллина

Кафедра хирургических болезней № 1 (зав. — проф. Д.М. Красильников), кафедра лучевой диагностики (зав. — проф. И.И. Камалов) Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница (главврач — Р.Г. Фатихов) МЗ РТ

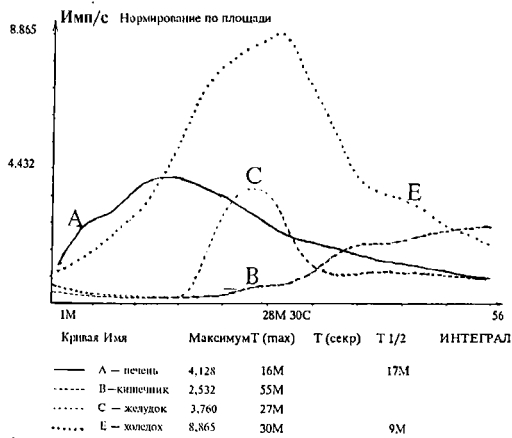
Своевременная диагностика ранних послеоперационных осложнений остается одной из самых трудных задач в абдоминальной хирургии. При подозрении на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде тактика динамического наблюдения за больным не всегда приводит к своевременной их диагностике. В таких случаях гепатобилиарная сцинтиграфия имеет определенные преимущества в диагностике ранних послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ). Гепатобилисцинтиграфия основана на избирательном поглощении производных аминокислоты, меченных ^{99m}Tc , гепатоцитами и выделении их в кишечник в составе желчи. Однако сведений об использовании этого метода для определения функционального состояния гепатобилиарной системы у больных ЖКБ крайне мало, отсутствуют данные о его применении в раннем послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) [1, 2].

Для определения эффективности гепатобилиарной сцинтиграфии в диагностике осложнений в раннем послеоперационном периоде были обследованы 30 больных на сроках от 2 до 6 суток после операции, из них 8 — после традиционной «открытой» операции, 11 — после ЛХЭ. Контрольную группу составили 11 пациентов с неосложненным течением раннего послеоперационного периода: 4 — после традиционной операции и 7 — после ЛХЭ. Исследования проводили гамма-камерой, снабженной низкоэнергетическим коллиматором с параллельными отверстиями. В качестве гепатотропного препарата был использован радиофармпрепарат (РФП) мезида, ^{99m}Tc . После внутривенного его введения из расчета 1.1 МБк на 1 кг массы тела больного осуществляли непрерывную запись информации каждые 60 секунд в течение 90 минут, а при необходимости дополнительно через 2—4—6 часов. Исследования выполняли натошак, в положении пациента лежа на спине. В процессе исследования наблюдали за динамикой продвижения желчи из печени по желчевыводящим путям и кишечнику. В результате получали серию снимков (гепатоби-

лисцинтиграмм) и кривые «активность—время» для выбранных зон интереса и печени, общего печеночного протока, общего желчного протока, кишечника и желудка.

Поглотительно-выделительную функцию печени и проходимость желчных протоков оценивали по количественным показателям: 1) Т (макс.печени) — время максимального накопления препарата в печени; 2) Т_{1/2} (печени) — полупериод выведения препарата из печени; 3) Т(кишечник) — время начала поступления препарата в кишечник; 4) Т(макс. холедоха) — время максимального накопления препарата в холедохе; 5) Т 1/2 (холедоха) — полупериод выведения препарата из холедоха; 6) скорость продвижения РФП по холедоху; 7) Т (желудка) — время появления препарата в желудке.

По данным гепатобилисцинтиграфии, в контрольной группе больных при неосложненном течении раннего послеоперационного периода на сроках от 2 до 6 суток не наблюдалось изменений при продвижении РФП из печени через общий печеночный проток в кишечник. На 2-е сутки послеоперационного периода отмечалось незначительное снижение поглотительно-выделительной функции полигональных клеток печени, РФП проходил по общему печеночному протоку без задержки. С 24-й минуты появился дуоденогастральный рефлюкс в виде накопления активности в проекции желудка, на 5—7-е сутки послеоперационного периода он не определялся. Накопительно-выделительная функция полигональных клеток печени была нормальной (см. рис.). По кривым «активность—время», полученным в результате гепатобилисцинтиграфии, у больной Н., при неосложненном течении послеоперационного периода имело место незначительное замедление поглотительно-выделительной функции полигональных клеток печени. При прохождении РФП по внепеченочным желчевыводящим путям каких-либо особенностей не было замечено. В кишечник РФП начал поступать до желчегонного завтрака. Натошак с 22-й минуты исследования появился дуоденогастральный рефлюкс, продолжавшийся около 10 минут.



Кривые “активность-время”, полученные при гепатобилисцинтиграфии больной Н. (на 2-е сутки после ЛХЭ, неосложненное течение). Отмечается незначительное замедление накопительно-выделительной функции полигональных клеток печени (кривая активности печени — А). Прохождение РПФ по внепеченочным путям осуществляется без задержки (кривая Е). Начало поступления РПФ в кишечник своевременное (кривая В). С 22-й минуты от начала исследования определяется дуоденогастральный рефлюкс (кривая желудка — С).

Причинами желчеистечения в раннем послеоперационном периоде могут быть разгерметизация клипсы, нарушение целостности стенки желчевыводящих путей, дополнительный желчный проток, не выявленный во время операции. При гепатобилисцинтиграфии накопление РПФ было отмечено в правом подпеченочном пространстве вне проекции внепеченочных желчевыводящих путей. При отсутствии адекватного дренирования или ограничения источника желчеистечения в послеоперационном периоде накопление РПФ определялось в правом боковом канале, в малом тазу, что свидетельствовало об истечении желчи в брюшную полость. Это являлось показанием к срочному выполнению повторного оперативного вмешательства (у 5 больных). При ограничении источника желчеистечения в правом подпеченочном пространстве визуализировалось небольшое накопление РПФ, как правило, уменьшавшееся в конце исследования и появлявшееся в незначительном количестве в проекции дренажа.

У больной Р на 2-е сутки после выполнения ЛХЭ по дренажу, установленному в правом подпеченочном пространстве, появилась желчь в количестве 80—100 мл. При гепатобилисцинтиграфии было обнаружено незначительное увеличение обеих долей печени, а с 23-й минуты был отмечен дуоденогастральный рефлюкс продолжительностью около 8 минут. Поглочительно-выделительная функция полигональных клеток печени не нарушена. На 25-й минуте исследования появились стойкие импульсы в области ворот печени и

далее в правом подпеченочном пространстве с последующим увеличением накопления активности в области дренажа. Распространения активности РПФ по правому боковому каналу брюшной полости не отмечалось.

Появление желтухи в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения больных с ЖКБ свидетельствовало о наличии механического препятствия оттоку желчи по желчевыводящим путям, причинами которого являлись острый панкреатит (у 3), холедохолитиаз (у 3), ятрогенное сдавление желчевыводящих путей (у 1). На сцинтиграммах у больных данной группы наблюдалось значительное замедление поглотительно-выделительной функции полигональных клеток печени. В зависимости от уровня механического препятствия в холедохе РПФ не визуализировался в течение длительного времени. При выполнении статической сцинтиграфии через 2—4—6 часов после введения РПФ выяснялась причина желтухи и уточнялся уровень механического препятствия.

Проводилось сравнительное изучение информативности УЗИ и радионуклидного метода в диагностике желчеистечения в раннем послеоперационном периоде у 30 больных. Чувствительность УЗИ составила 41,6%, гепатобилиарной сцинтиграфии — 91,6%, специфичность УЗИ — 71%, радионуклидного метода — 90,9%.

ВЫВОДЫ

1. Гепатобилиарная сцинтиграфия является высокоэффективным неинвазивным методом диагностики осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу ЖКБ.
2. В диагностике желчеистечений в раннем послеоперационном периоде гепатобилиарная сцинтиграфия значительно достовернее, чем ультразвуковой метод исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Матвеев Е.Г., Цыплев В.А., Каракашлы Д.Н. // Мед. радиол. — 1990. — № 2. — С. 22.
2. Цыплев В.А. и др. Радионуклидная диагностика. — Обнинск, 1982.

Поступила 03.11.99.

HEPATOBILISCI NTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BILE SECRETION IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

A.Z. Farrakhov, A.F. Yusupova, N.M. Valiullina

Summary

The importance of hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of complications in early postoperative period in patients operated for cholelithiasis is considered. The high efficiency of this noninvasive method as compared with ultrasonography is shown.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И АНЕСТЕЗИЯ ПРИ РАЗЛИТЫХ ФЛЕГМОНАХ ШЕИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, ОСЛОЖНЕННЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И МЕДИАСТИНИТОМ

А.А. Назипов, М.А. Суринов

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии (зав. — проф. А.А. Назипов)
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,
Козмодемьянская ЦРБ (главврач — Н.В. Якунин), Республика Марий Эл*

Флегмоны межфасциально-клетчаточных пространств челюстно-лицевой области и шеи в аспекте интенсивной терапии и анестезии представляют одну из наиболее сложных и специфических проблем [2—4]. Риск анестезии при флегмонах связан с развитием глубокого и распространенного отека дна рта, языка, глотки, гортани, вызывающего нарушения акта глотания, дыхания, невозможность открытия рта из-за воспалительной контрактуры жевательной мускулатуры. Отек внутренних образований может быть более выраженным, чем наружных поверхностей лица и шеи.

Относительно благополучные показатели дыхания и газообмена при сохраненном сознании и спонтанном дыхании могут катастрофически быстро ухудшаться при общей анестезии, расслаблении мускулатуры и выключении самостоятельного дыхания. Принудительная вентиляция легких маской опасна вследствие возможного раздувания желудка с вытеканием его содержимого, что, естественно, усугубляет критическую ситуацию. Если имеются выраженные нарушения дыхания с цианозом, расстройства сознания, то по реанимационным соображениям выполняют трахеостомию. Попытки интубации трахеи могут лишь усугубить состояние больного. Интубацию трахеи предпочтительно проводить под местной анестезией, поскольку введение внутривенных анестетиков и релаксантов может оказать крайне опасным.

Местную анестезию проводят путем орошения пульверизатором слизистой носа и носоглотки. Эту анестезию можно дополнить инъекцией местного анестетика в просвет верхнего отдела трахеи через перстне-щитовидную мембрану. В конце акта вдоха в трахею вводят

2 мл раствора анестетика, который при выкашливании анестезирует подсвязочное пространство и нижнюю поверхность голосовых связок. В качестве анестетика используют 4—10% раствор лидокаина как наиболее безопасное средство.

Интубацию больного в сознании желательнее выполнять в условиях безопасной для него седатации (седуксен, реланиум, дроперидол — внутримышечно), а также атропинизации для уменьшения гиперсаливации. Интубация в таких условиях может потребовать дополнительных инструментов (крючки, корнцанги, щипцы Магилла, проводники) для направления интубационной трубки, введенной через нос. Для уменьшения явлений тризма может быть полезно применение проводниковой анестезии по Берше: вкол на 2 см впереди от козелка уха под скуловой дугой на глубину 2,0—2,5 см и введение 3,0—5,0 мл 2% раствора лидокаина (у автора метода — новокаина), при продолжении тризма — дополнительно 1,0—2,0 мл. Через 5—10 минут больной обычно может открыть рот. При относительно удовлетворительных показателях проходимости дыхательных путей, отсутствии тризма или его слабой выраженности (возможность ларингоскопии), а также необходимости обширного хирургического вмешательства возможна общая анестезия и для проведения интубации трахеи, лучше в комбинации с местной анестезией верхних дыхательных путей. В таких ситуациях необходимо помнить, что быстрое введение в наркоз с помощью как анестетиков внутривенно, так и ингаляционных средств также может быстро ухудшить проходимость дыхательных путей с развитием асфиксии, которую невозможно практически уст-

ранить искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) с помощью маски. Поэтому индукцию в наркоз следует осуществлять очень медленно (кетамин внутривенно капельно до 1 мг/кг, фторотан с закисно-кислородной смесью масочно) до уровня не более III—I при самом тщательном контроле за дыханием и проходимость дыхательных путей. Ларингоскопию и интубацию трахеи проводят на фоне спонтанного дыхания, а при затруднении — с использованием проводника и фиброскопа. В случае возможности прямой ларингоскопии и угрозе ларингоспазма при попытке интубации возможно введение миорелаксантов для уменьшения травматичности манипуляции.

С 1988 по 1997 г. в отделение реанимации центральной районной больницы (ЦРБ) поступили четверо пациентов с разлитыми одонтогенными гнилостными флегмонами дна полости рта, шеи и окологлоточного пространства, распространившимися в средостение, и один больной с первичным медиастинитом, возникшим в результате перфорации нижней трети пищевода (бужирование в домашних условиях). Возраст больных — 35—50 лет. Медиастиниты как осложнения флегмон шеи, распространяющихся по ходу крупных сосудов и нервов в средостение, являются одним из наиболее тяжелых заболеваний с высокой летальностью (50—70%) [1, 5].

Физиологическое отрицательное давление в полости грудной клетки в момент вдоха служит фактором, оказывающим присасывающее действие [3], что, скорее всего, нельзя не учитывать при разлитых флегмонах шеи, распространяющихся в нижние ее отделы. Тяжелая интоксикация, лихорадка и возникающая в связи с этим одышка ведут к форсированию дыхательных движений, усиливая эффект присасывания. Более того, возникновение стенотического дыхания из-за отека гортани в значительной степени усиливает “втягивание” воспалительного процесса в полость грудной клетки.

В основу хирургического лечения гнойного медиастинита положен метод

герметичного дренирования средостения с активной постоянной аспирацией и промыванием антисептиками на фоне антибактериальной, иммунной и детоксикационной терапии. В отличие от ограниченных абсцессов, дренирование разлитых флегмон средостения представляет значительные трудности [1]. Прогноз при “контактном” одонтогенном медиастините всегда очень серьезен. Особенно опасны гнилостные и гнилостно-некротические медиастиниты, летальность при которых очень высока.

С целью устранения нежелательного для таких больных отрицательного давления в грудной полости мы увеличили время ИВЛ. Так, после вскрытия флегмоны и дренирования ее с активной аспирацией больного после окончания операции оставляли на продленной ИВЛ в режиме небольших значений (2—4 см водн. ст.) положительного давления в конце выхода (ПДКВ). Сроки ИВЛ составляли от 3 до 9 суток в зависимости от динамики состояния больного. ПДКВ поддерживали только первые 2—3 суток, что частично облегчало адаптацию больного к аппаратному дыханию. После стабилизации состояния особых проблем с его переводом на самостоятельное дыхание не отмечалось.

Из 5 наблюдаемых нами больных продленная ИВЛ была применена у 3 (одонтогенные гнилостные флегмоны шеи, осложненные стенозом дыхательных путей и верхним передним медиастинитом — у 2, вторичный передний нижний медиастинит в результате перфорации пищевода — у 1). У первых двух больных интенсивная терапия дыхательной недостаточности заключалась в восстановлении адекватной проходимости дыхательных путей посредством трахеостомии и продленной интубации трахеи. Все больные были выписаны с выздоровлением.

В комплексном лечении, наряду с хирургическими вмешательствами, применялись антибактериальная, иммунная и дезинтоксикационная терапия, внутрисосудистое лазерное облучение крови, УФО крови, гемосорбция, гипохлорит натрия, катетеризация бедренной вены, продленная ИВЛ.

Приводим два клинических наблюдения.

1. Больной С., 38 лет, поступил в хирургическое отделение 17.02.97 г., на 5-е сутки после экстракции зуба, с жалобами на боли в горле при глотании, повышение температуры. 17.02.97 г. произведено вскрытие с дренированием одонтогенной флегмоны дна полости рта.

Осмотр 19.02.97 г.: состояние тяжелое, боли в горле, шее, затрудненное глотание и дыхание, повышение температуры до 39°C. Из раны подбородочной области выделяется зловонный гной. Выраженный отек тканей передней поверхности шеи, подчелюстной области слева, левой щеки и нижних отделов височной области слева; пальпация инфильтратов болезненна. Открытие рта возможно только до 2 см.

Диагноз: разлитая одонтогенная гнилостная флегмона дна полости рта, передней поверхности шеи, окологлоточного пространства, левой щеки и височной области слева.

В операционной проведена внутривенная премедикация: атропин (1 мг), димедрол (10 мг), промедол (20 мг). Вводный наркоз: калипсол (150 мг), дитилин (160 мг). Интубация трахеи оказалась безуспешной. В условиях внезапной асфиксии произведена верхняя трахеостомия с введением эндотрахеальной трубки. Проведена нейролептаналгезия (НЛА) на фоне ингаляции закисно-кислородной смесью. При трахеостомии вскрыта паратрахеальная клетчатка, из которой выделяется кровянистая жидкость с гнилостным запахом. Рана дренирована. Сделаны 4 разреза в подчелюстной, височной, щечной областях и шее — выделено значительное количество зловонногогноя. Раны дренированы. После операции восстановилось адекватное спонтанное дыхание через эндотрахеальную трубку. В сознании больной переведен в палату реанимации.

Осмотр 21.02.97 г.: состояние тяжелое, дыхание через трахеостому — 24—30 в 1 мин, сознание неадекватное. Из раны выделяется гнойное содержимое, вокруг трахеостомы — гной. При санации трахеобронхиального дерева получена гнойная мокрота. В этот же день выполнены медиастиномия с дренажем переднего средостения, ревизия ран. Гнойник вскрыт по ходу сосудистого пучка в условиях внутривенной анестезии с ИВЛ: гипномидат — вводный, оксипутират натрия (ГОМК) с фентанилом. После операции больной был переведен в палату реанимации, где находился на ИВЛ аппаратом "ФАЗА-5АР". Минутный объем вентиляции (МОВ) равен 14 л/мин, дыхательный объем (ДО) — 700,0 мл, ПДКВ — 2—4 см водн. ст). Адаптация к аппарату осуществлена с помощью ГОМК и реланиума. Дыхание в легких проводится во всех отделах, гемодинамика устойчивая. Дренаж средостения подключен к постоянному вакуум-отсосу.

23.02.97 г. больной в сознании, контактен, на ИВЛ (МОВ — 13 л/мин, ПДКВ — 1—3 см водн. ст.). По дренажу средостения — скудное отделяемое. Под внутривенным калипсоловым наркозом вскрыт гнойник подчелюстной области. Сохраняется отечность лица, шеи и верхней части грудной клетки. Из ран выделяется гнойное содержимое с резким запахом.

Осмотр 27.02.97 г.: состояние тяжелое, сознание адекватное. ИВЛ в прежних параметрах, без ПДКВ. Из ран шеи гнойное отделяемое уменьшилось, из дренажа средостения отделяемого нет. Остаются отечность шеи, инфильтрат кзади от кивательной мышцы.

28.02.97 г. состояние прежнее, дренаж средостения удален. Произведено вскрытие клетчаточного пространства кзади от кивательной мышцы под внутривенным наркозом. При санации ротовой полости отмечено значительное отхождение гноя (вероятно, в связи с самопроизвольным опорожнением гнойника).

03.03.97 г. в состоянии больного наметилась положительная динамика. Отечность шеи уменьшается, из ротовой полости при санации — гнойное отделяемое. Больного периодически отключали от ИВЛ, а в 19 часов он был переведен на самостоятельное дыхание через эндотрахеальную трубку.

04.03.97 г. трубка из трахеи удалена, дыхание свободное, гемодинамика стабильная, состояние средней тяжести, периодически подъемы температуры до 39°C.

12.03.97 г. трахеостомическая рана зарубцевалась. Вскрыт гнойник шеи кзади от левой кивательной мышцы двумя разрезами под внутривенным наркозом.

13.03.97 г. больного перевели в хирургическое отделение. 26.03.97 г. он был выписан с выздоровлением.

2. Больной З., 41 год, поступил 15.11.97 г. с жалобами на боли при глотании, затрудненное дыхание, которые связывает с кариозным зубом.

Объективно: отечность, гиперемия в области шеи, подчелюстной области слева.

Диагноз: одонтогенная флегмона дна полости рта. 16.11.97 г. под местной анестезией произведено вскрытие подчелюстной флегмоны.

Осмотр 18.11.97 г.: состояние тяжелое. Жалобы на боли при глотании, поперхивание при приеме пищи, дыхание адекватное, голос несколько стенощен. В левой подчелюстной области находится разлитой болезненный инфильтрат, распространяющийся на передние поверхности шеи и грудной клетки. Из раны подчелюстной области выделяется скудное гнойно-кровянистое содержимое.

Диагноз: разлитая гнилостная флегмона окологлоточного пространства слева, дна полости рта, передней поверхности шеи; передний верхний медиастинит.

Проведена операция: вскрытие флегмон, дренирование переднего средостения двухпросветной дренажной трубкой. Общее обезболивание. Премедикация: 0,1% атропин (1,0), 1% димедрол (1,0), 2% промедол (1,0 внутримышечно за 30 мин). Преиндукция — реланиум (10 мг) внутривенно медленно. Вводный наркоз — масочно фторотан с добавлением закисно-кислородной смеси. После преиндукции у больного сразу же возникла потеря сознания с полной блокадой проходимости дыхательных путей (отсутствие вентиляции при сохраненных дыхательных движениях). Интубация трахеи произведена в условиях видимости только надгортанника эндотрахеальной трубкой с проводником на фоне релаксантов.

Основной наркоз проводился фторотаном и закисно-кислородной смесью, ИВЛ аппаратом РО-6.

После операции больной был переведен в палату реанимации, где на фоне действия 20% ГОМК (20,0 внутривенно) продолжена ИВЛ аппаратом "ФАЗА-5АР" (МОВ — 15 л/мин, ПДКВ — от 2 до 5 см водн. ст.). Дренаж средостения присоединен к постоянному вакуум-отсосу.

19.11.97 г. больной в сознании, на ИВЛ с прежними параметрами. Отмечены стабилизация гемодинамики, снижение температуры тела, уменьшение отделяемого по дренажам.

20.11.97 г. выполнены перевязки: ревизия ран под внутривенным наркозом показала скудное отделяемое. В области шеи, подчелюстной области, за грудиной отмечалось уменьшение объема полостей и отечности тканей. В связи с нарастанием признаков делириозного состояния адаптация к аппаратному дыханию затруднена. Больной переведен на самостоятельное дыхание через эндотрахеальную трубку, фиксирован в постели.

22.11.97 г. состояние с положительной динамикой, возбуждения нет, дыхание через трубку, гемодинамика стабильная, отечность шеи и грудной клетки уменьшаются, отделяемое из ран умеренное.

23.11.97 г. экстубирован. 24.11.97 г. дренаж средостения удален. 27.11.97 г. больной переведен в хирургическое отделение, а 10.12.97 г. выписан с выздоровлением.

