

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
Н. А. ЯИЦКИЙ

Том XVII · № 1 · 2010

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2010

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
Н. А. Яицкий – акад. РАМН
Зам. главного редактора –
Е. В. Соколовский – д. м. н., проф.
Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – д. м. н., проф.
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН
М. М. Илькович – д. м. н., проф.
А. И. Крýлова – к. м. н., доцент
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.
Ю. С. Полушин – д. м. н., проф.
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
С. А. Симбирцев – д. м. н., проф.
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.
В. В. Тец – д. м. н., проф.
В. В. Томсон – д. м. н., проф.
А. А. Тотолян – д. м. н., проф.
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.
Е. В. Шляхто – чл.-корр. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
С. Х. Аль-Шукри – проф. (Санкт-Петербург)
Ю. С. Астахов – проф. (Санкт-Петербург)
В. Л. Быков – проф. (Санкт-Петербург)
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
А. М. Дыгай – проф. (Томск)
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Т. Луценко – проф. (Благовещенск)
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Р. Сагин – акад. РАМН (Москва)
В. М. Седов – проф. (Санкт-Петербург)
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
М. М. Соловьев – проф. (Санкт-Петербург)
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)
Г. Г. Лежава – проф. (Тбилиси)
Jan M. van Ree (Нидерланды)
F. De Rosa (Италия)
George E. Woody (США)
James A. Hoxie (США)
Ian Frank (США)
A. Zander (Германия)

Редактор *Л. А. Алексина*
Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 15.02.10. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 405/2010. Заказ .
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

О. Д. Волчек, Л. А. Алексина

СЛОВО И ПРАКТИКА ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ. ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЭКОЛОГИИ 5

М. В. Пчелинцев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИЛЬНЫХ
ОПИОИДОВ В РОССИИ И ДРУГИХ СТРАНАХ МИРА. МЕСТО РОССИИ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
СРЕДИ СТРАН МИРА 13

Организация здравоохранения

Н. Г. Петрова, М. М. Мартиросян, И. В. Додонова

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА ПРИ РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ
СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РФ 24

М. Д. Дидур, А. В. Старков, Ю. В. Цветков, И. В. Лыков, В. В. Юсупов, К. Н. Гончаров

ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ГОТОВНОСТИ СТУДЕНТОВ,
ПРИЗЫВАЕМЫХ НА ВОЕННУЮ СЛУЖБУ 28

Оригинальные работы

И. В. Гайворонский, С. В. Виноградов, Н. Ю. Бессонов, А. В. Мишакова

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК ПРОМЕЖНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ЖЕНЩИН 32

П. В. Гаврилов, В. Е. Савелло, Н. Ю. Скибарь, М. В. Павлова, М. Н. Кондакова

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ 35

Е. А. Авраменко, А. А. Егорова, С. Г. Петунов, Р. В. Чеминава

ВЛИЯНИЕ АМИКАЦИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ
В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ 38

С. А. Волкова, А. А. Скоромец

НЕЙРОДИНАМИКА ЗРИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕРЕДНИХ ОТДЕЛАХ МОЗГА
ПРИ ПРАВСТОРОННЕЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ 41

А. Р. Волкова, Е. И. Красильникова, О. А. Беркович, С. В. Дора, В. И. Иванов, И. Д. Есипович, Д. А. Зверев

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 45

В. В. Дискаленко, С. А. Карпищенко, О. И. Даниленко, Л. М. Курмашова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ В ЛЕЧЕНИИ СОМАТИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО 49

Е. Г. Рожкова, Е. А. Кожухова, Т. В. Беляева, Г. Ю. Кнорринг

ВЛИЯНИЕ ВОБЭНЗИМА НА ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ФНО α И ИЛ6 В ДИНАМИКЕ
СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ШИГЕЛЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ 52

О. С. Панкратова, А. Б. Чухловин, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСОВ ГРУППЫ ГЕРПЕСА И РИСК ТИПИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 56

С. А. Карпищенко, М. А. Рябова, Н. А. Шумилова, Е. В. Павлова, И. А. Кравцова, С. И. Польшкина, О. Г. Кузнецова	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КРИОГЕЛЯ В КАЧЕСТВЕ МАТЕРИАЛА ДЛЯ ОСТАНОВКИ НОСОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ	60

А. Б. Чухловин	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ	62

Краткие сообщения

В. Н. Трезубов, Е. А. Федотова	
РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ ПОЛНОЙ ПОТЕРИ ЗУБОВ	69