Приведенные истории болезни достаточно ярко свидетельствуют о сложности лечения больных с одонтогенными флегмонами шеи, осложненными дыхательными расстройствами и медиастинитами в плане как анестезиологического обеспечения, так и интенсивной терапии. Продленная ИВЛ с небольшими ПДКВ, несомненно, способствовала не только нормализации дыхания, но и повышению эффективности дренирования средостения. ИВЛ устраняет отрицательное присасывающее действие спонтанного вдоха. Более того, создавая положительное давление в полости грудной клетки, она как бы "выдавливает" гнойное содержимое и экссудат на фоне адекватного дренирования очага воспаления.

Несмотря на небольшое количество наблюдений, мы тем не менее можем сделать определенные выводы:

1. Анестезиологическое обеспечение больных с осложненными флегмонами шеи имеет очень высокую степень риска.

2. При оказании экстренной помощи по поводу острых воспалительных заболеваний шеи с дыхательными расстройствами даже в незначительной степени показана ранняя трахеостомия.

3. При решении вопроса в пользу интубации трахеи последнюю предпочтительно проводить под местной анестезией.

4. В комплексе ИТ больных с гнойно-воспалительными заболеваниями нижних отделов шеи и медиастинитов показана продленная ИВЛ. Она улучшает не только функцию дыхания, но и дренирование средостения и предотвращает таким образом распространение флегмоны из нижних отделов шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения. — М., 1978.

2. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. — М., 1984.

3. Латто И.П., Раузен М. Трудности при интубации трахеи. — М., 1988.

4. Назипов А.А., Коробков В.Н., Шутков А.В. Интубация трахеи в трудных случаях. — Методические рекомендации для врачей анестезиологов-реаниматологов и врачей критической медицины. — Казань, 1996.

5. Щербатенко М.К. и др. Тезисы докладов научной конференции хирургов "Гнойные воспаления органов груди и живота". — М., 1988.

Поступила 13.07.99.

INTENSIVE THERAPY AND ANESTHESIA IN DIFFUSE NECK AND FACIAL PHLEGMONS COMPLICATED BY RESPIRATORY DISTRESS AND MEDIASTINITIS

A.A. Nazipov, M.A. Surinov

Summary

The peculiarities of intensive therapy in 5 patients with Dupuytren's phlegmons complicated by mediastinitis and respiratory distresses are considered. The prolonged artificial pulmonary ventilation in the positive pressure regime in the expiration end of prevents not only respiratory insufficiency but phlegmon propagation from lower neck parts into the chest, as well as improves mediastinum drainage.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

*В.М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, Ш.З. Загидуллин,
И.В. Верзакова, Э.А. Михеева, С.Ф. Ковальская, Р.Ф. Магафуров*

*Кафедра хирургии с курсом эндоскопии (зав. — проф. В.М. Тимербулатов)
Башкирского государственного медицинского университета*

Заболеваемость дивертикулезом толстой кишки в различных странах, особенно в экономически развитых, достигает до 30% от всей популяции [7], причем у 40% людей старше 70 лет [1]. В большинстве случаев больные поступают в стационар с запущенными формами дивертикулеза. Операция проводится с опозданием, что обуславливает высокую летальность и большое число осложнений. Гнойно-воспалительные осложнения дивертикулеза наблюдаются у 40—60% больных, при этом прослеживается тенденция к их росту [1]. Из осложнений чаще возникают острый дивертикулит, перфорации, абсцессы, свищи, массивные кровотечения и кишечная непроходимость.

Рост заболеваемости дивертикулезом толстой кишки объясняется, с одной стороны, увеличением среди населения доли лиц пожилого и старческого возраста, изменением характера питания в цивилизованных странах, а с другой — улучшением диагностики (более точной рентгенологической диагностикой, разработкой современных эндоскопических методов исследования — фиброколоноскопии и др.).

Наша работа основана на результатах лечения 645 больных (женщин — 422, мужчин — 223) с дивертикулярной болезнью толстой кишки, которые были разделены на 2 группы. 485 (72,5%) больных 1-й группы получили консервативное лечение, 160 (24,8%) из 2-й — оперативное. В плановом порядке были госпитализированы 294 (45,6%) пациента, в экстренном — 351 (54,4%). 97 больных (15% от общего числа и 27,6% от числа экстренных больных) были прооперированы в экстренном порядке, 63 пациента (9,7% от общего числа и 21,4% от общего числа плановых больных) — в плановом.

В 63,2% случаев дивертикулы были локализованы в сигмовидной кишке, в 24,1% — нисходящей ободочной, в 7,8% —

в поперечно-ободочной, в 2,3% — в восходящей ободочной и в 2,6% — в слепой кишке.

Большинство больных с осложненными формами дивертикулярной болезни относятся к контингенту, нуждающемуся в urgentном хирургическом вмешательстве, поэтому важное значение имеет разработка определенного диагностического алгоритма. Применяемый нами объем исследований включает оценку клинических симптомов, моторной активности кишечника, рентгенологические методы (обзорная рентгенография органов брюшной полости, пассаж бария, изучение тонической активности моторики кишечника), эндоскопические методы (ректороманоскопия, фиброколоноскопия, лапароскопия), тепловидение, электротермометрию, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию.

При осложненных формах дивертикулярной болезни экстренная лапароскопия является наиболее информативным методом исследования. Она позволяет выявлять дивертикулы, острый дивертикулит, инфильтраты брюшной полости, перфорацию, перитонит, их распространенность, исключить другие заболевания органов брюшной полости. Основная задача лапароскопии заключается в уточнении диагноза и выборе правильного способа лечения. Из проведенных нами 118 лапароскопических исследований в 20 случаях были выявлены инфильтраты, в 25 — абсцессы, в 33 — перфорации и в 40 — другие заболевания органов брюшной полости. Лапароскопическое исследование позволило воздержаться от оперативного лечения в 20 случаях и выполнить своевременное оперативное вмешательство — в 58.

В последнее время в диагностике осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки все большее значение отводится ультразвуковому исследованию, которое дает возможность диагностировать такие осложнения, как

инфильтрат, абсцесс, кишечная непроходимость, а также проследить за динамикой их развития в послеоперационном периоде. В ряде случаев возможно выполнение чрескожной лечебно-диагностической пункции под контролем ультразвукового сканирования с одномоментным дренированием полости абсцесса.

Инфильтраты брюшной полости визуализировались в виде гиперэхогенных образований округлой или чаще неправильной формы, неоднородной структуры, полиморфность которой определяется разнородностью тканей, вовлеченных в воспалительный конгломерат. Нередко в инфильтрат вовлекаются прилежащие петли тонкой кишки, которые представляют собой образования округлой (на поперечном срезе) или цилиндрической (на продольном) формы, часто деформированные. Петли, входящие в состав инфильтрата, обычно спаившиеся, их диаметр не превышает 20 мм. Стенки кишки утолщены, рыхлые, контур нечеткий. Важным критерием вовлечения в инфильтрат кишечных петель является их фиксированность, что проявляется отсутствием изменения локализации при давлении датчиком или перемене положения тела больного. При динамическом наблюдении за инфильтратом возможно его обратное развитие, что характеризуется уменьшением размеров, повышением эхогенности, потерей четкости контуров.

Сонографические признаки абсцесса брюшной полости при дивертикулярной болезни толстой кишки были выявлены нами у 21 пациента. Данное осложнение диагностировали преимущественно в стадии сформировавшегося абсцесса, когда четко определяется капсула в виде гиперэхогенного ободка различной интенсивности отражения ультразвука и толщины. Внутренняя структура абсцесса характеризовалась неоднородностью с наличием “жидкого” компонента и мелкодисперсной взвеси с горизонтальным уровнем. Нередко визуализировались пузырьки газа и гиперэхогенные плотные включения, иногда с акустической тенью. В случаях наличия межпетельного абсцесса, без четко сформированной капсулы, определялось гипозоногенное образование неправильной формы, контуры которого составляли кишечные петли с резко утолщенными стенками. Следует обра-

тить внимание на снижение перистальтики кишок данной области со скоплением жидкости внутри их полости, однако размеры кишечных петель не увеличиваются. Данная сонографическая картина является проявлением синдрома кишечной недостаточности I стадии локального характера. Локализация выявленных абсцессов была следующей: в 15 случаях — проекция сигмовидной кишки, в 5 — нисходящая ободочная кишка, в одном — внутрибрыжеечный абсцесс в левом мезогастральной области.

При наличии четко отграниченного процесса возможно проведение диагностического вмешательства с целью чрескожного дренирования абсцесса. Лечебно-диагностическую пункцию выполняют при следующих условиях: 1) место вкола следует выбирать непосредственно над локализацией абсцесса (по кратчайшему расстоянию от точки вкола до абсцесса); 2) траектория иглы должна проходить минуя сосуды, петли кишечника; 3) траекторию иглы нужно расположить вне свободной брюшной полости.

У 11 больных дивертикулярной болезнью развилась толстокишечная непроходимость, которая сонографически характеризовалась расширением соответствующих отделов толстой кишки в зависимости от уровня обтурации, наличием однородного содержимого средней интенсивности со сниженной перистальтикой. Обязательна визуализация гаустр в виде пристеночно расположенных структур повышенной эхогенности. Кроме того, при толстокишечной непроходимости в большинстве случаев визуализировались расширенные петли тонкой кишки с жидкостным содержанием в просвете, однако степень их дилатации была значительно меньше, чем при тонкокишечной непроходимости.

Нами определены показания к консервативным и оперативным методам лечения. При неосложненном дивертикулёзе были рекомендованы профилактические мероприятия, включающие улучшение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки (диета, режим труда, лечебная гимнастика). Консервативное лечение при остром дивертикулите в ряде случаев позволило избежать экстренных оперативных вмешательств. Эти больные были оперированы в “холодном” периоде. Для повышения эффективности консервативного лечения

мы применяли пролонгированную забрюшинную новокаиновую блокаду с лекарственными смесями. Лекарственные смеси вводили с определенными интервалами времени в зависимости от вида осложнений и клинических проявлений. После установления катетера в забрюшинное пространство вводим лекарственные смеси следующего состава: 0,25% новокаин (200 мл), 0,2% платифиллин (1 мл) 2 раза в сутки, канамицин (0,5 г) два раза в сутки, 1% диоксидин (10 мл) один раз в сутки. При остром дивертикулите, перидивертикулярном инфильтрате в зависимости от воспалительного процесса блокаду повторяем через день, затем через два дня (в среднем 5-6 раз). При необходимости процедуру выполняем 2 раза в сутки ежедневно или через день. Между блокадами продолжаем введение антибиотиков, спазмолитиков и антисептиков. При лапароскопии, после исключения другой хирургической патологии, при остром дивертикулите, инфильтрате через оставленную трубку осуществляли курс лазеротерапии, локально воздействуя на очаг воспаления. Дополнительно проводили посиндромную терапию для купирования болевого синдрома и нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Однако данный комплекс лечения не всегда эффективен из-за часто возникающих рецидивов.

Первичную резекцию толстой кишки с анастомозом мы применяли в 49 (30,6%) случаях при следующих осложнениях: внутрибрыжеечном дивертикулярном абсцессе (у 11), дивертикулярном кровотечении (у 6), дивертикулярной кишечной непроходимости (у 11), прикрытой перфорации без явлений общего перитонита (у 1), хроническом дивертикулите (у 20). Первичную резекцию мы применили у 29 больных в экстренном порядке и у 20 — в плановом (у 9,2% от общего числа больных дивертикулярной болезнью толстой кишки).

В послеоперационном периоде у некоторых больных из числа экстренно прооперированных возникли осложнения в виде нагноения послеоперационной раны (6,8%), несостоятельности анастомоза с образованием абсцесса (3,4%), анастомозита с развитием внутрибрюшного абсцесса (10,3%). Послеоперационные осложнения возникли в общей сложности у 20,5% больных.

Первичную резекцию с анастомозом мы провели у 20 (12,5%) больных при хроническом дивертикулите с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями. В послеоперационном периоде отмечены нагноение послеоперационной раны у одного (5%) и анастомозит у 2 (10%) больных.

Таким образом, в зависимости от общего состояния больного и местных условий представляется возможность выбора различных методов лечения дивертикулярной болезни [2, 3].

В связи с бурным развитием в последние годы малоинвазивных хирургических технологий появилась возможность их применения в хирургическом лечении дивертикулярной болезни ободочной кишки [6]. Это позволило уменьшить число неблагоприятных непосредственных и отдаленных результатов в лечении данной категории больных.

66 больных были прооперированы в экстренном порядке в 2 — 3 этапа в зависимости от характера и распространенности патологического процесса и состояния. Резекцию по типу Гартмана выполнили 34 больным, ушивание перфоративного отверстия с колостомией и дренированием брюшной полости — 5, экстериоризацию перфоративного отверстия с дренированием брюшной полости — 13, забрюшинное вскрытие гнойника с колостомией и дренированием брюшной полости — 14. Среди экстренно оперированных больных послеоперационная летальность составила 10,6%, число послеоперационных осложнений — 23,7%.

В патогенезе дивертикулеза толстой кишки многие авторы придают большое значение повышению внутрикишечного давления, патологической сегментации [5]. На основании проведенных комплексных клинко-инструментальных, лабораторных и морфологических исследований нами выделены два варианта формирования дивертикулов толстой кишки:

1. Гиперкинетический (гипертрофический) — характеризуется гиперкинетическим типом моторики, выраженной внутрикишечной гипертензией и отсутствием дезорганизации соединительнотканной стромы стенки толстой кишки.

2. Гипокинетический (гипотрофический или атрофический) — характеризуется гипокинетическим типом моторики, низким внутрикишечным давлением и дезорганизацией соединительнотканной стромы стенки кишки.

Выделение двух вариантов позволяет обосновать показания к методу лечения, а также играет важную роль в составлении плана профилактических мероприятий.

Одной из эффективных органосохраняющих операций при лечении гиперкинетического типа дивертикулярной болезни толстой кишки является серозомиотомия. Этот способ заключается в рассечении стенки толстой кишки до подслизистого слоя, что приводит к уменьшению внутрикишечного давления и нормализации моторики толстой кишки. Несмотря на простоту операции, она традиционно проводится лапаротомным доступом. После таких вмешательств нередко в послеоперационном периоде возникает спаечная болезнь брюшины, и у больных наблюдается длительная нетрудоспособность.

При дивертикулезе толстой кишки мы выполняли лапароскопическую серозомиотомию у 28 больных по Reilly и Hodgson. Этот способ является малотравматичным: нетрудоспособность больных сокращается в 2,0-2,5 раза. Однако использование лапароскопической серозомиотомии может быть затруднено при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в случае наложения пневмоперитонеума при спаечном процессе. В таких случаях серозомиотомию мы проводим через минилапаротомный доступ (по аналогии с методом М.И. Прудкова с помощью специальных инструментов) [4]. Данным способом выполнено 17 оперативных вмешательств: осложнений после операций не было.

Эндоскопические, рентгенологические и функциональные исследования до и после операции показали, что после физиологических операций у больных нормализуются внутрикишечное давление и тоническая активность толстой кишки, что клинически проявляется нормализацией стула.

Таким образом, применение определенного объема диагностических методов и в нужной последовательности позволяет своевременно выявлять различные виды осложнений, их локализацию, распространенность и выбирать патогенетически обоснованную лечебную тактику. Выделение двух вариантов формирования дивертикулов дает возможность патогенетически подойти к выполнению малоинвазивных органосохраняющих

оперативных вмешательств. При внутрибрюшинных абсцессах целесообразна одномоментная операция, а при перфоративных дивертикулитах толстой кишки — операция в два этапа. Благодаря применению в комплексном консервативном лечении лазеротерапии, пролонгированных новокаиновых блокад можно в большинстве случаев купировать воспалительный процесс и снизить число осложнений при дивертикулярной болезни толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абуладзе Т.В. Дивертикулез толстой кишки и его осложнения // Дисс... канд. мед. наук. — Тбилиси, 1974.
2. Балалыкин А.С., Луцевич О.Э., Сажин В.П., Оноприев А.В., Федоров А.В. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. — М., 1996.
3. Сажин В.П., Диденко В.В., Пигин А.С. // Эндоскопическая хирургия. — 1995. — № 1. — С. 17—18.
4. Прудков М.И. Минилапаротомия и "открытая" лапароскопия в лечении больных с желчекаменной болезнью. // Дисс. док. мед. наук. — Москва, 1993. — С. 46. — № 6. — С. 22—23.
5. Тупикова А.П., Подмаренкова Л.Ф. Особенности моторной функции толстой кишки у больных дивертикулезом. // Тезисы докладов региональной научно-практической конференции. — Куйбышев, 1990, С. 40—41.
6. Jansen A. Laparoscopic-assisted colon resection. *Amr. Chirug. Gynaecol.* 1994. — Vol. 83. — P. 86—91.
7. Painter N.S. The Epidemiology, History and Pathogenesis of Divertikulosi Coli-Basis for its Treatment with Unprocessed Bran. // *Schweis. Med. Wechr.* — 1977. — Vol. 107. — P. 486—493.

Поступила 08.05.99.

EXPERIENCE OF THE TREATMENT OF THE LARGE INTESTINE DIVERTICULUM

V.M. Timerbulatov, D.I. Mekhdiev,
Sh.Z. Zagidullin, I.V. Verzakova, E.A. Mikheeva, S.F.
Kovalskaya, R.F. Magafurov

S u m m a r y

The results of the treatment of 645 patients with the large intestine diverticulum (women — 65,4%, men — 34,6%) are analyzed. As many as 54,4% of the patients were hospitalized in case of emergency, 45,6% of the patients — in planned cases. The conservative treatment was given to 82,5% of the patients, the operative treatment — to 24,8% of the patients. In the hyperkinetic type of intestine motility, preference was given to low invasive operations conserving organs (in 28 cases the Reilly and Hodgson laparoscopic seromyotomy were carried out, in 17 cases — through minilaparotomy), in the hypokinetic type the various kinds of large intestine resections were carried out (in 20 cases). In cases of emergency depending on the general state of a patient, nature and incidence of the pathologic process, the possibility of choosing various intervention methods is presented (in 29 cases — the primary resection with anastomosis was carried out).

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРФОРАЦИЙ МАТКИ И ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ НИХ

Л.А. Козлов, С.Г. Хайрутдинова, Н.А. Нигматуллина, Л.И. Шарифутдинова

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. — доц. Ю.И. Бородин) Казанского
государственного медицинского университета*

Перфорация матки является тяжелым осложнением. Об этом в свое время было хорошо написано И.Л. Брауде [3] и Я.И. Русиным [9]. Однако к исходу столетия проблема осложнений аборта, и в частности перфорации матки, остается весьма актуальной [5]. Их частота, по данным литературы [10], колеблется от 0,01 до 2,9%. Для предупреждения этого осложнения врач прежде всего должен хорошо знать классификацию перфораций матки. С практической точки зрения, удобно пользоваться следующей классификацией.

Классификация перфораций матки

По локализации:

в шейке матки

в теле матки

в области внутреннего зева

По количеству отверстий:

единичная

множественные

По протяжению (глубине проникновения инструмента):

неполные

полные (через все слои стенки матки)

проникающие в брюшную полость: с осложнением (ранение органов брюшной полости, кровеносных сосудов), без осложнений

не проникающие в брюшную полость (по ребру матки в параметрий): с осложнением (ранение маточных сосудов, мочеочечника, мочевого пузыря, прямой кишки), без осложнений.

По состоянию тканей и величине перфорационного отверстия:

размозженные, рваные края

размер (см)

Как видно из приведенной классификации, охвачены практически все возможные варианты перфорации матки. Использование этой классификации позволит установить правильный диагноз и соответственно выработать адекватную тактику лечения. При выборе способа лечения врач будет испытывать трудности. Прежде всего необходимо определить глубину проникновения ин-

струмента. При полной перфорации тактика должна быть решительной: следует прекратить выскабливание и произвести лапаротомию. В случае же неполной перфорации или полной, но неосложненной возникают вопросы: 1) оправдано ли оперативное лечение? 2) не преувеличена ли опасность продолжения опорожнения матки от остатков плодного яйца? 3) целесообразно ли откладывать аборт, если перфорация возникла в его начале? 4) не лучше ли опорожнить матку с учетом точного расположения перфорационного отверстия, а затем провести консервативное лечение, не подвергая женщину риску лапаротомии? 5) сохранить или удалить матку? Ранее [6] мы обращались к этим вопросам и в настоящее время, через 22 года, можем утверждать, что изложенные нами тогда рекомендации оправдали себя на практике. Исходя из опыта работы с такого рода осложнениями, мы хотим представить перечень правил, которые помогут практическому врачу избежать перфорации матки.

Опыт гинекологического отделения акушерско-гинекологической клиники им. проф. В.С. Груздева отражен в таблице.

В клинике обучаются субординаторы, врачи-интерны, ординаторы, аспиранты. Тем не менее даже с учетом того, что клиника является лишь учебной базой КГМУ, по данным таблицы прослеживается тенденция к уменьшению

**Частота случаев перфораций матки при
искусственном аборте за 1990—1999 гг.**

Годы	Число абортов	Число перфораций	%
1990	965	1	0,1
1991	2775	0	0
1992	2096	4	0,2
1993	2456	0	0
1994	2295	1	0,04
1995	2607	1	0,04
1996	2002	1	0,05
1997	3176	2	0,06
1998	2283	0	0
1999	1245	0	0
Всего за 10 лет	18160	10	0,05

частоты перфораций матки при абортах и приближению ее к минимальным цифрам [10]. Так, на 18160 абортотворений имели место всего 10 перфораций, что составило 0,05%.

Причины, обуславливающие перфорацию матки, общеизвестны. В настоящее время их принято объединять в две группы. К первой группе относятся причины, исходящие со стороны пациентки. Еще в 1926 г. И.В. Попандопуло писал [8], что перфорации матки могут способствовать "...патогистологические изменения стенок матки, которые обуславливают совершенно ненормальную чрезмерную мягкость ее мускулатуры..., достигающую до консистенции сливочного масла... или застывшего гусиного сала..., через которую инструмент проходит при малейшей неосторожности, при минимальном давлении". Это утверждение остается справедливым и в настоящее время. Следует лишь добавить, что могут иметь место изменения в матке и противоположного характера. Чрезмерная плотность тканей шейки матки, особенно в области внутреннего зева, заставляет приложить значительное усилие при введении расширителей и, как следствие, приведет к перфорации матки.

Приводим наблюдение.

Т., 26 лет. При первой беременности 1,5 года назад было произведено кесарево сечение по поводу ригидности шейки матки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Менструация восстановилась после прекращения кормления ребенка грудью. В настоящий момент имеет беременность сроком 8 недель. Поступила в гинекологическое отделение для прерывания беременности по желанию.

Объективные данные при поступлении: влагалище нерожавшей, шейка цилиндрическая, зев закрыт. Тело матки в гиперантефлексии-версии, увеличено до 8 недель беременности, безболезненное, мягковатое. Придатки с обеих сторон без особенностей. Своды свободные. Выделения серозные.

22.07.99 г. произведен аборт. После соответствующей подготовки и парацервикальной анестезии 0,5% раствором новокаина в количестве 40,0 мл цервикальный канал был расширен бужами Гегара до № 9. Этот этап был достаточно затруднительным из-за ригидности шейки матки, поэтому в нее был введен 1,0 мл 0,1% раствора атропина. Дальнейшее расширение происходило несколько легче. Кюреткой № 6 начато разрушение плодного яйца. В этот момент больная почувствовала боль внизу живота. Плодное яйцо извлечь не удалось, а во время одного из движений кюреткой был извлечен сальник, что позволило

установить полную, осложненную перфорацию матки, проникающую в брюшную полость. Манипуляцию тут же прекратили. Общее состояние беременной не изменилось.

Произведена нижнесрединная лапаротомия. В области перешейки правее средней линии обнаружено перфорационное отверстие (1,5×1,5 см), через которое инструментом был проделан канал в пузырно-маточной клетчатке с образованием выходного (в брюшную полость) отверстия в области пузырно-маточной складки. Кроме сальника повреждений других внутренних органов не обнаружено. Участок поврежденного сальника лигирован.

Под контролем зрения через влагалище внутреннего зева был с трудом расширен до № 10, и кюретками № 4 и № 2 разрушено и удалено плодное яйцо. Матка хорошо сократилась. На перфорационное отверстие наложен двухрядный узловатый кетгутовый шов с последующей перитонизацией пузырно-маточной складкой. Целостность мочевого пузыря проверена наполнением его стерильным фурацилином через катетер. Ушита брюшная стенка с выведением дренажной трубки. Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне антибактериальной терапии. Выписана с выздоровлением на 11-й день.

Как видно из описания, ригидность шейки матки, обусловившая показания к кесареву сечению при первой беременности, привела к перфорации матки — при второй.

Вторая группа — причины, по вине врача. Здесь мы можем вновь согласиться с И.В. Попандопуло, который, ссылаясь на Martin, писал [8]: "Винovat не инструмент, а рука, ведущая его; несправедливо всегда сваливать дурной исход на инструмент". Особенно это помнить нужно тогда, когда рука "неумелая и неосторожная".

Для предупреждения перфорации матки нужно соблюдать следующие правила.

1. Тщательно собрать анамнез для выявления изменений в стенке матки.
2. Перед абортотворением произвести полное опорожнение соседних органов.
3. Непосредственно перед процедурой сделать бимануальное исследование с целью выяснения положения матки (антеили ретро- флексия-версия) и уточнить соотношение между осями шейки и тела матки (тупой или острый угол). Путем наложения пулевых щипцов на шейку матки осторожно потягивать за них и по возможности распрямить этот угол.
5. Предварительным осторожным зондированием маточным зондом опреде-

лить направление канала шейки матки и его длину до внутреннего зева. Нецелесообразно измерять длину полости матки, как это рекомендуется в ряде руководств и учебнике “Акушерство” [2].

6. Расширители вводить соблюдая последовательность номеров, чуть выше внутреннего зева и не более.

7. Если при введении последующего номера расширитель не проходит внутренний зев, то необходимо временно прекратить расширение, затем повторить попытку осторожно, не форсируя, ввести инструмент.

8. Разрушение и удаление плодного яйца выполнять кюретками больших размеров, а по мере его удаления, сокращения и уменьшения размеров матки использовать кюретки меньших размеров. Следует полностью согласиться с А.П. Гридневой [4], что “лучшее средство против прободения и повреждения внутренностей это — нежное, чуткое манипулирование “мягкой рукой”..., без всякого насилия, без излишней настойчивости и внимательное наблюдение за непосредственным эффектом этих манипуляций”.

9. Выступающие из шейки матки части плодного яйца удалять абортцангом не вводя его за внутренний зев.

10. Не пользоваться корнцангом.

11. Все движения руки выполнять строго по средней линии, следя за направлением цервикального канала.

12. Глубину введения кюретки обязательно (!) контролировать левой рукой снаружи через переднюю брюшную стенку; для этого после зондирования канала шейки матки пулевые щипцы нужно передать ассистенту.

13. При неожиданном глубоком проникновении инструмента следует заподозрить перфорацию матки, тотчас прекратить операцию и уточнить диагноз в соответствии с приведенной выше классификацией.

14. Врач должен быть готов к выполнению операции морально, физически и технически. Никогда не следует спешить, отвлекаться, делать резких движений.

15. После завершения аборта сделать контрольное бимануальное исследование.

16. При любых отклонениях от “типичного” производства аборта не спешить с выпиской женщины: необходимо убедиться в отсутствии осложнений путем проведения обследования в стационаре.

17. Все изложенное выше будет иметь успех только при обязательном хорошем обезболивании.

Лечебную тактику целесообразно строить следующим образом. При полных проникающих в брюшную полость перфорациях немедленно прекратить манипуляцию и перейти к лапаротомии. При полных не проникающих в брюшную полость перфорациях поступать в зависимости от вида перфорирующего инструмента и наличия или отсутствия дополнительных осложнений. При перфорации зондом или расширителем, отсутствии ранения кровеносных сосудов, мочеочника и т.д. возможно консервативное лечение. При этом опытному врачу допустимо завершить аборт, а затем провести клиническое наблюдение за состоянием больной на фоне сокращающих матку средств и предупреждения развития инфекции. При перфорации кюреткой или абортцангом возможно ранение кровеносных сосудов, кишечника, мочевого пузыря, мочеочников, поэтому в таких случаях необходимо произвести лапаротомию.

Объем оперативных вмешательств решается индивидуально: это чаще всего расширение перфорационного отверстия, опорожнение через него матки, ушивание дефекта, дренирование брюшной полости, реже — удаление матки, если перфорации множественные, больших размеров, с рваными разможенными краями, явлениями инфекции.

Приводим наблюдение.

Т., 19 лет, на сроке беременности 9 недель направлена женской консультацией для искусственного прерывания по желанию. Анамнез без особенностей. Беременность первая. 30.03.92 г. под общим внутривенным наркозом был произведен искусственный аборт. Расширение шейки матки, по выражению врача, “шло с большим трудом”. Был приглашен более опытный коллега, который завершил операцию. Послеабортное состояние было вполне удовлетворительным, и женщину в тот же день выписали домой с рекомендацией наблюдаться в женской консультации. Однако уже

через сутки машиной скорой помощи ее доставили в экстренном порядке в гинекологический стационар с картиной "острого живота" и явлениями септического шока. При обследовании дополнительно к клиническим признакам, подтверждающим "острый живот", обнаружено наличие свободной жидкости в брюшной полости, а пункцией через задний свод добыта кровь. Взята на лапаротомию.

Оказалось: слева в области перешейка имеется перфорационное отверстие размером 2×3 см с рваными, некротически измененными краями, проникающее в брюшную полость. Имелась также ярко выраженная картина острого пельвиоперитонита и двустороннего сальпингита. Повреждений внутренних органов нет. С учетом тяжелого септического состояния больной и обнаруженных изменений в малом тазу была выполнена простая экстирпация матки с трубами и проведена интенсивная терапия септического состояния. Выписана с выздоровлением.

Особое внимание должен проявить врач во время работы при пороках развития матки, так как опасность осложнений в этом случае возрастает в десятки раз. Для подробного ознакомления с этим вопросом можно рекомендовать работу М.А. Панасевич [7], а здесь лишь укажем, что частота перфораций матки, по его данным, составляет 1,8%. В распознавании пороков развития матки и осложнений искусственного аборта существенную помощь могут оказать и сведения в работе А.А. Авраменко и др. [1].

Следовательно, каким бы методом и на каком бы сроке не производился искусственный аборт, его нельзя считать безопасным. Поэтому, наряду с необходимостью расширения знаний об осложнениях аборта, особенно перфораций

матки, нужно совершенствовать существующие способы контрацепции для более широкого их внедрения в практику гинекологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко А.А. и др. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 1994. — № 2. — С. 13.
2. Бодяжина В.И. и соавт. // Акушерство (учебник). — Курск.
3. Брауде И.Л. Пробождение матки. — М., 1921.
4. Гриднева А.П. // Журнал акуш., жен. бол. — 1926. — Кн. 1. — С. 74—77.
5. Заводсков В.К. и соавт. // Вестн. хир. — 1989. — № 7. — С. 68—69.
6. Козлов Л.А., Золотарева М.П. // Казанский мед. ж. — 1977. — № 1. — С. 41—42.
7. Панасевич М.А. Пороки развития матки и искусственный аборт: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 1968.
8. Попандопуло И.В. // Журнал акуш., жен. бол. — 1926. — Кн. 1. — С. 68—73.
9. Русин Я.И. Аборт искусственный и самопроизвольный. — Воронеж, 1933.
10. Фролов И.Б. // Акуш. и гин. — 1982. — № 4. — С. 6—8.

Поступила 16.09.99.

ON THE CLASSIFICATION OF UTERUS PERFORATIONS AND MEDICAL TACTICS

L.A. Kozlov, S.G. Khairutdinova, N.A. Nigmatullina,
L. I. Sharafutdinova

S u m m a r y

The causes producing the uterus perforation and adequate medical tactics in this case are considered. The most suitable classification of the uterus perforations is presented. The recommendations on the prevention of this complication are given.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛИЧНОСТИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ СОМАТИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

И.С. Арон

*Кафедра детской аллергологии (зав. — проф. А.М. Потемкина)
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

Проблема формирования, развития личности является одной из центральных проблем в теоретической и прикладной психологии. В настоящее время она изучается многочисленными отечественными и зарубежными психологами. Продуктивными в теоретическом и практическом плане, на наш взгляд, являются исследования личности в условиях хронического заболевания, которое создает “особую”, измененную “социальную ситуацию развития”. Большая их часть посвящена изучению личности больных, страдающих так называемыми психосоматическими заболеваниями (сердечной недостаточностью, гипертонией, язвой, астмой), в развитии и течении которых большое значение принадлежит психологическому фактору. При этом нужно отметить, что объектом внимания исследователей являются взрослые люди, личность которых уже сформирована.

Наиболее интенсивно развитие личности происходит на ранних этапах онтогенеза. Даже дошкольный возраст можно рассматривать как период “первоначального, фактического склада личности”. Поэтому основное содержание, механизмы, факторы формирования личности в условиях хронического заболевания, необходимо, по нашему мнению, изучать в возрастные периоды детства с целью оказания своевременного эффективного воздействия на процесс формирования личности больного ребенка, предотвращения патологических личностных изменений, связанных с заболеванием.

Целью нашего исследования является изучение психологических аспектов формирования личности ребенка-дошкольника, страдающего хроническим заболеванием, в частности аллергическим.

Психологические исследования больных аллергическими заболеваниями до сих пор немногочисленны, причем посвящены они не столько психологическим аспектам аллергических заболеваний, сколько медико-психологическим: нейродинамическим свойствам, особенностям нервной системы лиц, страдающих аллергией, психопатологическим проявлениям болезни.

В существующих работах не в полной мере учитываются основные возрастные закономерности развития детей, знание которых необходимо для всестороннего и глубокого описания содержания процесса их психического развития, в том числе страдающих аллергическими заболеваниями. Болезнь — лишь биологическая предпосылка изменения личности. В основе формирования личности больного ребенка лежат психологические закономерности, сходные с закономерностями нормального психического развития. Психическая деятельность человека меняется не оттого, что при болезнях начинают действовать какие-то особые психические механизмы, а потому что те же самые механизмы действуют в особых, вызванных и измененных болезнью условиях.

Отечественными детскими психологами установлено, что каждый возрастной период характеризуется определенной “социальной ситуацией развития”, которая обозначена Л.С. Выготским как “особое сочетание внутренних процессов развития и внешних условий, являющееся типичным для каждого возрастного этапа и обуславливающее динамику психического развития на протяжении соответствующего возрастного периода” (цит. по Божович, 1968, с. 152). Хроническое заболевание влияет на всю “социальную ситуацию развития” ребенка: изменяет уровень его физических и психических возможностей, ведет к ограничению контактов со сверстниками, искажает формирование самооценки и мотивационной сферы. Так, на “социальную ситуацию развития” детей, страдающих бронхиальной астмой, влияют такие факторы, как боязнь приступа, ограничение физических возможностей. При аллергодерматозах ими можно считать обезображивающий эффект кожных заболеваний, представление о них как о различных, осознание дефекта внешности. Детям с кожными проявлениями аллергии часто приходится выслушивать обидные замечания сверстников и ощущать неодобрительные взгляды их родителей.

При всех формах аллергии на развитие личности влияют и такие особенности жизнедеятельности ребенка, как необходимость постоянного лечения, соблюдение

ния ограничительной диеты, режима, частые госпитализации. Все это приводит к гиперболизированному мнению больных детей о своем отличии от сверстников, трудностям в социальной адаптации, вплоть до развития социальной изоляции. Дети отказываются от общения со сверстниками, стараются большую часть времени находиться дома. При этом и дома, в семье у ребенка, больного аллергией, не всегда складывается оптимальная "ситуация социального развития". Если в семье болен один ребенок, большая доля родительского внимания достается именно ему, что может обидеть других детей. Между матерью и ее больным ребенком складываются отношения, при которых исключаются из контакта не только другие дети, но и отец. У членов таких семей нередко возникают злость, чувство вины, депрессия.

Внутрисемейные отношения оказывают огромное влияние на ребенка. Конфликты в семье, даже если они не проявляются в шумных скандалах, невозможно скрыть от детей. Дети очень чутко реагируют на плохие взаимоотношения между близкими и, сами того не осознавая, стремятся погасить конфликт при помощи своей болезни. На развитие личности ребенка, страдающего аллергией, влияют и личностные особенности членов их семей. Родителям детей-аллергиков, особенно мамам и бабушкам, свойственны тревожность, мнительность, напряженность, озабоченность. Такие родители начинают чрезмерно обожать и опекают ребенка, за него все решают, все делают, от всего оберегают.

Нам не удалось обнаружить в отечественной научной литературе исследований, направленных на изучение личностных особенностей родителей детей, больных аллергией. В зарубежной литературе мать ребенка, больного психосоматическими, в том числе и аллергическими заболеваниями, описывается как авторитарная, сверхвключенная, доминирующая, открыто тревожная и латентно враждебная, требовательная, навязчивая. Специфично место отца в такой семейной структуре. Как правило, в силу собственной слабости, он не может противостоять доминирующей и авторитарной матери и находится в отдалении от материнско-детской диады.

Таковы основные психологические факторы, определяющие особенности "социальной ситуации развития" детей, страдающих аллергией. Те или иные факторы имеют разную значимость для формиро-

вания личности ребенка в различные периоды его развития.

Развитие личности в периоде дошкольного возраста осуществляется преимущественно в семье. Поэтому влияние семьи, особенно родителей, можно выделить в качестве основного фактора, формирующего личность ребенка дошкольного возраста. Тем более если речь идет о ребенке, общение которого в результате хронического заболевания часто ограничено только кругом семьи.

На формирование личности ребенка в семье, по мнению большинства исследователей, влияют следующие группы факторов: внутрисемейная деятельность, социальная микросреда семьи, личностные особенности родителей, особенности семейного воспитания. Что касается внутрисемейной деятельности, то она опосредует взаимоотношения членов семьи — взрослых и детей. Если совместная деятельность отсутствует или она ослаблена, то семейные отношения оказываются существенно деформированы, что неизбежно сказывается на развитии личности ребенка. Социальная микросреда семьи, ее социально-психологический климат определяются особенностями разноуровневых семейных взаимоотношений — между родителями, между родителями и детьми, между детьми и др.

В дошкольном возрасте наиболее значимыми для формирования личности являются взаимоотношения между родителями и ребенком, на что неоднократно указывали ведущие отечественные психологи. Так, по словам Д.Б. Эльконина (1995), "чтобы приблизиться к более полному пониманию процессов формирования личности в дошкольном возрасте, необходимо в центр поставить вопрос об отношениях ребенка и взрослого. Дошкольный возраст вращается как вокруг своего центра вокруг взрослого человека, его функций, задач". По словам другого известного психолога Л.И. Божович (1995), "Поддержка и одобрение взрослого составляют необходимое условие уравновешенности ребенка с окружающей его средой и переживания им эмоционального благополучия. Стремление к одобрению взрослых, особенно родителей, является в этом возрасте настолько сильным, что именно оно побуждает ребенка к определенному поведению... действию по образу взрослых".

Неуверенность ребенка в положительном отношении к себе взрослого или, наоборот, уверенность именно в негативной оценке его как личности провоцирует подавленную агрессивность. Если ребен-

нок воспринимает отношение взрослого к себе как негативное, то попытки взрослого побудить ребенка к общению вызывают у него состояние смущения и тревоги. Длительный дефицит эмоционального созвучного общения между родителями и ребенком вызывает чувство тревоги и ощущение эмоционального неблагополучия. Особенно чувствительны к подобным отношениям со стороны родителей дети, здоровье которых и без того ослаблено хроническим соматическим заболеванием. Вероятность возникновения патологических личностных изменений в результате неблагоприятных отношений родителей у детей данной категории значительно выше, чем у соматически здоровых детей, поэтому работа по формированию оптимальных взаимоотношений родителей и детей, страдающих хроническими заболеваниями, в том числе аллергией, требует особого внимания.

Важным фактором формирования личности в семье являются не только взаимоотношения, но и отношение семьи к различным аспектам ее жизнедеятельности. Так, на формирование личности ребенка, страдающего хроническим заболеванием, оказывает влияние отношение семьи к его заболеванию. В одних семьях болезнью пренебрегают, не уделяют достаточного внимания лечению и социальной адаптации больного ребенка, в других — проявляют к болезни повышенный интерес, что создает предпосылки для формирования истерических реакций, патологических особенностей личности ребенка. Отношение родителей к здоровью ребенка становится основой для формирования у него представлений о своем здоровье и выработки соответствующего отношения к здоровью как к ценности и как к условию его личностного роста.

Большое значение для здоровья и личностного развития ребенка имеет и образ жизни, сложившийся в семье. Далеко не в каждой семье складывается благоприятный для развития ребенка образ жизни. Среди семейных привычек, традиций нередко встречаются нетрадиционное питание, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем и др. Дети некритически воспринимают большинство семейных привычек, усваивают их, идентифицируя себя с родителями. Приобретение ребенком той или иной привычки также нередко становится своеобразным средством оптимизации его взаимоотношений с родителями, необхо-

димым условием адаптации к их требованиям, к стилю жизни семьи в целом.

На особенности личности ребенка, безусловно, накладывает свой отпечаток и объективно складывающаяся в каждой семье система воспитания. В литературе можно встретить различные классификации стилей родительского воспитания, анализ последствий, вытекающих из практики того или иного стиля. К формированию неблагоприятных для развития личности изменений приводят следующие стили воспитания: 1) неприятие, эмоциональное отвержение ребенка, присутствие жестких регламентирующих мер, навязывание ребенку определенного типа поведения или же другой полюс отвержения — полное равнодушие, попустительство со стороны родителей; 2) гиперсоциализирующее воспитание — тревожно мнительное отношение родителей к здоровью и успехам своего ребенка, чрезмерная озабоченность его будущим; 3) эгоцентрическое — чрезмерное внимание к ребенку всех членов семьи, присвоение ему роли “кумира семьи”, “смысла жизни”.

Все перечисленные факторы оказывают существенное влияние на формирование личности ребенка дошкольного возраста, в том числе на страдающего хроническим заболеванием, в частности аллергией. Однако и особенности отношений, складывающихся в семье, и тип семейного воспитания, и образ жизни, характерный для данной семьи, — во многом зависят от особенностей личности родителей, в первую очередь матери. Именно с ней в наиболее тесной связи находится ребенок в периоде дошкольного детства, тем более если общение ребенка в результате его хронического заболевания ограничено кругом семьи. Следовательно, особенности личности родителей можно считать наиболее значимым фактором в формировании личности ребенка-дошкольника, страдающего аллергией.

Поступила 19.10.98.

SOCIAL AND PSYCHOLOGIC ASPECTS OF FORMING THE PERSONALITY OF A CHILD WITH FROM CHRONIC SOMATIC DISEASE

I.S. Aron

S u m m a r y

The psychologic aspects of forming the personality of a child under school age with chronic, disease such as allergy are studied. The basic psychologic factors, determining the peculiarities of “social development situation” of children with allergy are revealed. The importance of personal features of parents in forming the personality of a sick child is emphasized.

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРЖНЕВЫХ АППАРАТОВ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Е.В. Лушников, Н.А. Коваленко, В.Г. Астахов

Больница скорой медицинской помощи, г. Набережные Челны

По данным некоторых авторов [1, 2, 4], стержневые аппараты внешней фиксации, сохраняя все преимущества внеочагового остеосинтеза, лишены некоторых недостатков присущих спицевым компрессионно-дистракционным аппаратам. Стержневые внешние фиксаторы просты по конструкции и методу использования. Значительное снижение количества перфораций кожи уменьшает риск возникновения воспалительных осложнений, а также повреждения анатомически важных образований. В силу особенностей анатомического строения бедра стержневые аппараты односторонней внешней фиксации при лечении переломов бедренной кости в некоторых случаях могут, на наш взгляд, быть методом выбора.

В Больнице скорой медицинской помощи с 1986 по 1997 г. стержневой чрескостный остеосинтез был применен у 57 больных с переломами бедренной кости: у 17 — с открытыми переломами бедра, у 14 — с закрытыми переломами бедра в сочетании с повреждениями внутренних органов, других сегментов конечностей, черепно-мозговой травмой, у 11 — с застарелыми переломами бедра, неудовлетворительным стоянием отломков, леченных ранее постоянным скелетным вытяжением, у 13 — с переломами бедра, осложненными развитием остеомиелита, у 3 — с несросшимися переломами бедра, которым ранее был произведен погружной металлоостеосинтез. Все больные были мужчинами в возрасте от 22 до 56 лет.

17 больным с открытыми переломами бедренной кости IIБ, IIIБ степени, по классификации А.В. Каплана, О.В. Марковой [3], чрескостный остеосинтез был произведен в течение первых 24 часов с момента получения травм, а 12 больным с переломами бедренной кости при наличии тяжелых сочетанных поврежде-

ний — в сроки от одного до 3 суток. Остальным 14 больным с застарелыми переломами бедренной кости, леченным ранее путем скелетного вытяжения, а также больным с несросшимися переломами бедра, которым ранее был произведен интрамедулярный остеосинтез, наложили аппарат односторонней внешней фиксации в сроки от 2 недель до 4 месяцев с момента травмы. Средние сроки использования стержневого аппарата внешней фиксации при лечении переломов бедра составили 3,5 месяца.