© О. Д. Волчек, Л. А. Алексина, 2009 г.
УДК 613.861+616.89

О. Д. Волчек, Л. А. Алексина

СЛОВО И ПРАКТИКА ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ. ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЭКОЛОГИИ

Санкт-Петербургский институт гуманитарного образования; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ПРАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИЛЫ СЛОВА

Еще древние знали силу изреченного слова. Сократ говорил: «... Ибо все хорошее и плохое порождается в теле и во всем человеке душою, именно из нее истекает, точно также, как в глазах все истекает из головы. Поэтому и надо, прежде всего и преимущественно лечить душу. Лечить же душу... должно соответствующими заклинаниями, последние же представляют не что иное как верные речи: от этих речей в душе укореняется рассудительность, а ее присутствие облегчает внедрение здоровья и в области головы и в области всего тела» [14, с. 13].

Древние мистики знали, как надо использовать голос при произнесении мантр, песнопений, молитв, утверждений, песен радости. Оттуда к нам идут так называемые святые, мистические слова. Например, ОУМ – символ Всего, начиная с вечности, или АУМ. У Георгия Гулиа говорится о старинной песни – «Песни ранения», которая утешала боль при операции воинов. Она заглушает боль, лечит раны и укрепляет сердце. Существуют индийские молитвы – мантры. Они индивидуальны. Считается, что постоянное повторение «мантры» способствует обретению душевной гармонии и обостряет работу сознания. Молитвы формулируют наши желания и изменения, которые мы хотим вызвать в себе и других. Их произносят наедине и в группе, что подчас эффективнее, с определенным ритмом и представлением желаемого. Действие молитвы зависит от времени действия, места и позы, от манеры произнесения соответствующих слов [11, 19, 22].

Многие древние религии использовали и используют в своей практике так называемое календарное чтение канонических текстов. Это гармонизирует человека с природой, физикой Солнечной системы, физикой Космоса. Так, по мнению И. А. Воронова [9], дни самых сильных деформаций нашего биополя древние наблюдатели отследили и назвали церковными «праздниками». В них не работают, а при помощи «звукорезонансных рядов» – молитв – и цепочек мыслеобразов – «икон» – адаптируются к окружающему миру.

Слова нередко имеют тот же эффект, что и медикаменты, только куда более быстрый и сильный. Есть стрессовые слова, для разных людей в разном возрасте они разные. Для организма слова являются тем, что они субъек-

тивно значат для данного человека. Имеется метод «магических слов». Он основан на целенаправленном использовании работы мозга и непосредственном обращении к нашей нервной системе [6].

Нахождение магических слов может помочь справиться с болью, физическим недугом, болезнью, решить личные проблемы, побороть вредные привычки. Каждое слово подключено к телесным реакциям, и потому есть власть слов, их влияние на мозг, на тело. Именно это и лежит в основе популярного сегодня метода НЛП – нейролингвистического программирования. Основатели НЛП – Ричард Бендлер и Джон Гриндер, психотерапевт и лингвист, – обнаружили, что эффективность работы ведущих психотерапевтов определяется их верой в успех и умением найти «ключ», верное обращение к мозгу своего пациента с учетом его состояния, его особенностей. НЛП позитивно влияет на внутренние процессы, трансформируя нейронные связи в мозге. Главное – найти магические слова, которые обеспечат хороший мышечный тонус, творческий подход, помогут пересмотреть, изменить отношение к стрессовым ситуациям. Такими магическими словами могут стать слова «Я», что повысит самооценку, *собственное имя* человека [4]. Все методики НЛП предполагают доступ к переживаниям человека и изменение их последовательности и силы. Например, за счет использования сдвигов глагольных времен. В частности, говоря о проблеме в прошедшем времени, мы ее сдвигаем в прошлое. НЛП помогает создать причинно-следственные связи, а отсюда – желаемое поведение [2].