В основу оценки результатов лечения были положены анатомические, рентгенологические, функциональные возможности конечности и трудоспособность пациента. Оценку отдаленных результатов проводили по трехбалльной системе с отметкой “хорошо”, “удовлетворительно” и “неудовлетворительно”. Хорошими считали результаты при отсутствии у больных укорочения конечности, смещения отломков, наличии хорошей костной мозоли и проходимости костномозгового канала, сохранении нормальной функции всех суставов конечности и восстановлении полной трудоспособности. При удовлетворительном результате лечения укорочение конечности достигает 4 см, рентгенологически угловое смещение не превышает 10°, костная мозоль достаточно развитая. Функционально имеют место некоторые ограничения функции смежных суставов. Результаты лечения признавались неудовлетворительными при наличии ложного сустава, укорочении конечности более 4 см, нарушении статики, смещении отломков по ширине более 1/3 диафиза и углового смещения более 15°.

Отдаленные результаты лечения были изучены у 30 больных. Хорошие анатомо-функциональные результаты получены у 73,5% больных, удовлетворительные — у 16,6%, неудовлетворительные —

у 10%. Последнее было связано с наличием сочетанных повреждений, тяжелыми черепно-мозговыми травмами, травмами других сегментов конечностей, повлекшими за собой стойкую утрату трудоспособности. Следует отметить, что тяжелых осложнений, связанных непосредственно с проведением внеочагового остеосинтеза аппаратами односторонней внешней фиксации нашей конструкции, не отмечалось.

Для проведения сравнительной оценки результатов лечения переломов бедра стержневыми аппаратами односторонней внешней фиксации были проанализированы результаты лечения контрольной группы (50 чел.), леченной в г. Набережные Челны с 1987 по 1997 г. 21 больному с открытыми переломами бедренной кости при поступлении был произведен ПХО с наложением скелетного вытяжения. Чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова был применен в сроки от 10 до 37 дней с момента травмы.

У 14 больных с закрытыми переломами бедренной кости при наличии тяжелых сочетанных повреждений был использован интрамедуллярный и наkostный остеосинтез бедра в сроки от одного до 17 суток с момента получения травмы. Остеосинтез аппаратом Илизарова потребовался 7 больным с застарелыми переломами и ложными суставами бедренной кости. 8 больным чрескостный остеосинтез бедренной кости аппаратом Илизарова был произведен в связи с развившимся остеомиелитом. Сроки до момента снятия аппарата Илизарова составили в среднем 6,5 месяца.

Отдаленные исходы лечения были изучены у 32 больных: хорошие и удовлетворительные результаты получены у

70,3% больных, неудовлетворительные результаты с выходом на первичную инвалидность — у 29,7%. Сроки временной нетрудоспособности составили в среднем 8 месяцев.

Таким образом, в контрольной группе оказалось много больных с неудовлетворительными результатами лечения. Показатели отдаленных исходов лечения подтверждают целесообразность применения стержневых аппаратов односторонней внешней фиксации при лечении осложненных переломов бедренной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В., Митюк Ю.П., Яшина В.И. Материалы красной научно-практической конференции. — Комсомольск-на-Амуре, 1996.
2. Бобревченков В.В., Зимин В.А. Восстановительное лечение последствий травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. — Н.Новгород, 1991.
3. Каплан А.В., Маркова О.Н. Открытые переломы длинных трубчатых костей. — Ташкент—Москва, 1975.
4. Корж Л.А., Сименач Б.И. Политравма. / Тезисы докладов областной научно-практической конференции. — Харьков, 1986.

Поступила 02.02.99.

USE OF THE ROD APPARATUS FOR EXTERNAL FIXATION IN THE TREATMENT OF THE FEMORAL FRACTURES

E.V. Lushnikov, N.A. Kovalenko, V.G. Astakhov

S u m m a r y

The results of the treatment of patients with the femoral fractures using the rod apparatus for external fixation are analyzed. The basics for the estimation of the results are the anatomic, roentgenologic and functional possibilities of extremities as well as job performance. The indicators of remote results of the treatment confirmed the utility of using the rod apparatus of one-side external fixation in the treatment of the complicated femoral fractures.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КСИМЕДОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Л.А. Галиуллина, Р.Х. Хафизьянова, В.Н. Мордовцев

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. Р.З. Закиев), кафедра фармакологии (зав. — проф. Р.С. Гараев) Казанского государственного медицинского университета

Псориаз (чешуйчатый лишай) является одним из наиболее распространенных дерматозов среди патологии кожи. Вовлечение в патологический процесс не только висцеральных органов, но и иммунной системы позволяет рассматривать псориаз как системную патологию [1, 4, 11, 12].

Целью настоящей работы было обоснование применения нового отечественного лекарственного средства ксимедона в комплексной терапии больных псориазом.

По данным ряда авторов, этот препарат является одним из эффективных отечественных иммуномодуляторов [2, 3, 5, 8, 9].

Проведено клинико-лабораторное обследование 120 больных псориазом (женщин — 37, мужчин — 83) в возрасте от 15 до 75 лет. Преобладали лица молодого возраста — от 15 до 45 лет (57,5%). Больные были разделены на две группы. В группе сравнения (59 чел.) получали традиционные средства терапии, в основной (61 чел.) — одновременно ксимедон по 0,5 г 3 раза в день до еды в течение 3—4 недель. Группу здоровых составили 50 доноров в возрасте от 15 до 45 лет, не болевших псориазом.

Распространенные формы псориаза были выявлены у 57,5% больных, локализованные — у 42,5%. Обычная форма псориаза диагностирована у 84,2% больных, экссудативная — у 7,5%, эритродермия — у 8,3%. Ногтевые пластинки были поражены у 40%, семейным псориазом страдали 25,8% больных. При обычном псориазе наиболее часто встречалась бляшечная форма.

Высыпания располагались на верхних конечностях в 24,7% случаев, нижних — в 27,8%, туловище — в 26,5%, на волосистой части головы — в 9,6%, лице — в 2,2%, кистях и стопах — в 7% и 2,2%. У 54,2% больных кожные высыпания сопровождались зудом.

Заболевание чаще возникало в зимне-весеннее время. У 27,5% больных первые признаки заболевания появлялись зимой, у 26,1% — весной, у 13,8% — осенью и лишь у 8% — летом. Выявлена

высокая частота патологии других органов: хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта — у 51,8% больных, органов дыхания — у 19,2%, ишемической болезни сердца — у 6,7%, периферической нервной системы — у 4,4%, мочевыводящих путей — у 4,4%, отита, гайморита — у 3,7%, других хронических заболеваний — у 9,8%.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа для качественных признаков установлено, что выраженное изолированное влияние на развитие псориаза оказывали наследственная отягощенность больных, перенесенные психоэмоциональные стрессы, травмы, острые и хронические заболевания, наличие стрессовой ситуации в семье, злоупотребление алкоголем. В то же время такие факторы, как неудовлетворительные жилищные условия, курение, не оказывали существенного влияния на развитие псориаза.

Влияние ксимедона на показатели иммунной системы до лечения и после него оценивали у больных по количеству иммунокомпетентных клеток. Мононуклеарные клетки определяли в гепаринизированной крови (10–12 ЕД гепарина на 1 мл крови) по методу А. Вуям (1968). Иммунофенотипирование лимфоцитов, выявление популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили в непрямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами ИКО МГ “Диагнотех” (Москва, 1997) по методу разработчиков. В работе были использованы моноклональные антитела ИКО-90 (СДЗ), ИКО-86 (СД4), ИКО-31 (СД8). Для определения НК-клеток применяли моноклональные антитела ИКО-116 (СД16). Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре и “FACScan” (“Becton Dickinson”, USA). В каждой пробе анализировали 5000 клеток.

Для измерения уровня фактора некроза опухолей (ФНО- α) использовали твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента (производство ТОО “Протеиновый кон-

тур”, Санкт-Петербург). Результаты клинико-иммунологического исследования обработаны методами математической статистики (оценка достоверности различия средних, дисперсионный анализ и методы множественной регрессии).

Результаты иммунологического исследования анализировали у здоровых и в 2 группах больных псориазом (до и после лечения). Исследование фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) показало, что у здоровых его уровень не превышает $50,0 \pm 3,1$ пкг/мл; у больных псориазом до лечения этот показатель был достоверно повышен. После лечения больных псориазом традиционными средствами средние показатели ФНО- α существенно не изменились. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением ксимедона, концентрация ФНО- α в сыворотке крови достоверно снизилась и не отличалась от уровня здоровых.

В литературе имеются данные о том, что ФНО- α регулирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических предшественников, а также усиливает пролиферацию миеломных клеток субпопуляций Т-лимфоцитов, клеток плазмочитомы и других В-клеточных опухолей. Цитокины координируют репаративный ответ и регулируют процессы воспаления и пролиферации в коже. ФНО- α прямо или косвенно влияет на клеточную пролиферацию и инфильтрацию псориазных бляшек [6].

Результатами исследования установлено, что уровень ФНО- α в перифери-

ческой крови у больных псориазом может быть использован как критерий риска развития патологического процесса, показатель быстроты прогрессирования и тяжести течения заболевания.

При изучении влияния ксимедона на показатели клеточного звена иммунитета установлена его способность корригировать нарушения иммунного статуса по сравнению с традиционными средствами терапии (см. табл.).

У больных псориазом в стадии обострения регистрировалось достоверное снижение содержания лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых. Количество лимфоцитов у больных псориазом после традиционной терапии не менялось. При использовании ксимедона в сочетании со средствами традиционной терапии наблюдалось повышение количества лимфоцитов на 8,7% ($P < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения, и их количество достигало уровня здоровых.

Количество Т-лимфоцитов у больных псориазом было достоверно снижено. В процессе лечения с использованием ксимедона оно достоверно увеличилось и было выше, чем у больных, леченных традиционными средствами терапии.

Во всех клинических группах количество Т-хелперов было снижено по сравнению с аналогичным показателем у здоровых. После терапии традиционными средствами оно не возросло, а у леченных с применением ксимедона регистрировалась нормализация этого показателя.

Показатели клеточного звена иммунитета у больных псориазом до лечения и после него ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые	Больные псориазом			
		традиционная терапия		комплексная терапия с применением ксимедона	
		до и после лечения	$\frac{P}{P_1}$	до и после лечения	$\frac{P}{P_1}$
Лимфоциты, абс. число (10/л)	$1,808 \pm 0,033$	$1,687 \pm 0,029$	$< 0,01$	$1,705 \pm 0,016$	$< 0,01$
		$1,750 \pm 0,081$	$> 0,05$	$1,854 \pm 0,050$	$< 0,01$
Т-лимфоциты, абс. число (10/л)	$1,367 \pm 0,060$	$0,989 \pm 0,081$	$< 0,01$	$0,974 \pm 0,085$	$< 0,01$
		$1,239 \pm 0,087$	$> 0,05$	$1,490 \pm 0,074$	$< 0,001$
Т-хелперы-индукторы (CD4), абс. число (10/л)	$0,758 \pm 0,035$	$0,527 \pm 0,048$	$< 0,001$	$0,566 \pm 0,062$	$< 0,001$
		$0,670 \pm 0,061$	$> 0,05$	$0,865 \pm 0,054$	$< 0,001$
Т-супрессоры (CD8), абс. число (10/л)	$0,751 \pm 0,029$	$0,597 \pm 0,035$	$< 0,05$	$0,602 \pm 0,047$	$< 0,05$
		$0,749 \pm 0,047$	$< 0,05$	$0,784 \pm 0,044$	$< 0,05$
NK-клетки (CD16), абс. число (10/л)	$0,265 \pm 0,020$	$0,321 \pm 0,035$	$> 0,05$	$0,369 \pm 0,041$	$> 0,05$
		$0,280 \pm 0,024$	$> 0,05$	$0,263 \pm 0,023$	$> 0,05$

Примечание. В числителе — результаты обследования больных псориазом до лечения, в знаменателе — после лечения. P — достоверность по сравнению с показателями здоровых, P_1 — по сравнению с показателями больных псориазом до лечения.

У больных псориазом количество Т-супрессоров также было достоверно снижено. Терапия традиционными средствами и лечение с использованием ксимедона способствовали повышению их количества до уровня здоровых. Среднее количество натуральных киллеров во всех группах больных не отличалось от уровня здоровых.

Анализ результатов исследований с применением многофакторных регрессионных моделей показал, что ксимедон в сочетании с традиционными средствами терапии повышает в большей степени количество Т-хелперов у больных в возрасте 50—75 лет. Отмечается увеличение процентного содержания Т-супрессоров у больных при отсутствии других общих заболеваний.

Комплексное лечение с использованием ксимедона приводит к значительному медицинскому и экономическому эффекту, сокращает сроки лечения больных псориазом в 1,5 раза. При проведении традиционной терапии псориаза пребывание больного в стационаре составляло в среднем $43,2 \pm 3,5$ дня, а в группе леченных с использованием ксимедона — $31,3 \pm 2,6$ ($P < 0,01$).

Включение ксимедона в комплексную терапию больных псориазом в остром периоде заболевания наряду с положительным влиянием на клиническое течение болезни, сокращением сроков его лечения, иммуномодулирующим эффектом, способствовало уменьшению количества случаев возникновения рецидивов как в первые 6, так и в последующие 7—12 месяцев наблюдения после лечения. После выписки из стационара рецидивы возникли у 4 больных в основной группе и у 9 — в контрольной.

Таким образом, применение ксимедона в комплексе традиционных противопсориазных средств значительно повышает эффективность лечения. Препарат оказывает при этом дерматозе иммуномодулирующий эффект, способствует нормализации показателей иммунного статуса. Иммуномодулирующий его эффект проявляется нормализацией Т-клеточного звена иммунитета, а также устранением дисбаланса иммунорегуляторных клеток. Высокая терапевтическая активность ксимедона, отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать его для лечения больных различного возраста, в том числе лиц пожилого возраста, имеющих общую па-

тологию, когда другие иммуномодулирующие средства противопоказаны. Ксимедон хорошо переносится больными, может применяться не только в стационаре, но и амбулаторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров В.В.// Новый мед.ж. — 1997. — № 2. — С. 57.
2. Гилмуллина Ф.С., Фазылов В.Х. Тезисы докладов Российской конференции “Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ”. — Вып. 3. — Казань, 1996.
3. Горбунов С.М. Фармако-токсикологическая характеристика ксимедона и влияние его на заживление термических ожогов кожи: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1979.
4. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориагическая болезнь — Саратов, 1992.
5. Измайлов С.Г., Шаймарданов Р.Ш., Купченко М.А. Тезисы докладов Российской конференции “Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ”. — Выпуск 3. — Казань, 1996.
6. Маркушева Л.И., Фомина Е.Е., Сафонова Т.Г. Тезисы докладов VII Российского съезда дерматологов и венерологов — Казань, 1996.
7. Скрипкин Ю.К., Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю. и др. Вестн. дерматол. и венерол. — 1996. — № 4. — С. 4—7.
8. Слабнов Ю.Д. Механизмы системного иммуномодулирующего действия ксимедона: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1998.
9. Хафизьянова Р.Х., Рагинов И.С., Вафин А.Д., Чельшев Ю.А. Тезисы докладов Российской конференции “Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ”. — Выпуск 3. — Казань, 1996.
10. Шаранова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз. — М., 1989.
11. Arico M., Notoc G.// Dermatol. Clin. — 1993. — Vol. 14. — P. 17—20.
12. Fattah A.A., Olby M.E.// Amer. J. Dermatopathol. — 1986. — Vol. 8. — P. 309—313.

Поступила 10.01.00

VALIDITY OF THE USE OF XIMEDONE IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH PSORIASIS

L.A. Galiullina, R.Kh. Khafizyanova,
V.N. Mordovtsev

Summary

The use of the new home-made drug — ximedone in combined therapy of patients with psoriasis is justified. Its immunosimulating effect, normalizing influence on the immune status indices, the absence of side effects are shown making it possible to recommend ximedone for the treatment of patients of any age.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

*Н.М. Насыбуллина**Кафедра технологии лекарств (зав. — проф. Л.А. Поцелуева)
Казанского государственного медицинского университета*

Среди лекарственных средств (ЛС), предотвращающих развитие психических заболеваний, последствий эпилепсии и церебрального паралича, перспективным и целесообразным считается использование нейротропных ЛС в различных лекарственных формах (ЛФ) [1, 4—9, 18]. За последние 10—15 лет накоплено большое число публикаций о достижениях в области разработок высокоактивных нейротропных ЛС, послуживших толчком к исследованию их фармакологической активности и механизма действия. Тем не менее среди специалистов, занимающихся поиском и разработкой ноотропов, не существует единой точки зрения в отношении классификации данной группы препаратов, что весьма затрудняет оценку рынка ЛС [5]. Так, наряду с антидепрессантами, транквилизаторами, анксиолитиками и нейролептиками, во Франции ноотропы относят к психотропным ЛС, в Японии — к стимуляторам ЦНС, в Италии — к аналептикам [6]. Поиском и исследованиями ноотропных ЛС занимается около 60 ведущих фармацевтических компаний в различных странах мира [6].

Ноотропы (от греч. “ноос” — мышление и “тропос” — стремление, средство) — это препараты, улучшающие процессы обучения и памяти, а также когнитивные функции как у здоровых лиц, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях [1, 5—7]. ЛС этой группы используются и при снижении общего уровня жизнедеятельности человека, возникающего при различных экстремальных воздействиях и заболеваниях (ишемия, травмы мозга, интоксикация, утомление, стресс, перинатальные воздействия и др.). Для ноотропов характерны низкая токсичность, отсутствие нарушений кровообращения [7, 19, 21], а также способность уменьшать потребность тканей в кислороде и повышать устойчивость организма к гипоксии (антигипоксическое действие) [1, 5, 7, 11, 19, 21].

Родоначальником ноотропных ЛС является пирацетам, впервые обнаруженный в 1963 г. группой исследователей фирмы UCSB (Бельгия). Это ЛС, приближающееся по химической структуре к γ -аминомасляной кислоте (ГАМК), является циклическим аналогом последней. Считается, что одним из основных механизмов его действия является изменение метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке: усиление синтеза и оборота АТФ в мозговой ткани, активация синтеза протеинов и РНК, улучшение утилизации глюкозы, активация аденилаткиназы и фосфолипаз [5]. В исследованиях доказан и анти-

гипоксический компонент в механизме действия пирацетама.

Наиболее крупным рынком ноотропов в настоящее время является Япония, представившая препараты нового типа. Так, для лечения болезни Альцгеймера перспективен бифемелан, разработанный фирмами “Eisai” и “Mitsubishi” и введенный на рынки европейских государств в 90-х гг. При инфарктах головного мозга и при старческом слабоумии наиболее популярны идебенон (avan) и инделоксазин (elen) фирм “Takeda” и “Yamanouchi” (Япония) [6].

Лидирующие позиции в производстве ноотропов в Германии принадлежат концерну “Hoechst AG”, в лабораториях которого разработаны препараты нового типа — разобам и зомебазам. Поиск новых ЛС ноотропного действия осуществляется среди соединений, относящихся к так называемым новым фармакологическим категориям: ингибиторам циклооксигеназы, антагонистам арахидоновой кислоты, стимуляторам РНК — полимеразы, антагонистам глутаминовой кислоты и глутаматов (препараты находятся на разных стадиях доклинического изучения) [6].

Динамичное развитие фармацевтической науки с одновременным прогрессом в области молекулярной нейробиологии способствовало открытию новых механизмов регуляции процессов обучения и памяти, на основании исследований которых созданы новые ноотропные ЛС, воздействующие на дефициты синаптической передачи (холинергической, глутаматергической, ГАМК-ергической), свободно-радикальные поражения и пептидергические процессы. Для многих ноотропных ЛС улучшение памяти является лишь одним, нередко даже и не доминирующим компонентом спектра их фармакологической активности [1, 7]. Например, ГАМК-ергические ноотропы обладают выраженным противогипоксическим, анксиолитическим, седативным, противосудорожным, миорелаксantным и другими эффектами, что определяется механизмом их действия, а влияние на мнестические функции не является основным в спектре их фармакологической активности. При этом ноотропный эффект может возникать как вторичный вследствие позитивного влияния на мозговое кровообращение. Появление ЛС такого смешанного типа действия вызывает большие затруднения с определением показаний для их клинического применения и отношением их к данной группе ноотропов [6, 7, 9].

В соответствии с классификацией Т.А. Ворониной [7], ЛС с ноотропным действием разделе-

ны на две группы. Первая представлена производными следующих подгрупп соединений: 1) пирролидоновые ноотропы (пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксимирацетам, прамирацетам, дипирацетам и др.); 2) холинергические вещества, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс (холин хлорид, фосфотидилсерин, лецитин, ацетил-L-карнитин и др.), а также агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин, хинуклосиды, AF101 B, RS-86 и др.); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, ампиридин, галантамин и др.); вещества со смешанным механизмом (деманол, ацеглюмат, фактор роста нерва, салбутамин и др.); 3) нейропептиды и их аналоги (АКТГ 1-10 и его фрагменты, эбиратид, семакс, соматостатин, вазопрессин и его аналоги, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин-II, пептидные аналоги пирацетама — ГВС-III; ингибиторы пролилэндопептидазы; 4) вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, милацемид, глицин, D-циклосерин, нооглютил и др.).

Согласно этой же классификации, вторую группу ЛС составляют: 1) активаторы метаболизма мозга (ацетил-L-карнитин, карнитин, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, пропентофиллин, тетрагидрохинолины; 2) церебральные вазодилататоры (винкамин, винпосетин, ницерголин, винконат, виндебумол); 3) антагонисты кальция (циннаризин, флунаризин); 4) антиоксиданты (мексидол, дибунол, пиритинол, месилат, меклофеноксат); 5) вещества, влияющие на систему ГАМК (пикамилон, фенибут, пантогам, гаммалон, дигам, никотинамид, фенотропил, натрия оксibuтират, нейробутал); 6) вещества из разных групп (этимизол, оротовая кислота, метилглюкоорат, оксиметацин, беглимин, цереброкраст, жень-шень, левзея, лимонник и др.) [7, 9—11, 19].

Среди многих научно-исследовательских центров, занимающихся поиском ноотропных ЛС, высокую оценку заслуживают разработки НИИ фармакологии РАМН, направленные на создание оригинальных, высокоэффективных препаратов с ноотропным действием. В ходе разработки оригинальной гипотезы о пептидергическом механизме управления памятью уточнены структурно-конформационные характеристики агонистов и антагонистов предполагаемых ноотропных рецепторов, а также сформулированы требования к фармакоформным группам. В результате изучения новых ЛВ синтезированы пептидные структурные аналоги пирацетама с N-концевой пироглутаминовой кислотой и на основе пролина, проявляющие выраженную ноотропную активность [5, 6, 8]. Исследуют нейрохимические механизмы церебропротекторного действия пирацетама и его пептидного аналога ГВС-III (этиловый эфир N-фенил-L-пролил глицина) [5, 8]. В эксперименте установлено, что ГВС-III улучшает различные фазы формирования памяти, оказывает антиамнестический эффект при шоковой и скополаминовой амнезиях и повышает резистентность организма при травме и ишемии мозга, гипоксии и при старении [8].

Одним из способов получения производных ГАМК-ергических ноотропных ЛС, способных преодолевать ГЭБ и обладающих ГАМК-миметическим действием, является видоизменение структуры молекулы ГАМК [5] за счет присоединения к атому углерода оксигруппы. Такой подход привел к созданию γ -оксимасляной кислоты (ГОМК), впервые полученной в 1960 г. во Франции [20]. Большая заслуга в изучении механизма действия ГОМК и ее солей принадлежит отечественным ученым [1, 11, 16, 19, 21].

Из производных ГОМК известны ее соли — натрия и лития оксibuтират [19], проявляющие в зависимости от дозы неоднозначное фармакологическое действие (наркоотическое, седативное, антигипоксическое, ноотропное и др.), используемые в различных областях медицины при отеке и травме мозга, лечении паркинсонизма и профилактике приступов аффективных психозов.

Таблетированный препарат кальцевой соли оксibuтирата ГОМК получил название «нейробутал» и рекомендован в качестве нейротропного ЛС в виде таблеток при лечении неврозов у людей с нарушениями кровообращения и метаболизма мозга, а также в качестве антигипоксанта с седативным компонентом у больных с расстройством сна, повышенной раздражительностью, фобиями и другими невротическими состояниями [3]. На препарат получено разрешение для медицинского применения и промышленного выпуска.

Для создания ГАМК-ергических ЛС с повышенной проникаемостью через ГЭБ довольно часто практикуют приемы химического связывания аминогруппы ГАМК с естественными метаболитами нейромедиаторов мозга или фармакологически активными соединениями. Так, при получении пикамилоната и пантогама в качестве носителей использовались никотиновая и пантотеновая кислоты.

Пикамилон сочетает выраженные вазоактивное, ноотропное и транквилизирующие эффекты, значительно увеличивая объемную скорость мозгового кровотока в сравнении с циннаризином, пирацетамом и предназначен для лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, мигрени, черепно-мозговых травм и нейроинфекций [2, 12, 17]. Важно отметить хорошую проникаемость пикамилоната через ГЭБ: в тканях мозга он обнаруживается уже через 30 минут. Препарат перспективен при лечении больных первичной открытоугольной глаукомой [6, 17].

Пантогам (гомопантотеновая кислота) обладает мягко стимулирующим, дезинтоксикационным и противосудорожным влиянием, что расширяет круг показаний ЛС для лечения последствий нейроинфекций, травм, эпилептических синдромов и других двигательных нарушений у больных с резидуальной органической недостаточностью [14]. Хорошо проникая через ГЭБ, пантогам не подвергается ни гидролитическому, ни ферментативному превращению [15]. Пантоильный остаток ЛВ, облегчая транспорт молекулы через биомембраны, увеличивает ее средство

к рецепторам ГАМК и тем самым обуславливает высокую нейротропную активность ЛС [2].

В процессе обследования [14] 98 больных подтверждены безопасность и хорошая переносимость пантогама. За период с 1992 по 1998 г. пантогам назначали в 407 случаях при лечении детей с различной патологией ЦНС [15]. Тем не менее его использование в педиатрии в виде таблеток [18] ограничивается в силу ряда причин (возможная передозировка, а также определенные трудности приема, сопровождающиеся рефлекторными реакциями детского организма). В связи с этим разрабатывается 5% сироп пантогама, обладающий высокой биодоступностью и используемый в детской практике в качестве ноотропного и противосудорожного ЛС.

На основании новых представлений о роли нейроактивных аминокислот в проявлении ноотропного действия большое внимание уделяется поиску оригинальных веществ, имеющих явное преимущество перед существующими ноотропными ЛС. Так, при замене в молекуле гомопантотеновой кислоты гидроксильной группы на кетогруппу получено вещество, обладающее большей эффективностью, согласно результатам тестов нейрофармакологического скрининга, чем применяемый в клинике пантогам [13]. На основе этого соединения синтезировано новое оригинальное нейротропное ЛС — КПА-Са, для которого характерно отсутствие побочных эффектов в виде миорелаксантного действия в диапазоне эффективных доз. При этом терапевтический индекс КПА-Са в 30 раз выше, чем у пантогама [13]. Изучение фармакокинетики КПА-Са в эксперименте также подтвердило преимущества последнего и позволило рекомендовать данное ЛС для дальнейшего изучения в плане перспективного выбора и оптимизации его ЛФ.

Таким образом, разработка новых высокоэффективных ноотропных ЛС и ЛФ — одна из наиболее актуальных проблем современной фармакологии и фармации. Весьма перспективными в этом отношении представляются ноотропы, созданные на основе продуктов, не являющихся чужеродными организму человека. Широкий спектр действия, высокая терапевтическая активность, малая токсичность и низкая частота развития побочных эффектов данных ноотропов подтверждаются опытом использования в клинике ЛС различных классов химических соединений, разработанных как в отечественных, так и в зарубежных научно-исследовательских центрах.

Приведенные в обзоре сведения позволяют судить о многих достижениях в плане разработки и создания новых препаратов, обладающих ноотропной активностью, а также о том, насколько

интенсивно в последние годы проводятся исследования, связанные с поиском и изучением механизма действия ноотропов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Писс А.И. Фармакология ноотропов. — М., 1989.
2. Авакумов В.М., Кругликова-Львова Р.П., Ковлер М.А. Тезисы I съезда Российского научного общества фармакологов в Волгограде. — М., 1995.
3. Алликметс Л.Х., Полевой Л.Г. и др. Ноотропные препараты. — М., 1998.
4. Ашмарин И.П., Каменский А.А., Незавиба-ко В.Н. Тезисы докладов II Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1995.
5. Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П.//Эксп. и клин. фармакол. — 1997. — № 6. — С. 62—70.
6. Варнаховская И.М.//Remedium. — 1997. — № 7. — С. 30—36.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б.//Эксп. и клин. фармакол. — 1998. — № 4. — С. 3—9.
8. Гудашева Т.А., Розанцев Г.Г., Василевич Н.И. и др. Тезисы I съезда Российского научного общества фармакологов в Волгограде. — М., 1995.
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Научные труды Института биологической химии РАН. — М., 1995.
10. Ермакова Г.А., Скачилова С.Я., Воронина Т.А. и др. Тезисы докладов III Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1996.
11. Закусов В.В. Оксипутират натрия. Нейрофармакологическое и клиническое исследования. — М., 1968.
12. Канунникова Н.П., Виницкая А.Г., Дорошенко Е.М. и др. Сборник трудов "Ноотропные препараты". — М., 1998.
13. Козлова Г.С., Семин О.И., Гунар В.И. и др. / Патент России № 2045515 от 30.06.93 г.
14. Максумова Э.Л. Ноотропные препараты. М., 1998.
15. Маслова О.И., Щелковский В.И. Ноотропные препараты. — М., 1998.
16. Островская Р.У., Трофимов С.С. Бюлл. экпер. биол. — 1984. — № 2. — С. 170—173.
17. Пикамилон в лечебной практике/Под ред. В.И. Гунара, В.М. Копелевич, М.А. Ковлер. — М., 1997.
18. Регистр лекарственных средств России (РЛС) 1997/1998/Гл. ред. Ю.Ф. Крылов. — М.
19. Трофимов С.С., Островская Р.У. и др. Сборник тезисов I съезда научного общества фармакологов в Волгограде. — М., 1995.
20. Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate// Int. J. Neuropharmacol. — 1964. — Vol. 3. — P. 433—452.
21. Ostrovskaya R. U., Firova F., Trofimov S. et al./ 3-th Europ. Congr. of Pharmacol. — 1995. — Italy.

Поступила 29.01.00.

ТЕХНОЛОГИЯ, ИЗУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗОНИАЗИДА, ПИРАЗИНАМИДА, РИФАМПИЦИНА И ЭТАМБУТОЛА

Ю.А. Егошина, А.А. Самарцева, Л.А. Поцелуева, Р.Ш. Валиев, Т.Н. Галиуллина

Кафедра технологии лекарств (зав. — проф. Л.А. Поцелуева) Казанского государственного медицинского университета, кафедра фтизиатрии и пульмонологии (зав. — доц. Р.Ш. Валиев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования, ПО "Татхимфармпрепараты" (нач. ЦЛО — канд. хим. наук Т.Н. Галиуллина), г. Казань

В настоящее время эффективность лечения больных туберкулезом в России по сравнению с данными литературы за период с 1992 по 1997 г. существенно снизилась. Например, показатели излечения больных с поражением органов дыхания уменьшились на 25,1%, абациллирование — на 27%, закрытие полостей распада — на 20,2% [4].

Лечение туберкулеза осуществляется в основном с помощью химиотерапевтических средств, в первую очередь изониазида, пиразинамида, рифампицина и этамбутола. Следствием монотерапии лишь одним из указанных противотуберкулезных антибактериальных препаратов (АБП) является повышение устойчивости к нему микобактерий туберкулеза с последующим в результате этого снижением эффективности лечения. Поэтому введена практика комбинированной терапии с одновременным назначением больному нескольких противотуберкулезных средств, что позволяет предотвратить развитие лекарственной резистентности, получить более выраженный эффект, а также снизить риск возникновения побочных реакций за счет снижения суммарной дозировки лекарственных препаратов. Однако такой способ лечения больных туберкулезом в большинстве случаев вызывает определенные неудобства, связанные, в первую очередь, с необходимостью одновременного приема больным большого количества таблеток, драже и других лекарственных форм нескольких наименований АБП.

Так, при комбинированной терапии в зависимости от формы выпуска суточная доза изониазида (0,4—0,6 г) составляет две-шесть таблеток на единовременный прием, пиразинамида (1,0—1,5 г) — две-три таблетки, рифампицина (0,6 г) — четыре капсулы, этамбутола — две-двенадцать таблеток. Таким образом, при комбинированной терапии АБП больному в течение суток необходимо принять от десяти до двадцати таблеток и капсул [1]. Возникла необходимость создания комбинированных АБП, содержащих несколько лекарственных субстанций данного ряда. За рубежом известны майрин — этамбутол (0,5 г) + изониазид (0,075 г) + рифампицин (0,15 г) фирмы-производителя "Wyeth-Lederle" (США), трикокс — рифампицин (0,15 г) + изониазид (0,19 г) + пиразинамид (0,35 г) фирмы-производителя "Themis Chemical LTD" (Индия) и препараты фирмы "Marion Merrell S.A." (Франция): рифатер — рифампицин (0,12 г) + изониазид (0,05 г) + пиразинамид (0,3 г) и рифинаг-150 или рифинаг-300 —

рифампицин (0,15 или 0,3 г) + изониазид (0,1 или 0,15 г).

Опыт использования названных комбинированных препаратов в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере МЗ РТ (г. Казань) показал, что оказание лекарственной помощи больным деструктивным туберкулезом легких комбинированными АБП с помощью трикоккса и рифатера не только не уступает по эффективности традиционным режимам их лечения с помощью АБП, но и имеет преимущества за счет уменьшения количества назначаемых на один прием таблеток. В то же время, по мнению большинства фтизиатров России, используемые в названных выше препаратах дозы изониазида явно недостаточны для оказания необходимого терапевтического эффекта. В связи с этим было апробировано использование трикоккса и рифатера в сочетании с дополнительными дозами отечественного изониазида в количествах до 15 мг/кг массы тела больного [5]. Технологические проблемы создания комбинированных АБП в связи с коммерческой тайной очень скупо освещены в научной и патентной литературе [10, 11].

На сегодняшний день к наиболее актуальным вопросам технологии изготовления лекарственных препаратов относится вопрос пролонгирования их действия. Для решения этой проблемы в отношении существующих АБП применяются различные технологические приемы: использование матричных носителей, микрокапсулирование и т.д. Так, для получения пролонгированной лекарственной формы изониазида использовали его микрокапсулирование в полимерную матрицу на основе этилцеллюлозы. В процессе приготовления микрокапсул исследовали влияние на их свойства скорости перемешивания и времени охлаждения реакционной смеси. Интересен факт использования циклогексана в качестве органического растворителя для уменьшения размеров микрокапсул, которые разделяли на фракции путем просеивания и получали из них таблетки обычным способом. Все таблетки из микрокапсул обладали хорошими механическими свойствами, что позволяло их рекомендовать для изготовления пролонгированной лекарственной формы [9].

Изготовлены гранулы изониазида с лектином (связующее вещество) и его сочетание с В-циклодекстрином (разрыхлитель). Данная лекарственная форма отличается повышенной биологической доступностью, пролонгированным действием и сниженной острой токсичностью [2].

В фармацевтической технологии предложены скелетные таблетки изониазида пролонгированного действия. В качестве основного матрицеобразующего компонента использовали дешевый и доступный полимер целлюлозы отечественного производства, который обеспечивает более длительный бактериостатический уровень концентрации лекарственной субстанции в крови. Скелетные таблетки были уже использованы в лечении 23 больных [3].

Разработана технология изготовления и определения биологической доступности таблеток изониазида пролонгированного действия с применением для влажного гранулирования этанольного раствора этилцеллюлозы, а в качестве полимерного наполнителя (пролонгатора) — сухого порошка этилцеллюлозы. Полученные гранулы изониазида обеспечивают равномерное высвобождение лекарственного вещества в течение 10—12 часов [6]. Методом прямого прессования были изготовлены матричные таблетки изониазида девяти прописей с использованием полиметилметакрилата, эудражита RSPM, поливинилхлорида и карбомера с содержанием изониазида в количестве 55%, полимеров — 20%, 25% или 30% [8].

При разработке таблеток рифампицина, покрытых оболочкой, и комбинированных лекарственных форм с включением рифампицина следует учитывать существование его полиморфных форм. Рифампицин бывает в виде двух кристаллических форм, одной аморфной и четырех сольватированных форм (S1 и S2 — из воды, S3 — из тетрагидрофурана, S4 — из четыреххлористого углерода). Эти формы были оценены методами термического анализа, ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Функции ИК-спектра позволили интерпретировать структурные особенности рифампицина, обусловленные полиморфизмом. Изучена относительная физическая стабильность различных полиморфных форм рифампицина, которые, в свою очередь, будут влиять на стабильность рифампицина в лекарственной форме [12].

Таблетки рифампицина получены путем прямого прессования. Вспомогательные вещества — авицел PH 101, Sta Rx-1500, безводная глюкоза или смеси авицел PH 101 со Sta Rx-1500 в соотношении 1:1 и 1:3 или авицел PH 101 с безводной глюкозой в соотношении 1:1. В коммерческие капсулы римактан-150, содержащего 150 мг рифампицина, дополнительно вводили 100 мг авицела PH 101 или Sta Rx-1500. Методом “вращающейся корзинки” в среде 0,1 и раствора HCL изучена скорость высвобождения рифампицина из таблеток и установлено, что она повышается в ряду 1-авицел PH 101 со Sta Rx-1500 (1:1), 2-авицел PH 101 с безводной лактозой (1:1) и авицел PH 101 с безводной лактозой (1:3) [13].

В опытах *in vitro* оценена скорость высвобождения рифампицина из однородных сферических микрогранул, полученных капельным введением ацетоновой суспензии рассчитанных количеств

рифампицина в вазелиновое масло при температуре около 30—40°C с последующим покрытием их кишечнорастворимой оболочкой на основе акриловой и метакриловой кислот (“Eudragit RS”). С помощью сканирующей электронной микроскопии и ИК-спектrophотометрии установлено, что покрытие этой оболочкой обеспечивает пролонгированное терапевтическое действие рифампицина, позволяет снизить дозу и соответственно риск возникновения побочных реакций [7].

В литературе имеются данные о влиянии стеарата магния в качестве вспомогательного вещества на качество таблеток пиразинамида. Установлено, что при использовании стеарата магния в одинаковых количествах в зависимости от размера частиц получают таблетки с различной твердостью и распадаемостью, что определяет и биологическую доступность препарата. Установлена прямая взаимосвязь между площадью поверхности стеарата магния и силой выталкивания таблеток из матриц [8].

Таким образом, в литературе достаточно широко освещены технологические аспекты изготовления лекарственных форм изониазида и оценки их биофармацевтических свойств. Относительно же рифампицина и пиразинамида по означенным аспектам существуют лишь отдельные сведения, а об этамбутоле вообще отсутствует соответствующая информация. В то же время вопросам клинического изучения и применения указанных выше препаратов как *per se*, так и в комбинации друг с другом в литературе уделяется достаточное внимание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Харьков, 1997.
2. Саджая Л.А., Василенко Ю.К. и др. Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. — М., 1997.
3. Селезнев Е.Ф., Колобков Е.С., Гринюк И.Л.// Фармация. — 1978. — № 4. — С. 24—26.
4. Скулкова Р.С., Шаликова Г.В., Пибалг Л.К. и др.// Фармация. — 1998. — № 6. — С. 7—10.
5. Соколова Г.Б., Аксенова В.А., Корякин В.А. и др.// Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. — М., 1996.
6. Сонин Б.В., Горнов А.В., Назаров Б.В.// Фармация. — 1986. — № 5. — С. 26—29.
7. Baric B.B., Gupta B.K., Pal M.// S.J.P. Pharma Sci. — 1993. — Vol. 3. — P. 472—476.
8. Bulut-Oner F., Capan Y. et al.// Farmaco. Rd. Prat. — 1989. — Vol. 44. — P. 739—752.
9. Frattini C., Simioni L.// Drug. Dev. and Ind. Pharm. — 1984. — Vol. 10. — P. 1117—1130.
10. Jalsenjak J., Nixon J.R., Senjovic R., Stivic I.// J. Pharmacol. — 1980. — Vol. 32. — P. 578—568.
11. Maejima Fori, Ohsawa Fakashii et al.// Chem. and Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40. — P. 488—452.
12. Pelizza G., Nebuloni V., Ferrari P., Callo G.G.// Farmaco. — 1977. — Vol. 32. — P. 471—481.
13. Udeala O.K. Ale S.A.S.// Sci. Techn. Prat. Pharm. — 1987. — Vol. 3. — P. 861—867.

Поступила 10.01.00.

МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ *IN VITRO* ЧРЕСКОЖНОГО ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

С.Н. Егорова

Курс фармации (зав. — проф. С.Н. Егорова) факультета последипломного образования
Казанского государственного медицинского университета

Чрескожное всасывание лекарственных веществ (ЛВ) протекает как двухэтапный процесс, состоящий из пенетрации ЛВ из лекарственных форм (ЛФ) в кожу и собственно абсорбции [4]. В биофармацевтических исследованиях при выборе оптимального состава дермальных ЛФ и изучении роли фармацевтических факторов, влияющих на высвобождение ЛВ из ЛФ, широко используют методы диализа (равновесного и проточного), призванные имитировать оба этапа чрескожного всасывания. К модельным мембранам, являющимся диффузионным барьером, предъявляется ряд требований: они должны иметь незначительную толщину и небольшой внутренний объем, чтобы количество остающегося в нем ЛВ было минимальным; быть достаточно стойкими к механическим нагрузкам, чтобы во время эксперимента не нарушалась ее целостность; должны обеспечивать корреляцию результатов опытов *in vivo* и *in vitro* [5, 6, 10].

При изучении фармацевтической доступности ЛВ методами диализа применяются как искусственные, так и биологические мембраны.

В качестве модели кожного барьера предложена мембрана из 2-гидроксизил-метакрил/полидиметилсилоксан-метакрилового сополимера [26]. Используются тефлоновые мембраны [12], мембраны из силиконов [11], полиуретана, 2-полигидроксизилметакрилата [17], которые Realdon N. и соавт. рекомендуют пропитывать липофильной фазой (н-додеканолом или изопропилмиристатом) [20]. Наиболее распространено использование мембран из производных целлюлозы, в частности из ацетата целлюлозы [18] и целлофана.

Однако результаты, полученные с использованием всех искусственных мембран по ряду причин дают весьма относительное представление о проникновении ЛВ из ЛФ через кожу. Во-первых, кожа является активным метаболизирующим барьером, что не моделирует ни один синтетический материал [4]. Кроме того, высвобождение ЛВ из ЛФ местного действия традиционно описывают уравнениями пассивной диффузии. В работах R. Guy et al. и M. Ponet, J. Kempenaar, посвященных чрескожному всасыванию ЛВ у человека, процесс перкутанной абсорбции рассматривается как многостадийный, включающий проникновение ЛВ с кожной поверхности в *stratum corneum*, распределение между эпидермисом и кровью и выведение с мочой, каждый этап которого описывается уравнением пассивной диффузии и характеризуется своим значением константы скорости. Фактически же ЛВ проникает через кожу посредством не только пассивной диффузии под действием градиента концентрации, но и активного переноса, катализированного транспорта и пиноцитоза, в частности интраклеточным (через роговые клетки) и интерклеточным (по интерклеточным канальцам рогового слоя) путями, через волосные мешочки, сальные и потовые железы. На чрескожный транспорт ЛВ

влияют факторы, связанные с состоянием кожи, — ее целостность, содержание кожного сала и веществ липоидной природы, значение pH кожного слоя (от 4 до 7), температура, возраст.

Методы *in vitro* с использованием искусственных мембран позволяют учесть преимущественно влияние факторов, связанных с природой и физическим состоянием ЛВ и свойствами основы (вязкость, pH, растворяющая способность в отношении ЛВ и др.). Так, P. Mura et al. сопоставлена диффузия клоназепама из мазей через искусственные мембраны из нитрата целлюлозы, импрегнированные лауриловым спиртом, или изопропилмиристатом, или вазелиновым маслом, и всасывание через кожу уха кролика; установлено отсутствие корреляции данных опытов *in vivo* и *in vitro* [16].

В отечественных работах по токсикологической оценке всасывания химических веществ через кожу преобладают ссылки на расчетный метод [1]. Для предварительной оценки скорости всасывания (V, мг/см²/час), предложены следующие формулы:

$$V = 3,8 - 0,072 (M - 149),$$

$$V = 4,6 - 9,9 (P - 1,307),$$

$$V = 16,034 - (0,036 M + 4,95 P),$$

где M — молекулярная масса, а P — плотность вещества при 20°C [1].

Приведенные формулы были выведены на основании анализа экспериментальных данных по чрескожному всасыванию ряда органических растворителей, поэтому они могут быть использованы только в пределах изученных соединений и не могут быть аппроксимированы на вещества других классов.

С целью унификации методов биофармацевтического изучения мягких ЛФ *in vitro* предложено использовать модифицированный фармакопейный прибор “вращающаяся корзинка”, причем, в отличие от традиционных методов оценки высвобождения ЛВ из твердых пероральных ЛФ, для создания диффузионного барьера корзинку предложено обтягивать целлофаном МС АТ-100 [2]. Для количественной оценки высвобождения авторы рекомендуют использовать параметры, рассчитанные по уравнениям пассивной диффузии, общепринятые для пероральных форм — константы скорости высвобождения и период полувсвобождения ЛВ [2]. Предложенный метод целесообразен для сопоставления параметров высвобождения ЛВ из различных составов. В определенной степени он характеризует всасывание *in vivo* и может рассматриваться как вариант метода диализа, пограничный между равновесным и проточным. Нерешенным техническим вопросом в рассматриваемом методе является гарантия равномерности нанесения точной навески мази на внутреннюю поверхность натягиваемой целлофановой пленки.