Владимир Маканин в своей повести «Предтеча» описывает подлинные случаи исцеления рака экстрасенсом, носящим в повести имя Сергей Степанович. Это истории исцеления, произошедшего в первую очередь за счет живого звучащего слова. Целительный талант у Сергея Степановича обнаружился после травмы головы, одним из последствий которой стали возникающие время от времени периоды необычайной говорливости. Именно в эти периоды и были сильные эффекты воздействия предтечи на других. Он лечил приговоренных к смерти – последняя стадия рака желудка – комплексно: диета, кальций, настои трав, смена образа жизни. Однако его личное воздействие было ключевым моментом. До двух недель целитель находился один на один неотлучно со своим подопечным. Лечение проходило по следующей схеме. Голод, продолжавшийся неделю, когда пациент получал лишь кальций в определенной форме и питье. Одновременно к физическому стрессу от голода добавлялся психический стресс, а именно: Сергей Степанович всю первую неделю нещадно, самыми последними словами ругал своего больного. Затем, когда воля больного была сломлена и организм после голода вступал в новую фазу всплеска жизненных сил, «отрицательное» говорение сменялось положительным: «Ты сможешь, у тебя получится, болезнь уйдет» и т. п. Наступало время настоев трав и постепенного выхода из голода. Все эти дни, недели круглые сутки напролет целитель *неотрывно говорил* и втирал свою энергию больному через руки. Фактически вначале про-

исходила подготовка больного к максимальному психическому и физическому воздействию, а потом формирование у него мощной и длительной *установки* на выздоровление, на долгую жизнь и смену образа жизни, вплоть до переезда в другой город.

Немаловажно и то, что предтеча, по выражению В. Маканина, был ночным гением. Эффект от ночного внушения – наиболее сильный [15].

Удивительными способностями к гипнозу и самовнушению обладал Григорий Распутин. Он легко гипнотизировал цесаревича по телефону, успешно применял и самовнушение. Когда Распутина ранила в живот Феония Гусева, все считали его положение безнадежным. Но очевидцы рассказывали, что он лежал и упорно твердил много часов, повторяя: «Выживу, выживу, выживу...». И выжил (Медицинская газета. 1989. 2 июля).

Малоизвестным фактом является помощь гипнотизера С. В. Рахманинову. После провала в 1897 г. первой симфонии Рахманинов был надломлен, его вера в себя рухнула. Это была серьезная душевная травма, и композитор решил бросить сочинение музыки. «Меня парализовала апатия. Я ничего не делал и не находил ни в чем удовольствия... Я не жил – я вел растительный образ жизни, лодырничал и ни на что не надеялся» [20, с. 81]. Так с небольшими исключениями прошло два года. Когда друзья Рахманинова обратились к доктору Далю за помощью, тот спросил, что именно они хотели, чтобы Рахманинов сочинил, и получили ответ: концерт для фортепьяно. Именно его композитор обещал в Лондоне и в отчаянии отложил. С января по апрель 1900 г. Рахманинов ежедневно встречался с доктором. «В результате, лежа в полудреме в кресле доктора Даля, я изо дня в день слышал повторяющуюся гипнотическую формулу: «Вы начнете писать концерт. Вы будете работать с полной легкостью. Концерт получится прекрасный!». Всегда одно и то же, без пауз. И лечение помогло. Уже в начале лета С. Рахманинов снова начал сочинять. А к осени уже были новые сочинения [20, с. 90–91].

Другим ярким примером использования слов для оздоровления, смены привычного мышления и отношения к жизни, возвращения к полноценной жизни буквально с того света является биография олимпийского чемпиона Юрия Власова. Конечно, это выдающаяся личность, с огромным потенциалом воли от природы, что тоже немаловажно. Девизом его молодости были слова Г. Державина: «Сила в том, чтоб дух пылал» [8].

После ухода из спорта, резкого сбрасывания веса, смелых больших тренировочных нагрузок малыми и нерегулярными у бывшего чемпиона мира появился букет болезней. Аритмия, хронический грипп, головные боли, сильнейшие боли в позвоночнике, воспаление желчного пузыря, изношенность нервной системы – плата за десять лет жизни в большом спорте без отдыха. Постепенно пришло понимание, что во многом сам расстраивал «деятельность организма всем хламом переживаний ненужных чувств» [8, с. 30]. Осознав это, Юрий Власов начинает искать опору в твердой воле. Однако болезни не прекра-

щались, они множились и отягощались. Появилась сенная лихорадка, из-за болей в позвоночнике временами он совсем не мог ходить. Так продолжалось пять лет. К старым болезням добавились постоянная повышенная температура, потеря зубов, глазные боли, изматывающие ночные лихорадки с потерей веса за ночь на три, четыре килограмма, бесконечная бессонница. Почти каждый день родным спортсмена приходилось вызывать скорую помощь, фактически он умирал. И вот тогда возникает мысль, что *ни в коем случае нельзя жалеть себя*. «Всякая жалоба, пусть даже себе, предательство себя, ибо трухлявит волю, умножает энергию болезни, укрепляет зависимость от всех болезней» [8, с. 37]. Знакомство с описаниями жизни таких замечательных личностей, как Аввакум, Бехтерев, Пастер, помогает спортсмену, а теперь – писателю увидеть, что стойкость человека заключается в убежденности, в умении блокировать скверные мысли. Надо изменить главное – отношение к жизни, взгляд на беды, несчастья и т. д., надо научиться сделать жизнь привлекательной. С этого момента Ю. Власов начинает мечтать о солнце, реке и лесе, представлять себя здоровым, повторять себе: «Я все верну, все!». И с этого времени он начинает медленно-медленно поправляться.