J.L. Zatz et al. [27] при изучении высвобождения бетаметазона использовали стандартные для пероральных форм ячейки Franz-типа и для оценки

различий фармацевтической доступности составов экспериментально выбирали метод, позволяющий линеаризовать кривые высвобождения, однако остался открытым вопрос о том, с какими показателями фармакокинетики или фармакодинамики коррелируют параметры высвобождения ЛВ из ЛФ.

В биофармацевтических исследованиях для приближения экспериментальных моделей к условиям *in vivo* широко используются в качестве диализных мембран биологические объекты. E.J. Lien, H. Gao [14] изучали проникновение нестероидных противовоспалительных ЛВ через обволоченную кожу мыши и установили взаимосвязь пенетрирующей способности, которая описывается общим уравнением пассивной диффузии и коэффициента распределения октанола/вода. H.H. Lin et al. [15] оценивали влияние вспомогательных веществ на биодоступность норфлоксацина по оценке его высвобождения из мази через кожу крысы. T.J. Franz et al. [8] для уменьшения риска возможного нейротоксического эффекта при применении лосьона линдана и крема перметрина исследовали процесс проникновения ЛВ через кожу морской свинки. С.М. Heard et al. [9], определяли скорость проникновения *in vitro* рацематов и энантиомеров пропранолола в модельных опытах через тонкие лоскуты кожи человека, взятой в процессе хирургического вмешательства. Для изучения пенетрации флуотримазола из крема J. Ramis et al. применяли кожу человека после пластических операций [18]. P.P. Sarpotdar et al. [22] в качестве диффузионной мембраны использовали кожу трупа человека, Sieh Hearn, H.W. Jun — сброшенную кожу змеи [23], N.M. Volpato et al. — кожу мыши [25]. Однако указанные модельные мембраны, изменяющие свойства в течение эксперимента вследствие нарушенного крово- и лимфообращения и активно протекающих процессов биологического распада, также не могут выступать в качестве унифицированной модели. Наиболее стабильной из описанных биологических мембран является сброшенная кожа змеи, однако, кроме недоступности ее для серийных экспериментов, применение этой модели сдерживается отсутствием сведений о возможности аппроксимации полученных данных на человека. Отмечается возможность использования подскорлуповой оболочки куриного яйца, устойчивой к процессам гниения и другой деструкции, сохраняющей целостность и пропускающую способность в условиях биофармацевтического эксперимента [3].

Важным параметром при выборе метода оценки фармацевтической доступности ЛВ из дермальных ЛФ является температурный режим эксперимента [10]. Нередко в экспериментальных работах описываются биофармацевтические исследования дерматологических препаратов, проводимые при 37°C, как и пероральных ЛФ. Однако при этом следует иметь в виду, что температура поверхности кожи в норме составляет 32°C [9, 21], а в полости рта — 38°C, что было учтено при изучении транспорта ЛВ через слизистую ротовой полости свиньи [7]. Если для жидких ЛФ (растворов, суспензий) изменение температуры в пределах 5°C не влечет существенных изменений вязкости, то температурное разжижение мягких ЛФ (мазей, гелей, кремов) может привести к получению неадекватного представления о фармацевтической доступности ЛВ.

При выборе условий изучения фармацевтической доступности имеет значение также обоснование диффузионной среды. С этими целями

описано использование воды, изотонического фосфатного буфера с pH 6,0 [21], фосфатного буфера с pH 7,4 с добавлением целлюлозотрис (3,5-диметилфенилкарбамата) [9], 5%-го раствора гексана в ацетонитриле [27].

В зарубежных источниках представлены результаты биофармацевтических исследований ЛФ местного действия, выполненных на здоровых добровольцах. A. Kecsker, E. Bliststein-Willinger использовали фармакодинамический метод для сопоставления эффективности производного простаглицина (илопроста) в водном растворе, мази и геле [13]. U. Tauber et al. изучили влияние кислотной среды, создаваемой салициловой кислотой, на чрескожное всасывание дифлукортозона-21-валерата из мазей по изменению концентрации ЛВ в плазме крови [24]. N. Realdon et al. оценивали чрескожное всасывание эфиров никотиновой кислоты из мази по возникновению эритемы [19].

Представленные материалы свидетельствуют об отсутствии стандартных моделей для оценки фармацевтической доступности ЛФ местного действия и об актуальности задачи унификации биофармацевтических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Ф.Б., Абдулова Э.Б.//Азерб. мед. ж. — 1981. — № 4. — С. 59—61.
2. Борищук В.О., Головакин В.О.//Фармац. ж. — 1990. — № 6. — С. 65—66 (укр.).
3. Егоров С.Н., Зиганкина Л.Е., Кадырова Е.А.//Фармация. — 1998. — № 5. — С. 18—20.
4. Aiache J.M.//Ann. Cardiol. Angeiol. Paris. — 1997. — Vol. 46. — P. 441—449.
5. Bronaugh R.L., Stewart R.F.//J. Pharm. Sci. — 1985. — Vol. 4. — P. 1062—1066.
6. Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R.//Toxicol. and Appl. Pharmacol. — 1982. — Vol. 62. — P. 481.
7. Ceschel G.C., Maffei P., Moretti M.D.L. et al.//Farm. Vesth. — Vol. 48. — Special issue. Proceedings 2-nd Central European Symposium on Pharmaceutical Technology. — P. 240—241.
8. Franz T.J., Lehman P.A., Franz S.F. et al.//Arch. Dermatol. — 1996. — Vol. 132. — P. 901—905.
9. Heard C.M., Brain K., Nicholls P.J. et al.//J. Pharm. and Pharmacol. — 1997. — Vol. 49. — P. 27.
10. Hippus M., Uhlemann C., Smolenski U. et al.//Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 36. — P. 107—111.
11. Ito Y., Ogiso T., Iwaki M. et al.//Biol. Pharm. Bull. — 1993. — Vol. 16. — P. 583—588.
12. Juhász J., Mahashabde S., Sequeira J.//Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1996. — Vol. 22. — P. 1139—1144.
13. Kecsker A., Bliststein-Willinger E.//Arzneimittelforschung. — 1993. — Vol. 43. — P. 450—454.
14. Lien E.J., Gao H.//Pharm. Res. — 1995. — Vol. 12. — P. 583—587.
15. Lin H.H., Hsu L.R., Wu P.C. et al.//Biol. Pharm. Bull. — 1995. — Vol. 18. — P. 1560—1565.
16. Mura P., Nassini C., Proietti D. et al.//Pharm. Acta Helv. — 1996. — Vol. 71. — P. 147—154.
17. Pulat M., Abbasoglu U.//J. Biomater. Appl. — 1995. — Vol. 9. — P. 363—371.
18. Ramis J., Conte L., Sedago X. et al.//Arzneimittelforschung. — 1997. — Vol. 47. — P. 1139—1144.
19. Realdon N., Ragazzi E., Dal-Zotto M. et al.//Pharmazie. — 1995. — Vol. 50. — P. 603—606.
20. Realdon N., Ragazzi E., Dal-Zotto M. et al.//Pharmazie. — 1996. — Vol. 51. — P. 113—116.
21. Roy S.D., Roos E., Sharma K.//J. Pharm. Sci. — 1994. — Vol. 83. — P. 126—130.
22. Sarpotdar P.P., Gaskill J.L., Giannini R.P.//J. Pharm. Sci. — 1986. — Vol. 75. — P. 26—28.
23. Sieh Hearn, Jun H.W.//J. Pharm. Sci. — 1996. — Vol. 48. — P. 812—816.
24. Tauber U., Weiss C., Matthes H.//Skin Pharmacol. — 1993. — Vol. 6. — P. 276—281.
25. Volpato N.M., Santi P., Colombo P.//Pharm. Res. — 1995. — Vol. 12. — P. 1623—1627.
26. Yamaguchi Y., Usami T., Natsume H. et al.//Chem. Pharm. Bull. Tokyo. — 1997. — Vol. 45. — P. 537—541.
27. Zatz J.L., Varsano J., Shah V.P.//Pharm. Dev. Technol. — 1996. — Vol. 1. — P. 293—298.

Поступила 10.01.00.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.24—005.98.001.6—08:547.857.7

А.Г. Овчинникова, В.В. Елисеев, И.Б. Крылова (Казань—Санкт-Петербург). **Влияние аденозина на течение экспериментального отека легких**

В настоящей работе изучен эффект аденозина на выживаемость, гемодинамику и патолого-анатомические изменения у кроликов при отеке легких, вызванном введением адреналина. Эксперименты были проведены на 50 кроликах-самцах массой 2—3 кг, наркотизированных нембуталом (внутривенное введение в дозе 45 мг/кг).

В первой серии исследовано влияние аденозина на выживаемость, гистологические изменения в легких, величину легочного коэффициента. Отек легких вызывали внутривенным введением адреналина гидрохлорида в дозе 0,6 мг/кг через 5 минут после начала внутривенной инфузии физиологического раствора с объемной скоростью 0,05 мл/мин (контрольная группа из 6 животных) или раствора аденозина производства фирмы "Реанал" (Венгрия) в дозе 0,05 мг/кг/мин (6 животных), 0,15 мг/кг/мин (6 животных) и 0,30 мг/кг/мин (7 животных). Препараты и физиологический раствор вводили в бедренную вену. Инфузию осуществляли до момента гибели животного или на протяжении 60 минут, если животное оставалось в живых к этому сроку. Через сутки выживших животных

контрольной и подопытных групп, а также 6 интактных кроликов умерщвляли. Легкие павших и убитых животных взвешивали, фиксировали в 10% формалине. Парафиновые гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Легочный коэффициент определяли как отношение массы легкого в граммах к массе кролика в килограммах.

Во второй серии изучены изменения гемодинамики, вызванные введением адреналина на фоне инфузии физиологического раствора (группа из 6 животных) или аденозина в дозе 0,15 мг/кг/мин (7 кроликов) и 0,30 мг/кг/мин (6 кроликов). Условия опыта были такими же, как в первой серии. Внутривенное введение адреналина привело к гибели всех животных в контрольной группе первой серии в течение 15 минут после инъекции. В группе, получавшей аденозин в дозе 0,05 мг/кг/мин, все животные также погибли, а в дозах 0,15 и 0,30 мг/кг/мин выжили соответственно 2 из 6 и 6 из 7 кроликов.

При вскрытии у погибших животных были обнаружены венозное полнокровие внутренних органов, расширение полости сердца. Легкие имели плотную консистенцию и были увеличены; с поверхности разреза стекала пенистая розовая жидкость. Легочный коэффициент у кроликов группы позитивного контроля значительно превышал показатель у интактных животных. При микроскопии легочной ткани у погибших животных выявлена картина острого альвеолярного отека. У кроликов, получавших аденозин, и у умерщвленных через

Показатели гемодинамики у кроликов с отеком легких (M±m)

Показатели	Время эксперимента (мин)					
	0	1	5	15	30	60
ЧСС, мин						
	330±2	349±19	360±21	—	—	—
	330±20	360±31	270±21	270±21	285±31	285±30
	260±10	280±10	260±10	220±10*	220±10*	225±9*
САД, мм рт. ст.						
	105±11	130±34	107±39	—	—	—
	105±10	189±12	146±23	78±3*	75±1*	71±6*
	109±4	154±33	102±32	75±18*	71±16*	78±14*
ОПС, (дин в сек) см ⁻⁵						
	29943±5267	125400±68256*	133166±53290*	—	—	—
	21398±2172	142342±22150*	132558±49867*	30622±2065*	26776±1464	26326±2032
	26521±4842	102348±6455*	41059±5655	25424±1099	26924±1252	33159±1024
МОК, л в мин						
	0,35±0,09	0,06±0,01*	0,03±0,01*	—	—	—
	0,39±0,01	0,11±0,02*	0,11±0,05*	0,21±0,02*	0,23±0,02*	0,22±0,05*
	0,35±0,07	0,22±0,12	0,26±0,07	0,28±0,07	0,33±0,15	0,30±0,03
УО, мл						
	0,88±0,25	0,25±0,01*	0,08±0,01*	—	—	—
	1,20±0,11	0,31±0,06*	0,46±0,14*	0,76±0,02*	0,82±0,12	0,77±0,01*
	1,32±0,24	0,82±0,48	0,98±0,25	1,26±0,27	1,43±0,60	1,33±0,08
УИ, мл						
	4,46±0,38	1,29±0,25*	0,35±0,02*	—	—	—
	5,90±1,00	1,47±0,22*	0,93±0,53*	3,56±0,49	3,66±0,20	3,59±0,50
	6,85±1,75	3,73±1,80*	4,79±0,68	6,18±0,55	6,70±2,00	6,76±0,47

Примечание. * Разница достоверна по отношению к исходным значениям (P < 0,05).

1-я строка из каждых трех в графах, соответствующих 0, 1, 5, 15, 30, 60-й минутам, — контроль (физ. р-р), 2-я строка — аденозин (0,15 мг/кг/мин), 3-я — аденозин (0,30 мг/кг/мин).

сутки после начала опыта легкие имели обычное строение.

Изменения гемодинамики после введения адреналина животным во второй серии заключались в значительном увеличении общего периферического сопротивления (ОПС), уменьшении минутного объема кровообращения (МОК), ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ). При инфузии аденозина в дозе 0,15 мг/кг/мин эти показатели улучшились, а при дозе 0,30 мг/кг/мин нормализовались (см. табл.). В последнем случае через 15–60 минут отмечалась умеренная брадикардия, что было связано с воздействием аденозина на синоатриальный узел и проводящую систему сердца.

Гипотензивное действие аденозина обусловлено дилатацией артериол и венул большинства органов и тканей за счет возбуждения аденозиновых рецепторов типа A_2 . Следствием вазодилатирующего эффекта аденозина являются уменьшение ОПС и резистентности легочных сосудов, снижение пост- и преднагрузки на сердце, уменьшение гидратации легочной ткани. Дозы, вызывающие у кроликов положительный эффект (0,15 и 0,30 мг/кг/мин), соответствуют дозам, оказывающим гипотензивное действие на человека.

Таким образом, внутривенная инфузия аденозина кроликам с экспериментальным отекосом легких увеличивает их выживаемость, способствует нормализации легочного коэффициента и показателей гемодинамики.

УДК 618.141—085.28

А.У. Зиганшин, Р.С. Гараев, Г.А. Катамай, А.П. Зайцев, И.П. Зайцева, А.О. Визель (Казань). Влияние эфлорана на сократительную активность миометрии

Эфлоран — трибутиловый эфир 2-карбокси-пропилфосфоновой кислоты — является представителем малотоксичных фосфорорганических соединений. В настоящее время он проходит доклиническую апробацию как противовоспалительное и антисептическое средство гинекологического назначения. В рамках этих исследований нами было изучено влияние эфлорана на сократительную активность матки подопытных животных.

Влияние эфлорана оценивали в концентрациях 10^{-5} – 10^{-3} М на сокращения, вызванные электрической стимуляцией частотой 2–64 Гц, ацетилхолином (10^{-7} – 10^{-4} М) и окситоцином (10^{-10} – 10^{-7} М). Зависимость “концентрация—сокращение” и “частота—сокращение” устанавливали параллельно на двух препаратах от одного и того же животного. После того, как это было сделано на обоих препаратах, один из них инкубировали с определенной концентрацией эфлорана, а второй — оставляли в нормальном растворе Кребса и рассматривали как контроль на время. Все изменения, происходившие под действием исследуемого вещества, корректировали в соответствии с контролем на время.

При электрической стимуляции мышечных препаратов эфлоран в концентрациях 10^{-4} М и выше достоверно ингибировал сократительные ответы матки, тогда как в более низких концентрациях препарат не оказывал достоверного влияния на подобные сокращения.

В экспериментах на миометрии беременных крыс эфлоран в концентрации 2×10^{-5} М достоверно

снижал сократительные ответы матки, вызванные ацетилхолином в концентрации 10^{-5} М и окситоцином в концентрации 3×10^{-8} М. В концентрациях 10^{-4} М и выше препарат угнетал сокращения матки, вызванные электрической стимуляцией любой частоты и всеми концентрациями агонистов.

Таким образом, результаты экспериментов показали, что в опытах на изолированных отрезках матки крыс эфлоран проявлял концентрационно-зависимое угнетающее влияние на сократительные ответы, вызванные электрической стимуляцией и двумя агонистами — окситоцином и ацетилхолином. Поскольку электрическая стимуляция, ацетилхолин и окситоцин имеют совершенно различный механизм запуска сокращений матки, а эфлоран оказывал угнетающее влияние на все эти ответы в равной степени, можно предположить, что действие изучаемого соединения на сократительную функцию матки является не избирательным. В последующих экспериментах следует оценить значимость выявленного эффекта для практического использования препарата.

Исследование частично поддерживалось грантами РФФИ № 99-04-49075 и 99-15-96062.

УДК 615.224:615.451.13/014.4

С.А. Сидуллина, Н.П. Деметьева (Казань—Москва). Исследование местнораздражающего действия суппозитория с габутамином

В практике противосудорожной терапии используется значительный арсенал лекарственных средств. В последние годы установлено, что азотсодержащие производные трихлорметилпропановой кислоты являются в основном малотоксичными соединениями с выраженным противосудорожным и противотреморным действиями. Среди них можно выделить новое оригинальное биологически активное вещество габутамин — 1,3-дихлор-2-хлорметиламинопропана гидрохлорид, полученный в Казанском научно-исследовательском институте химических продуктов. Исходя из фармакологического эффекта габутамин, изученного на кафедре фармакологии КГМУ, и возможности его применения во всех возрастных группах предложена рациональная лекарственная форма — ректальные суппозитории.

В результате научных разработок кафедры фармацевтической химии с курсами токсикологической и аналитической химии КГМУ при консультативной помощи НИИ фармации в проекте ВФС на суппозитории с габутамином приведен следующий состав на один суппозиторий: габутамин — 0,4 г, основа для суппозитория — достаточное количество для получения суппозитория массой 2,14–2,36 г. Состав основы: жир кондитерский для шоколадных изделий (ГОСТ 28414-89) — 63%, масло какао (ГФХ, ст. 474) — 30%, парафин (ТУ 6-09-3637-74) — 7%.

Нами изучено местнораздражающее действие новых оригинальных суппозитория с габутамином, приготовленных на заводской жировой основе, на слизистую оболочку стенки прямой кишки. Эксперименты проведены на трех группах животных (кролики массой около 2 кг). 1-й группе животных вводили ежедневно (3–4 раза в день) в течение 14 дней суппозитории с габутамином из расчета 72 мг/кг. 2-й группе — суппозитории плацебо, изготовленные на заводской жировой

основе, также 3—4 раза в день в течение 14 дней. Животным 3-й (контрольной) группы суппозитории не вводили. Кролики содержались в одинаковых условиях. За экспериментальный период каких-либо заметных отклонений в поведении животных 1 и 2-й групп по сравнению с контролем не наблюдалось. Через 2 недели эксперимента было проведено гистологическое исследование стенки прямой кишки кроликов при консультативной помощи сотрудников 1-й ММА. Материал (область анального отверстия прямой кишки) фиксировали в нейтральном формалине и заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином. Изучали слизистую, подслизистую и мышечную оболочки толстой кишки. В подопытных группах животных в условиях применения суппозитория с габутамином и суппозитория плацебо патологических изменений в структуре анальной части прямой кишки, а также признаков раздражающего их действия на клетки эпителия не было обнаружено. Гиперемии, отека, скопления экссудата, кровоизлияний в слизистый и подслизистый слои также не наблюдалось (см. табл.).

Результаты изучения животных 2-й группы были идентичны данным, приведенным в таблице. У животных контрольной группы наблюдалось несколько меньшие бокаловидных клеток. Из этого следует, что увеличение их числа связано с усиливающейся секрецией слизи, которая обеспечивает оформление и выделение каловых масс,

Результаты исследования животных 1-й группы		
Исследуемый объект	Описание	Результаты
Слизистая оболочка	В эпителии встречались столбчатые эпителиоциты с исчерченной каемкой, эндокринные клетки. Наблюдалось увеличение количества бокаловидных экзокриноцитов.	Без патологических изменений
Подслизистая основа	Ампулярные расширения трубчатых образований выстланы одним или двумя слоями кубических клеток. Наличие фистул не наблюдалось.	Без патологических изменений
Мышечная оболочка	Внутренний (циркулярный) и наружный (продольный) слои без патологических изменений	Без патологических изменений

что можно отнести к рефлекторным процессам, не связанным с изучаемым веществом.

Таким образом, гистологическое изучение стенки прямой кишки кроликов после ректального введения суппозитория с новым оригинальным биологически активным веществом габутамином в течение 2 недель не выявило патологических изменений со стороны слизистой, подслизистой и мышечной оболочек. Гистологическая картина области анального отверстия прямой кишки у подопытных и контрольных животных была практически идентичной. Все это свидетельствует об отсутствии раздражающего действия на стенку прямой кишки новых оригинальных суппозитория с габутамином, созданных на кафед-

ре фармацевтической химии с курсами токсикологической и аналитической химии.

УДК 616.831.9—002:578.833.26—616—07

А.Г. Ремнев, Н.В. Назаренко, Г.И. Шумахер (Барнаул). Феномен ускорения проведения возбуждения по ЦНС у больных клещевым энцефалитом

Нами ранее установлено, что в остром периоде клещевого энцефалита (КЭ), протекающем с поражением оболочек и вещества мозга, увеличены латентные периоды регистрируемых ответов. В динамике, в периоде реконвалесценции, у этих же больных отмечалось улучшение проведения возбуждения в виде уменьшения латентных периодов регистрируемых ответов. В связи с сохраняющейся длительной нетрудоспособностью (8—10 мес после острого периода) 19 больных были направлены на консультацию в бюро медико-социальной экспертизы для исследования проводящих путей ЦНС. У 3 больных были зарегистрированы признаки ускорения проведения возбуждения в сравнении с нормальными величинами, полученными у неврологически здоровых пациентов.

Цель настоящего исследования состояла в определении возможных причин ускорения проведения возбуждения по различным путям ЦНС при КЭ.

Трое обследованных нами мужчин в возрасте от 37 до 49 лет перенесли следующие очаговые формы КЭ: один — менингоэнцефалитическую, 2 — полиомиелитическую. У них было исследовано функциональное состояние тройнично-лицевого комплекса: тройничного и лицевого нервов, кортико-нуклеарных путей лицевого нерва путем магнитной стимуляции (МС), а также функциональное состояние кортико-спинального тракта. У больного, перенесшего менингоэнцефалитическую форму, было зарегистрировано ускорение проведения возбуждения по кортико-нуклеарным путям левого лицевого нерва на 15,5%. У 2 больных, переболевших полиомиелитической формой КЭ, при исследовании функционального состояния кортико-спинального тракта было зарегистрировано ускорение проведения возбуждения на уровне двигательная кора головного мозга — шейный отдел спинного мозга на 38,4—47,7%, на уровне двигательная кора головного мозга — поясничный отдел спинного мозга на 25,6—32,9%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод МС позволяет выявить не только замедление, но и ускорение проведения возбуждения по различным путям ЦНС. Отсюда можно предположить, что у больных КЭ при нормализации показателей функционального состояния проводящих путей ЦНС в дальнейшем может возникнуть феномен ускорения проведения возбуждения, который, возможно, связан с повышением электропроводности, формирующейся в результате дефектной регенерации проводящих путей.

При диспансерном наблюдении больных, перенесших КЭ, следует рекомендовать более широкое использование метода МС для оценки функционального состояния проводящих путей ЦНС, а также осуществлять повторные исследования в динамике даже при наличии признаков удовлетворительного проведения возбуждения по исследованным нервным проводникам.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПИЩЕВОГО СТАТУСА ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНЫХ РАБОЧИХ

Н. С. Жилиев, Ю. В. Новиков, А. В. Истомин, С. В. Артамонов

*НИИ гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана, г. Москва,
Сетевой ЦГСЭН на железнодорожном транспорте, г. Москва*

В настоящее время проблема рационализации питания отдельных контингентов населения России приобрела особую актуальность в связи с ухудшением социально-экономического положения, повлекшего изменение структуры пищевых рационов и несоответствие их принципам сбалансированного питания [1, 2, 4]. Важнейшими направлениями гигиены питания на современном этапе являются изучение состояния фактического питания различных профессиональных групп населения, оценка пищевого статуса, разработка и реализация практических рекомендаций по его оптимизации [5, 10].

Целью настоящей работы было изучение рационального питания и пищевого статуса рабочих и служащих (мужчин), занятых ремонтом железнодорожного пути. Распределение по группам осуществлялось по профессионально-производственному признаку: бригадиры, инженеры (II группа интенсивности труда), машинисты, помощники машинистов, механики, водители строительных машин и механизмов (III группа), монтеры пути (IV группа). В работе были использованы современные гигиенические, биохимические и санитарно-статистические методы исследований.

Санитарно-гигиеническую характеристику производственной среды оценивали по основным неблагоприятным факторам: шум, вибрация, загрязнение воздуха рабочей зоны пылью, химическими веществами. Организацию и режим питания рабочих, структуру, химический состав и калорийность рационов изучали анкетно-опросным методом [3]. Всего собрано и проанализировано 580 рационов. Расчет нутриентного состава среднесуточных рационов питания осуществляли с применением таблиц [11, 12]. Пищевую и биологическую ценность рационов оценивали по показателям, регламентируемым физиологическими нормами [7].

Для углубленной оценки состояния обменных процессов из общего числа обследованных выделена однородная группа из 42 рабочих. О состоянии белкового обмена судили по концентрации в сыворотке крови общего белка по Лоури, альбуминов и глобулинов с использованием диагностических наборов фирмы "Лахема". Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина по методу Илька, триглицеридов по J. Neri, H. Frings. Для характеристики углеводного и минерального обмена устанавливали содержание глюкозы, магния и кальция по методу Е. П. Вичева. Обеспеченность организма витаминами устанавливали по концентрации в сыворотке крови аскорбиновой кислоты с помощью метода Фармера и Эйбт, ретинола и бета-каротина — по методу Бессея, витамина Е — по методу J. Thompson, P. Erdody, W. Maxwell. Для оценки обеспеченности организма тиамином, рибофлавином и пиридоксином в гемоллизате суспензии эритроцитов определяли активность транскетолазы и ТДФ-эффект, активность глутатионредуктазы и ФАД-эффект, активность аспартатаминотрансферазы и ПАЛФ-эффект [6, 8]. Всего биохимическими методами выполнено 1344 определения.

Полученные результаты обработаны с использованием общепринятых методов санитарной статистики.

Как показали исследования, обследуемый контингент выполняет капитальный, средний и подъемочный ремонт пути, а также изготавливает звенья на деревянных и железобетонных шпалах. В стационарных условиях производят сборку и разборку звеньев пути, погрузку, выгрузку щебня; при выездной работе осуществляют капитальный, подъемочный и средний ремонт пути. Труд работающих полностью механизирован, кроме снятия и закрепления болтов в стыках рельсов.

В ходе выполнения производственных операций рабочие подвергаются воздействию комплекса неблагоприятных факторов: шума, локальной вибрации, загрязнения воздуха пылью, вредными химическими веществами и биологическими агентами. Имеют место интенсивные физические нагрузки, неблагоприятные погодные условия, а также травматические факторы (движущийся подвижной состав).

Отмечено воздействие прерывистого широкополосного шума, уровни которого достигают 92—108 дБ у пульты управления линии звено-расшивочной машины ЗРС-600, и низкочастотной общей вибрации с уровнями до 122 дБ (ПДУ — 92 дБ). На выправочно-подбивочно-рихтовочной машине (ВПР) параметры вибрации составляют на рабочем месте помощника машиниста 102—104 дБ (ПДУ — 101 дБ), эквивалентный уровень звука — 98 дБ (ПДУ — 80 дБ). На полу кабины машиниста ВПР-02 вибрация превышает ПДУ на 3—6 дБ. Вблизи выправочно-подбивочно-отделочной машины ВПО-3000 уровень шума составляет 105 дБ (ПДУ — 80 дБ), эквивалентный уровень шума на рабочем месте машиниста-путеукладчика — 101 дБ [9].

Путевые машины (путеукладочные краны, моторные платформы, тракторы и др.) являются источниками загрязнения воздушной среды в зоне дыхания работающих монтеров пути отработавшими газами, содержащими диоксид серы, оксиды азота, оксид углерода. Вблизи работающей машины ВПО-3000 концентрации оксида углерода достигают 33 мг/м³ (ПДК — 20,0 мг/м³). В зоне дыхания машиниста электробалластера ЭЛРБ-1 концентрация пыли составляет 25,2—52,5 мг/м³ (ПДК — 4,0 мг/м³). На шпало-расшивочных станках в зоне дыхания машинистов определяются концентрации пыли от 17,6 до 25,5 мг/м³. При разборке, сортировке шпал концентрация пыли превышает ПДК в 6 раз (19,6—25,5 мг/м³) [9].

Монтеры пути могут иметь контакт с химическими веществами при работе на путях, загрязненных химическими грузами, в том числе нефтепродуктами, смазочными маслами. Концентрации ароматических углеводородов (бензол, толуол, ксилол) в зоне дыхания рабочих в 1,5—2 раза превышают ПДК. Высока степень инфицирования рабочих

бактериальными агентами, обусловленная, как правило, контактно-бытовым и воздушным механизмами передачи.

Результаты изучения энергетической ценности и химического состава среднесуточных рационов питания различных профессиональных групп представлены в табл. 1.

Как показали исследования, пищевой рацион рабочих II группы интенсивности труда по энергетической ценности превышал рекомендуемую калорийность на 22%. Установлен также избыток белков (18 г), жиров (7 г) и углеводов (89 г); соотношение Б:Ж:У (г) — 1:1:5, Б:Ж:У (%) — 12:28:60. Обращает на себя внимание низкая квота белков животного происхождения (43%) и растительных жиров (17%). С учетом потерь при тепловой кулинарной обработке содержание витаминов находилось ниже физиологических норм в среднем на 22%. Содержание витамина А — 11,8%, С — 64,0%, В₁ — 14,6%, В₂ — 17,2%, В₆ — 11,2%, РР — 13,3%. При удовлетворительном количестве минеральных элементов соотношение между кальцием и фосфором было нарушено (1:2).

У рабочих III группы калорийность пищевого рациона превышала рекомен-

Таблица 1

Химический состав и энергетическая ценность суточных рационов питания рабочих (М±m)

Ингредиенты	Группы интенсивности труда		
	II	III	IV
Белки,	95±8	100±9	87±5
в том числе жи-			
вотные, г	41±6	50±8	35±5
Жиры,	95±8	143±14	163±24
в том числе рас-			
тительные, г	16±5	14±2	17±2
Углеводы, г	476±60	442±34	423±30
Энергетическая			
ценность, ккал	3138±285	3455±267	3505±272
Витамины, мг			
С	51±8	69±8	70±9
А	0,24±0,05	0,33±0,06	0,24±0,04
β-каротин	7,38±1,75	6,15±0,97	4,97±1,00
В ₁	1,66±0,24	1,87±0,18	1,76±0,14
В ₂	1,76±0,22	2,00±0,25	1,67±0,13
В ₆	2,22±0,20	2,18±0,20	1,88±0,16
РР	19,5±2,2	19,8±2,4	17,4±1,6
Е	19,2±2,5	18,3±1,6	18,4±1,1
Минеральные			
вещества, мг			
кальций	816±115	971±164	696±71
фосфор	1640±200	1774±179	1447±88
магний	460±52	472±39	420±32
железо	24,9±3,5	25,6±2,1	21,3±1,3

дуюмую норму на 10%. Отмечено более высокое содержание белков (на 11 г) и жиров (38 г) при недостатке углеводов (20 г). На низком уровне находилось потребление животного белка и растительного жира. Дисбаланс построения фактического питания рабочих отражал соотношение между основными пищевыми веществами: Б:Ж:У (г) — 1:1,4:4,4, Б:Ж:У (%) — 12:37:51. Содержание витаминов А, С, В₁, В₂, В₆, РР было занижено в среднем на 27%. Среди минеральных элементов нарушено соотношение Са : Р (1:1,8).

Среднесуточный рацион рабочих, относящихся к IV группе интенсивности труда при удовлетворительной в целом энергетической ценности, характеризуется белковой и углеводной недостаточностью, превышением потребления жиров по сравнению с нормой на 36%. Удельный вес животных белков и растительных жиров составлял 40% и 10%. Соотношение Б:Ж:У (г) — 1:1,9:4,9; Б:Ж:У (%) — 10:42:48. В пищевом рационе отмечался дефицит витамина А (35,9%), С (65,0%), В₁ (33,3%), В₂ (39,3%), В₆ (24,8%), РР (46,5%). При дефиците кальция (104 мг) выявлено нарушение соотношения Са:Р (1:2).

Таким образом, общей чертой для пищевых рационов различных профессиональных групп рабочих-путейцев является несбалансированность состава, нарушение соотношения между основными нутриентами, избыток жиров, дефицит животного белка, растительного жира, углеводов, пектиновых веществ и витаминов. При изучении биохимических показателей рабочих на фоне фактического питания установлено, что содержание общего белка, холестерина, глюкозы, кальция и магния в сыворотке крови находилось в пределах нормальных физиологических значений (табл. 2). Выявленные изменения в концентрации альбуминов и глобулинов в крови свидетельствуют о нерациональной структуре белкового компонента рациона, в частности о недостаточном содержании белка животного происхождения.

Особую настороженность вызывает дефицит витаминов, в связи с чем было проведено углубленное изучение обеспеченности организма железодорожных рабочих отдельными витаминами как на фоне фактического питания, так и при дополнительной витаминизации.

Исследования выявили широкую распространенность поливитаминой недо-

статочности. Так, у 5% обследованных был дефицит одного витамина, у 26% и 29% — соответственно 2 и 3, у 21% — 4, у 12% — 5, у 7% — 6 витаминов.

Содержание в плазме крови аскорбиновой кислоты свидетельствует о тотальной ее недостаточности: у 98% рабочих наблюдался глубокий дефицит, угрожающий развитием цинги.

Средняя величина концентрации ретинола в сыворотке крови находилась в пределах 41,0±2,3 мкг%; вместе с тем А-витаминная недостаточность выявлена у 13 (31%) человек. Содержание бета-каротина (76,0±4,3 мкг%) было ниже нормы, при этом у 50% рабочих выявлен дефицит данного витамина.

Таблица 2

Биохимические показатели обмена веществ рабочих (М±m)

Показатели	Границы нормы	Содержание
Общий белок, г/л	63,0—87,0	74,7±1,6
Альбумины	38,0—50,0	35,5±0,8
Глобулины, г/л	23,0—35,0	39,2±5,5
Холестерин, ммоль/л	3,39—7,79	4,4±0,2
Триглицериды, ммоль/л	00,0—2,37	1,2±0,1
Глюкоза, ммоль/л	4,22—6,38	4,6±0,3
Кальций, ммоль/л	2,1±2,5	2,1±0,2
Магний, ммоль/л	1,4—2,1	1,6±0,1
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	36,0±92,0	45,0±3,0
Аскорбиновая кислота, мг%	≥0,7	0,16±0,01
Ретинол, мкг%	30,0—70,0	41,0±2,3
Бета-каротин, мкг%	80,0±230,0	76,0±4,3
Токоферол, мг%	≥0,7	1,19±0,08
Тиамин, ТДФ-эффект	≤1,15	1,09±0,02
Рибофлавин, ФАД-эффект	≤1,20	1,20±0,02
Пиридоксин, ПАЛФ-эффект	≤1,50	1,58±0,02

Показатель ТДФ-эффекта, отражающий В₁-витаминный статус, не превышал пределы нормы (1,09±0,02), однако частота тиаминовой недостаточности была довольно высокой (24%) с превалированием глубокого дефицита (14%).

Данные об обеспеченности рибофлавином (ФАД-эффект) свидетельствуют о высокой распространенности его дефицита (у 52%), причем более всего настораживает глубина развития недостаточности; если умеренный дефицит наблюдался лишь у 19% обследованных, то глубокий дефицит — у 33%.

Обеспеченность пиридоксином (ПАЛФ-эффект) находилась на уровне

1,58±0,02, при этом недостаточная обеспеченность витамином В₆ была выявлена у 57% рабочих, из них у 41% — умеренный дефицит, у 14% — выраженный, у 2% — глубокий.

Широкая распространенность поливитаминовой недостаточности наблюдалась у 95% обследованных. Дефицит витамина С достигал 100%, других витаминов антиоксидантного действия колебался от 14 до 50%, витаминов группы В — от 24 до 57%, что указывало на серьезные нарушения метаболических процессов в организме обследованных. Изучение витаминного статуса рабочих, принимавших поливитаминный комплекс “Ундевит” в течение 2 месяцев (3—5 раз в день по одному драже на одного человека), показало, что дополнительная витаминизация оказывает определенное нормализующее влияние на обеспеченность организма отдельными витаминами. Так, содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови повысилось в 2,4 раза ($P<0,01$). То обстоятельство, что у части рабочих, принимавших поливитамины, показатели обеспеченности организма витамином С не достигли нормы, объясняется различиями глубины исходного витаминного дефицита в зависимости от средовых воздействий, индивидуальными особенностями обмена, недостаточной дозировкой и продолжительностью витаминизации.

Число рабочих с дефицитом ретинола снизилось на 11%, бета-каротина — на 50%, при этом концентрации данных витаминов достигли границ физиологической нормы и составили соответственно 49,2±3,6 и 115,8±4,9 мкг%.

На фоне витаминизации не было выявлено лиц с глубоким дефицитом витаминов группы В. Установлена более высокая обеспеченность тиаминном на 3% ($P>0,05$), рибофлавином — на 7,5% ($P<0,01$), пиридоксин — на 8% ($P<0,01$).

Таким образом, неблагоприятные условия труда в сочетании с несбалансированностью фактического питания, пониженной обеспеченностью организма рабочих витаминами могут явиться predisposing факторами риска снижения иммунного статуса, а также

развития ряда соматических и инфекционных заболеваний.

Результаты выполненных исследований позволили обосновать комплекс оздоровительных и профилактических мероприятий в трех главных направлениях: рационализация питания, дополнительная витаминизация, совершенствование санитарно-эпидемиологического надзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батурич А.К. Разработка системы оценки и характеристика структуры питания и пищевого статуса населения России: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1998.
2. Волгарев М.Н. Питание населения России. — ФАО/ВОЗ. — Рим, 1992.
3. Вопросы изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания: Метод рекоменд. /Заиченко А.И. и др. — М., 1984.
4. Истомин А.В., Юдина Т.В. /Тиг. и сан. — 1996. — № 4. — С. 17—19.
5. Княжев В.А., Онищенко Г.Г., Большаков О.В. и др. //Вопр. питания. — 1998. — № 1. — С. 3—7.
6. Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения. — М., 1984.
7. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. — М., 1991.
8. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. — М., 1969.
9. Руководство по железнодорожной медицине. — М., 1991.
10. Тутельян В.А., Истомин А.В. //Вопр. питания. — 1997. — № 1. — С. 36—38.
11. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности блюд и кулинарных изделий. — М., 1984.
12. Химический состав пищевых продуктов: Справочник. — М., 1987.

Поступила 28.06.99.

HYGIENIC CHARACTERISTIC AND RATIONALIZATION OF ALIMENTARY STATUS OF RAILWAY WORKERS

N.S. Zhilyaev, Yu.V. Novicov, A.V. Istomin,
S.V. Artamonov

Summary

The labour conditions, actual alimentation and biochemical indicators of the health state of workers repairing railway tracks are studied. The revealed peculiarities of the alimentary status are the basis for developing the hygienic recommendations on alimentation optimization, their health improvement.

СЕРЕБРЯНЫЙ ЮБИЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Н.Х. Амиров, А.У. Зиганшин, Л.А. Поцелуева

На рубеже веков исполняется 25 лет с того знаменательного дня, когда в 1975 г. был осуществлен первый прием студентов на фармацевтический факультет Казанского государственного медицинского университета (тогда — института). Необходимость создания такого факультета диктовалась тем, что существовавшие к тому времени фармацевтические факультеты и институты Советского Союза не могли обеспечить потребности Республики Татарстан и близлежащих регионов в фармацевтических специалистах высшей квалификации. Его открытие именно в Казани было связано с наличием высшего медицинского учебного заведения со сложившейся фармакологической школой, всемирно признанной научной школы химиков-органиков во главе с академиками А.Е. Арбузовым и Б.А. Арбузовым, развитой химической промышленностью, а также крупным химико-фармацевтическим предприятием. Однако какими бы благоприятными не были эти факторы, сами по себе они не могли привести к положительному исходу по созданию фармацевтического факультета. Этому событию суждено было свершиться благодаря инициативе нескольких конкретных людей, поддержанной всем складывающимся педагогическим коллективом факультета.

Организаторами фармацевтического факультета стали ректор медицинского института проф. Х.С. Хамитов и заведующая кафедрой фармакологии медицинского института проф. И.В. Зайконникова, а в числе первых руководителей факультета были ассистент кафедры фармакологии канд. мед. наук Р.С. Гараев, преподаватель Пятигорского фармацевтического института канд. фарм. наук А.В. Литвиненко, в последующем доц. В.А. Шукин и проф. Л.А. Поцелуева, а в настоящее время факультет возглавляет проф. А.У. Зиганшин.

Свой юбилей фармацевтический факультет встречает значительными успехами. За 20 выпусков дипломы о высшем фармацевтическом образовании получили 1836 провизоров, в том числе 18 иностранцев. В настоящее время на 5 курсах обучаются почти 300 студентов, в том числе около 20 граждан других государств, в частности Ливана, Сирии, Марокко, Египта и Судана. С 1998 г. на факультете было открыто заочное отделение, на котором в настоящее время занимаются более 70 человек.

Обучение студентов фармацевтического факультета ведется почти на тридцати кафедрах Казанского государственного медицинского университета. По административному делению

к факультету в настоящее время относятся кафедры организации и экономики фармации (зав. — доц. Р.С. Сафиуллин), технологии лекарств (зав. — проф. Л.А. Поцелуева), фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии (зав. — ст. препод. С.А. Сидуллина), фармакологии с курсами фармакогнозии и ботаники (зав. — проф. Р.С. Гараев), латинского языка и медицинской и фармацевтической терминологии с курсами русского и татарского языков (зав. — доц. Т.Г. Тимофеева), иностранных языков (зав. — ст. препод. И.В. Карамышева). Кроме того, при факультете функционирует ботанический сад (директор — Р.С. Галеев), являющийся одной из практических баз. В целом на факультете в настоящее время работают 7 докторов наук (из них 6 профессоров) и 23 кандидата наук (из них 11 доцентов). Общая численность сотрудников факультета, включая учебно-вспомогательный персонал составляет около 100 человек.

Золотой страницей в истории Казанского государственного медицинского института являются два крупных достижения сотрудников фармацевтического факультета — это создание профессорами Л.А. Поцелуевой и И.В. Зайконниковой препаратов микробных нуклеаз и родственных ферментов для генной инженерии, биотехнологии и медицины, отмеченное в 1987 г. премией Совета Министров СССР, а также работа профессоров И.А. Студенцовой, Р.С. Гараева, Р.Х. Хафизяновой и других сотрудников университета “Димефосфон — оригинальный лекарственный препарат, нормализующий функцию нервной системы”, удостоенная Государственной премии по науке и технике Республики Татарстан за 1994 г.

25 лет — это срок, в течение которого обычно происходит становление научной школы и она начинает воспроизводить собственные кадры. Эта истина подтверждается на примере фармацевтического факультета. Кроме того, что выпускники факультета работают во всех фармацевтических организациях и учреждениях Республики Татарстан, в настоящее время именно они составляют новое поколение профессорско-преподавательского состава фармацевтического факультета. Более 20 выпускников успешно защитили кандидатские диссертации, а трое стали докторами фармацевтических наук — С.Н. Егорова и Н.М. Насыбуллина работают на кафедре технологии лекарств, а Ф.А. Халиуллин заведует кафедрой фармацевтической химии Башкирского медицинского института.

Научные проблемы, решаемые на кафедрах факультета, весьма актуальны и затрагивают различные сферы науки. Так, исследования кафедры организации и экономики фармации проводятся по следующим основным направлениям: “Психофизиологические и социальные аспекты подготовки и использования фармацевтических кадров”, “Совершенствование организации фармацевтического аудиторского контроля на республиканском уровне” и “Маркетинговый анализ территориального рынка лекарственных препаратов в новых социально-экономических условиях”. За последние годы сотрудниками кафедры подготовлены и защищены 4 кандидатские диссертации, выполнены и успешно защищены 19 выпускных дипломных работ студентов.

Кафедра технологии лекарств является в определенном смысле уникальной, поскольку в ее составе работают 3 доктора фармацевтических наук, что безусловно позволяет проводить интенсивную научную работу. Традиционные направления кафедры — разработка ферментных препаратов микробного происхождения, создание лекарственных форм и лечебно-косметических композиций малотоксичных фосфорорганических соединений и совершенствование технологии лекарств в аптеках. Как результат комплексных исследований кафедры технологии лекарств совместно с кафедрой фармакологии, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, КНЦ РАН и АО “Хитон” (г.Казань) освоено производство лечебно-косметического лосьона “Дебют” в аэрозольной упаковке с содержанием димефосфона. Широко используется в аптеках РТ созданная на кафедре новая эмульсионная основа — лечебно-косметическое средство “Мюстелла” для изготовления экстерпоральных мазей.

Кафедра фармакологии с курсом фармакогнозии является одной из наиболее авторитетных в университете. Научные достижения кафедры признаны как в стране, так и за ее пределами. В результате научных изысканий сотрудников в последние десятилетия в практику медицины внедрены такие лекарственные препараты, как мекбикар (дневной транквилизатор), димефосфон (средство метаболической терапии), глицифон (средство лечения рака и предраковых заболеваний кожи), фосфабензид (транквилизатор с особым показанием для лечения алкоголизма).

В настоящее время исследования кафедры ведутся по следующим основным направлениям: изыскание новых лекарственных препаратов на основе малотоксичных фосфорорганических соединений (новые лекарственные формы димефосфона, противовоспалительный препарат эфран, антидепрессант и ноотропный препарат капах), поиск лекарственных препаратов среди веществ, не относящихся к ФОС (комплексы и композиции аминокислот с микроэлементами, соединения ванадия, агонисты и антагонисты P_2 -пуринорецепторов), дальнейшее исследование механизмов действия

лекарственных препаратов, разработанных в Казани (димефосфона, фосфабензида, ксимедона, диуцифона).

На курсах фармакогнозии и ботаники изучают запасы лекарственных растений Татарстана и режим рациональной эксплуатации их зарослей. Кроме того, выявляют потребности республики в лекарственном растительном сырье и возможности расширения областей применения некоторых видов растений, итогом которых стало, в частности, участие в издании “Красной книги Республики Татарстан”. Другим направлением исследований было эко-токсикологическое исследование лекарственных сырья и определение уровня остаточных количеств пестицидов в растениях некоторых районов Татарстана.

На кафедре фармацевтической химии ведется интенсивная работа по составлению научно-технической документации на создаваемые лекарственные препараты и их субстанции — фосфабензид, диуцифон, гидрафен. Кроме того, анализируют новые препараты из группы фосфорорганических соединений и производных пиримидина, создают пролонгированные лекарственные формы на основе синтезируемых интерполимерных комплексов, разрабатывают методы анализа новых лекарственных препаратов.

В ходе прохождения практики по ботанике и фармакогнозии в ботаническом саду студенты имеют возможность увидеть в естественной среде обитания многих представителей фауны нашей полосы и освоить методы лекарственного растениеводства. Важность ботанического сада особенно возросла в последнее десятилетие, когда в результате тяжелой финансовой ситуации университет потерял возможность командировать студентов на практику в другие регионы.

Казанский государственный медицинский университет имеет большую собственную академическую базу, однако следует подчеркнуть, что без помощи и поддержки Департамента по фармации (начальник — Р.С. Сафиуллин) и Казанского производственного химико-фармацевтического объединения “Татхимфармпрепараты” (генеральный директор — Р.Х. Гумеров) студенты фармацевтического факультета не могли бы получить полноценных практических умений и навыков. Кроме того, КПХФО “Татхимфармпрепараты” учредило свою именную стипендию для одного из лучших студентов факультета, избравших местом своей будущей работы это объединение, а Департамент по фармации является традиционным спонсором многих официальных мероприятий фармацевтического факультета.

В настоящее время факультет живет большими надеждами на будущее. Открытие заочного отделения, интернатуры по фармации и интенсивное развитие курсов последипломного образования провизоров стимулировало возрождение вопроса об окончании строительства фармацевтического корпуса, приостанов-

ленного несколько лет назад в связи с финансовыми сложностями. Строительство этого корпуса позволит решить многие проблемы, связанные с обеспечением учебного процесса и проведением научно-исследовательских разработок на кафедрах фармацевтического профиля. Важным обстоятельством является то, что в этом корпусе планируется иметь учебно-производственную аптеку, которая должна стать основной базой производственной практики студентов.

Таким образом, отмечая свой серебряный юбилей, фармацевтический факультет Казанского государственного медицинского университета с уверенностью и оптимизмом смотрит в XXI век. Сотрудники факультета продолжают стоять на позициях высокой требовательности к уровню образования, получаемому нашими студентами, а выпускники факультета неизменно подтверждают свой глубокий профессионализм, какой бы области фармацевтического дела они не посвящали свою жизнь.

Поступила 17.01.00

Х Р О Н И К А

ПЕРВОЙ КАФЕДРЕ АЛЛЕРГОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ РТ — 30 ЛЕТ

В марте 2000 г. исполнилось 30 лет кафедре аллергологии Казанской государственной медицинской академии и аллергологической службе РТ. Созданная по инициативе ректора ГИДУВа проф. И.М. Рахматуллина при поддержке академика АМН А.Д. Адо, кафедра стала первой базой по подготовке врачей-аллергологов в СССР.

Открытие кафедры в Казани было не случайным — именно столица Татарстана по праву считается *alma mater* отечественной аллергологии. Возглавила кафедру ученица А.Д. Адо, проф. Т.Б. Толпегина. Сотрудниками кафедры были разработаны программы и учебные планы циклов специализации и усовершенствования, по которым впоследствии стали готовить врачей и на кафедрах, организованных в других городах бывшего СССР.

С 1972 г. на кафедре при активном участии проф. А.М. Потемкиной была начата подготовка детских аллергологов, которая с 1986 по 1998 г. осуществлялась в рамках самостоятельной кафедры детской аллергологии. С 1979 по 1994 г. кафедру возглавляла заслуженный врач РТ проф. Р.Х. Бурнашева. В это время сотрудники кафедры, наряду с учебной деятельностью, совместно с КНИИЭМ активно разрабатывали и внедряли в практику новые диагностические и лечебные грибковые и бактериальные аллергены. С 1994 г. кафедрой заведует проф. Р.С. Фассахов.

За 30-летний период сотрудники кафедры было проведено 190 циклов специализации и усовершенствования, на которых подготовлено более 4000 врачей. Обширна география выездных циклов — Таллинн и Бухара, Пермь и Анапа, Кишинев и Махачкала, Уфа и Фергана, Сочи, города Поволжья. Только в РТ организовано более 15 циклов по актуальным проблемам аллергологии. Активное участие сотрудники кафедры принимали и в организации аллергологической службы в РТ. Сегодня аллергологические кабинеты функционируют в Казани, Набережных Челнах, Нижнекамске, Зеленодольске, Елабуге, Чистополе, с 1999 г. — в Бугульме, а в ближайшее время предполагается их открытие в Альметьевске и Лениногорске.

Сотрудниками кафедры и соискателями защищены 19 кандидатских и 3 докторские диссертации (Р.Х. Бурнашева, А.М. Потемкина, Р.С. Фассахов), опубликовано 9 монографий, более 300 научных статей. Только за последние 5 лет о результатах научных исследований докладывали на международных конгрессах во Франции, Германии, Испании, Швеции. Воспитанники кафедры возглавляют смежную кафедру в КГМУ (зав. — проф. В.Н. Цибулькина), КНИИЭМ (зав. — канд. мед. наук Ф.З. Камалов).

* * *

В феврале 2000 г. за работу “Ирритативно-вегетативные синдромы при инсулинотерапии. Липодистрофии” АН РТ присудила премию имени А.Г. Тергулова члену-корреспонденту АН РТ, заслуженному деятелю науки, профессору **Всеволоду Васильевичу Талантову.**

22 января 2000 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 45 лет научно-исследовательской, врачебной, педагогической и общественной деятельности заслуженного врача РТ, доктора медицинских наук, профессора **Льва Александровича Козлова**.

* * *

6 апреля 2000 г. исполнилось 80 лет со дня рождения заслуженного врача РТ, видного организатора здравоохранения, участника Великой Отечественной войны **Фарида Хасбиуллиновича Фаткуллина**.

Редколлегия и редакционный совет "Казанского медицинского журнала" желают уважаемым Льву Александровичу и Фариду Хасбиуллиновичу здоровья и благополучия еще на долгие годы.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В "Казанский медицинский журнал" принимаются оригинальные материалы по всем разделам, которые ранее не были опубликованы или описаны в статьях, предложенных или принятых для публикации в другие печатные издания или электронные средства массовой информации.

На коммерческой основе в журнале помещаются рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

При направлении статей в редакцию автор должен точно соблюдать принятые правила оформления.

1. Рукопись сопровождается направлением учреждения, в котором выполнена работа, с визой руководителя.

2. Все материалы необходимо предоставлять в электронном варианте (на диске или по электронной почте в формате файла MS Word 95 с включением в документ необходимых графических иллюстраций и таблиц) и распечатанными в 2 экземплярах на одной стороне листа формата А4 (на лазерном или струйном принтере с разрешением не ниже 300 dpi). Электронный и печатные варианты должны быть полностью идентичными как по содержанию, так и по оформлению. Один из печатных экземпляров статьи подписывается всеми авторами работы.

3. При наборе и оформлении рукописи необходимо использовать стандартные кириллические шрифты True Type Fonts (TTF). Шрифт Arial с размером символов 12-14pt применяют для заголовков и подзаголовков, названий таблиц, когда указанные структурные элементы текста помещаются в отдельный абзац. Шрифт Times New Roman Сут с размером символов 12pt используют во всех остальных случаях. Не следует без особой необходимости применять начертания символов жирный, курсив и подчеркнутый, а также способы сложного форматирования текста. Интервал между строками должен составлять 24pt (двойной интервал), ширина левого, верхнего и нижнего полей — 2,5 см и правого поля — 1,5 см. Страницы

(за исключением титульной) нумеруются в правом нижнем углу.

4. Объем оригинальных клинических статей не должен превышать 8—10 страниц, иных статей — до 5 страниц, рецензий — до 4, обзоров литературы и лекций — до 15, сообщений, писем в редакцию — до 3.

5. Во входных данных статьи на титульной странице указываются: а) название статьи; б) инициалы и фамилии авторов; в) учреждение, в котором работают авторы, инициалы и фамилия руководителя (института, кафедры, клиники или лаборатории); г) город, страна (для иностранных авторов); д) полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты одного из авторов, с которым редакция будет вести переписку.

6. На следующей странице приводится реферат размером не более 200 слов. В реферате должны быть изложены цель исследования, основные процедуры (отбор объектов изучения или опытных животных, методы наблюдения или аналитические методы), основные результаты (по возможности, конкретные данные и их статистическая значимость) и основные выводы. В нем должны быть выделены новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

7. Изложение должно быть максимально простым и ясным, без длинных исторических введений, неологизмов и научного жаргона. Необходимо максимальная последовательность подачи материала с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации. При изложении результатов исследований рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение и выводы.

8. Во введении сформулируйте цель статьи и обоснуйте необходимость проведения исследования или наблюдения. Упомяните только о работах, непосредственно относящихся к теме, и не включайте данные или выводы, которые будут изложены в этой статье.

9. При описании материалов и методах исследования подробно изложите, каким образом отбирались больные или подопытные животные для наблюдений и экспериментов (в том числе и в контрольные группы). Укажите их возраст, пол и другие важные характеристики. Опишите методы, аппаратуру (в скобках ее производителя и его адрес: страну или город) и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Приведите ссылки на общепринятые методы, включая статистические; дайте ссылки и краткое описание уже опубликованных, но еще недостаточно известных методов; опишите новые и существенно модифицированные методы, обоснуйте их использование и оцените их ограничения. Точно укажите все использованные лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное название, дозы и пути введения.

10. Представляйте свои результаты в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения.

11. Графические иллюстрации, включенные в документ, должны быть черно-белыми (не более 16 градаций серой шкалы). Для растровых изображений необходимо использовать разрешение от 300 до 600 точек на дюйм. Диаграммы и другая векторная графика готовятся встроенными средствами MS Word. Все буквы, цифры и символы должны быть четкими и иметь достаточные размеры. Микрофотографии и электрофизиологические кривые обязательно снабжаются метками внутреннего масштаба. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации нумеруются последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Каждая иллюстрация и подпись к ней размещаются на отдельной странице. Названия и детальные объяснения следует поместить в подписях к рисункам, а не на самих рисунках. В подписях к микрофотографиям укажите степень увеличения и способ окраски.

12. Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц используйте стандартные средства MS Word. Набирайте каж-

дую таблицу через 2 интервала на отдельной странице. Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. В сносках объясните все нестандартные сокращения, использованные в каждой таблице. Укажите, какие статистические меры использовались для представления вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Используйте графики в качестве альтернативы таблицам с большим числом данных.

13. Математические формулы должны быть созданы стандартными средствами MS Word, тщательно выверены и размещены в тексте.

14. Единицы измерения следует приводить в метрической системе СИ, температуру указывать в градусах Цельсия, а артериальное давление — в миллиметрах ртутного столба.

15. Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).

16. В обсуждении результатов выделите новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Обсудите возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами.

17. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1-84. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. В списке к оригинальной статье не следует указывать более 15—18 источников литературы, а в обзоре литературы — более 50.

Редакция оставляет за собой право редактирования присланных статей.

Статьи направляются по адресу: 420066, Казань, ул. Декабристов, 2, редакция "Казанского медицинского журнала", а/я 53.

Зиганшина Л.Е., Галиуллин Н.И., Сафиуллин Р.С., Газизова Н.Т., Зиганшин А.У. Формулярная система лекарственного обеспечения и ее становление в Республике Татарстан.....

81

Организация здравоохранения

Тухбатуллина Р.Г., Сафиуллин Р.С. Пути повышения эффективности деятельности аптек учреждений.....

86

Муслимова Н.Н., Латыпова Г.Р. Оптимальная структура фармацевтического рынка в условиях приватизации аптечных учреждений.....

87

Хусайнова Г.И., Шакирова Д.Х. Маркетинговые исследования в области лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом.....

89

Сафиуллин Р.С., Нухнова Т.И., Яркаяева Ф.Ф. Актуальность проблемы льготного лекарственного обеспечения в Республике Татарстан.....

92

Ахметзянов И.М. Ценообразование на медицинскую продукцию в условиях неденежных форм расчетов.....

95

Теоретическая и клиническая медицина

Никитин Е.Н., Корепанов А.М., Еременко Л.Л., Шараев П.Н., Назаров А.М. Характер изменений метаболизма коллагена при железодефицитной анемии.....

101

Мустафин И.Г., Фазылов В.Х., Барышников А.Ю. Фенотип лимфоцитов периферической крови при ангине.....

103

Зиганшина Л.Е., Пикуза О.И., Максумова Д.Р., Королева О.И. Фармако-эпидемиологический анализ подходов к назначению антибактериальных препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей.....

108

Мустафин Р.И., Васильева Е.А. Получение и исследование поликомплексных матричных систем, содержащих ибупрофен.....

110

Камалов И.И., Матвеева Т.В., Аппакова А.З., Камалова Л.И. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в распознавании рассеянного склероза.....

114

Бакиров Р.С., Хасанов З.Н. Значение метода ультразвуковой диагностики в системе диагностических и консультативно-диагностических центров.....

117

Фаррахов А.З., Юсупова А.Ф., Валиуллина Н.М. Гепатобилисцинтиграфия в диагностике желчеистечения в раннем послеоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью.....

119

Назипов А.А., Суринов А.М. Интенсивная терапия и анестезия при разлитых флегмонах шеи и челюстно-лицевой области, осложненных дыхательными расстройствами и медиастинитом.....

121

Тимербулатов В.М., Мехдиев Д.И., Загидуллин Ш.З., Верзакова И.В., Э.А. Михеева, Ковальская С.Ф., Магафуров Р.Ф. Опыт лечения дивертикулярной болезни толстой кишки.....

125

Козлов Л.А., Хайрутдинова С.Г., Нигматуллина Н.А., Шарафутдинова Л.И. Классификация перфораций матки и врачебная тактика при них.....

129

Ziganshina L.E., Galiullin N.I., Safiullin R.S., Gazizova N.T., Ziganshin A.U. Formular system of medicinal provision and its formation in Tatarstan Republic.....

Organization of Health Protection

Tukhbatullina R.G., Safiullin R.S. Ways of increasing the efficiency of pharmaceutical institutions activities.....

Muslimova N.N., Latypova G.R. Optimum pharmaceutical market structure while privatizing the pharmaceutical institutions.....

Khusainova G.I., Shakirova D.Kh. Marketing studies in medications supply of patients with diabetes mellitus.....

Safiullin R.S., Nuzhnova T.I., Yarkaeva F.F. Urgency of the problem of preferential medicinal provision in Tatarstan Republic.....

Akhmetzyanov I.M. Price formation on medical products in conditions of nonmonetary forms of accounts.....

Theoretical and Clinical Medicine

Nikitin E.N., Korepanov A.M., Eremenko L.L., Sharaev P.N., Nazarov A.M. Collagen metabolism change in iron-deficiency anemia.....

Mustafin I.G., Fazylov V.Kh., Baryshnikov A.Yu. Phenotype of peripheral blood lymphocytes in angina.....

Ziganshina L.E., Pikuza O.I., Maksumova D.R., Koroleva O.I. Pharmacologic and epidemiologic analysis of approaches to the prescription of antibacterial drugs in management of acute respiratory viral infections in children.....

Mustafin R.I., Vasilyeva E.A. Production and study of polycomplex matrix ibuprophen containing systems.....

Kamalov I.I., Matveeva T.V., Appakova A.Z., Kamalova L.I. X-ray computer tomography and magnetic-resonance tomography in diagnosing of multiple sclerosis.....

Bakirov R.S., Khasanov Z.N. Importance of the ultrasonography in the diagnostic and consultation centers.....

Farrakhov A.Z., Yusupova A.F., Valiullina N.M. Hepatobiliscintigraphy in the diagnosis of bile secretion in early postoperative period in patients with cholelithiasis.....

Nazipov A.A., Surinov M.A. Intensive therapy and anesthesia in diffuse neck and facial phlegmons complicated by respiratory distress and mediastinitis.....

Timerbulatov V.M., Mekhdiev D.I., Zagidullin Sh.Z., Verzakova I.V., Mikheeva E.A., Kovalskaya S.F., Magafurov R.F. Experience in the treatment of the large bowel diverticulum.....

Kozlov L.A., Khairutdinova S.G., Nigmatullina N.A., Sharafutdinova L.I. On the classification of uterus perforation and its management.....

Арон И.С. Психологические аспекты формирования личности детей, страдающих хроническим соматическим заболеванием.....	133	Aron I.S. Social and psychologic aspects of forming the personality of a children with chronic somatic disease.....	133
Лушников Е.В., Коваленко Н.А., Астахов В.Г. Применение стержневых аппаратов внешней фиксации при лечении переломов бедренной кости.....	136	Lushnikov E.V., Kovalenko N.A., Astakhov V.G. Use of the rod apparatus for external fixation in the treatment of femoral fractures.....	136
Галиуллина Л.А., Хафизьянова Р.Х., Мордовцев В.Н. Обоснование применения ксимедона в комплексной терапии больных псориазом....	138	Galiullina L.A., Khafizyanova R.Kh., Mordovtsev V.N. Validity of the use of ximedone in combined therapy of patients with psoriasis.....	138

Обзоры

Насыбуллина Н.М. Современные достижения в области разработки нейротропных средств.....	140	Nasybullina N.M. Current achievements in the development of neurotropic agents.....	140
Егошина Ю.А., Самарцева А.А., Поцелуева Л.А., Валиев Р.Ш., Галиуллина Т.Н. Технология, изучение и применение противотуберкулезных лекарственных препаратов изониазида, пирозинамида, рифампицина и этамбутола.....	142	Egoshina Yu.A., Samartseva A.A., Pozelueva L.A., Valiev R.Sh., Galiullina T.N. Technology, study and use of antituberculous drugs — isoniazid, pyrazinamide, rifampycin and ethambutol.....	142
Егорова С.Н. Методы моделирования <i>in vitro</i> чрескожного всасывания лекарственных средств из лекарственных форм местного действия.....	144	Egorova S.N. Simulation methods <i>in vitro</i> cutaneous absorption of drugs from of medicinal forms for local action.....	144

Краткие сообщения

Short Communications

Овчинникова А.Г., Елсеев В.В., Крылова И.Б. Влияние аденозина на течение экспериментального отека легких.....	148	Ovchinnikova A.G., Eliseev V.V., Krylova I.B. Effect of adenosin on the course of experimental pulmonary edema.....	148
Зиганшин А.У., Гараев Р.С., Катамай Г.А., Зайцев А.П., Зайцева И.П., Визель А.О. Влияние эфорана на сократительную активность миометрии.....	149	Ziganshin A.U., Garaev R.S., Katamai G.A., Zaitsev A.P., Zaitseva I.P., Vizel A.O. Effect of ephoran on the myometrium contractile activity...	149
Сидулла С.А., Деметьева Н.Н. Исследование местнораздражающего действия суппозиторий с габутамином.....	149	Sidullina S.A., Demytyeva N.N. Study of local irritative stimulating effect of suppositories with gabutamin.....	149
Ремнев А.Г., Назаренко Н.В., Шумахер Г.И. Феномен ускорения проведения возбуждения по ЦНС у больных клещевым энцефалитом, выявленный методом магнитной стимуляции.....	150	Remnev A.G., Nazarenko N.V., Shumakher G.I. Acceleration phenomenon of excitation conduction in central nervous system stimulation in patients with tick-borne encephalitis revealed by magnet stimulation.....	150

Гигиена

Hygiene

Жиляев Н.С., Новиков Ю.В., Истомина А.В., Артамонов С.В. Гигиеническая характеристика и рационализация пищевого статуса железнодорожных рабочих.....	151	Zhilyaev N.S., Novikov Yu.V., Istomina A.V., Artamonov S.V. Hygienic characteristic and rationalization of alimentary status of railway workers.....	151
--	-----	--	-----

Юбилейная дата

Anniversaries and Dates

Амиров Н.Х., Зиганшин А.У., Поцелуева Л.А. 25 лет фармакологическому факультету.....	155	Amirov N.Kh., Ziganshin A.U., Potselueva L.A. On the 25th Anniversary of the Pharmacologic Department.....	155
--	-----	--	-----

Хроника

Chronicle

Первой кафедре аллергологии и аалергологической службе РТ — 30 лет.....	158	The First Department of Allergology and Allergologic Service of Tatarstan Republic — 30 years.....	158
---	-----	--	-----

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА НА
"Казанский медицинский журнал"
Уважаемые читатели!



Журнал ставит своей задачей удовлетворение запросов врачей — специалистов широкого профиля, научных работников и студентов. В журнале печатаются актуальные статьи по терапии, хирургии, акушерству и гинекологии, педиатрии, рентгенологии и радиологии, а также представляющие общеврачебный интерес работы по невропатологии, оториноларингологии, офтальмологии, стоматологии, урологии, дерматовенерологии и другим дисциплинам. Освещаются вопросы гигиены, социальной гигиены и организации здравоохранения, истории медицины. Помещаются обзоры и лекции на актуальные темы, информация о съездах и конференциях, новых лечебных методах и препаратах, новых книгах.

С журналом сотрудничают крупнейшие ученые России. С 1996 г. "Казанский медицинский журнал" представлен в международной электронной информационной сети *INTERNET*.

Со II полугодия 2000 г. подписная цена на "Казанский медицинский журнал" — 15 рублей за номер, без почтовых расходов на пересылку журнала.

Журнал выходит 6 раз в год.

Индекс журнала — 73205.