Словами веры, воодушевления он помогал все себе преодолевать. Шел и бормотал *доказательные* слова, беседовал с собой горячо и делался все нечувствительнее к невзгодам. «Я горел мечтой и верой. Я был в будущем, вставал чуть свет, независимо от того, когда заснул. Шел в парк по любой погоде. Шагал и твердил заклинания» [8, с. 42].

Власов приучил себя говорить страстно, горячо, без малейшего движения губ, чтобы люди не обращали внимания на него. Самовнушением он лечил состояние кровеносных сосудов; стирал и, наоборот, возвращал определенные черты характера; постоянно контролировал настроение.

Свои слова-заклинания читал каждое утро и ярко, образно при этом представлял то, что говорил. Главное – верить, быть господином своих мыслей и не разочаровываться при срывах. И когда пришла новая беда – диабет, он с ней смог справиться. Лечение по Власову проходило с помощью таких утверждений, заклинаний: «Я здоров, все неизбежно придет в порядок, все свои временны. Мой организм подчиняется моим законам – я их ему назначаю. Высший судья над всем – моя воля! Ничего нельзя терять в унынии – все сбудется. Никогда не сомневайся в своих возможностях – все можно!» [8, с. 42].

Злу нельзя уступать. Везде и всюду ему надо противопоставлять энергию поведения и великую жизненную стойкость.

Юрий Власов вернулся к постоянным тренировкам, к постоянной ходьбе на время, к активному писательскому труду. В перерывах между упражнениями читал формулы воли. «На любое дело иду с отвагой! Никогда не сомневайся в себе и своих возможностях». Кислородные коктейли помогли ему вылечить старый гепатит, и весь организм стал оздоравливаться.

Он научился внушением выправлять сосуды кровеносной системы и ощущать их в любом месте тела. Непременным условием всех его тренировок воли, заклинаний были *искренность* и *последовательность*.

Основой искусства жить, которым овладел Ю. Власов, стала освобожденность от любых форм страха. Ведь те же агрессивность и озабоченность во многом порождены страхом. «*Ничего не бояться*» – самая общая формула для размагничивания организма от старых стереотипов.

Атлет использовал такие типы формул воли:

- 1) отрицания страха;
- 2) утверждения и вера в своей правоте;
- 3) утверждения веры в любви к жизни;
- 4) утверждения в презрении к себе за трусость;
- 5) утверждения радостного настроения.

Из своего опыта он вывел еще такие правила. Когда тебе плохо, необходимо всегда говорить о хорошем, но не наоборот. Или обращать все в шутку. Говорить формулы воли желательно 20–30 минут *каждый день*, в особое время, когда нет утомления и раздражения. Говорить время от времени вслух, ярко представляя образы своих формул. Периодически обновлять свои мысленные внушения.

На своем опыте Ю. Власов убедился, что воля, как и мускулы, тренируется и она лечит. Лечит долго, не быстро, но основательно. Он вернулся к активной жизни, он снова стал сильным.

Итак, Власов использовал веру, положительные утверждения, стараясь их представлять как можно ярче, и это ему помогло. Действительно, как выяснилось, надежда имеет нейроэндокринное влияние на организм. Как показано в книге Г. Портер, П. Норрис «Я выбираю жизнь» [18], вера оказывает биологические последствия. На этом построены современный способ визуализации представлений и метод внутреннего диалога, когда человек ведет себя как хозяин своего тела, своего организма.

Визуализация служит связью внешнего и внутреннего и обеспечивает формирование необходимой для выздоровления установки, исходя из идеального желаемого и сосредоточения на теле здесь и сейчас.

Благодаря этому методу Гарри Портер, будучи ребенком, справился со смертельной опухолью мозга, он полностью вылечился. Мальчик играл с психологом Патрицией Норрис по специально разработанному плану в игры сражения, где использовалось активное воображение, визуализация и образные представления всех боев. Сами сражения были построены в виде словесных диалогов. В них опухоль обозначалась чужеземным кораблем, опасным астероидом, а свои кровяные тельца, лейкоциты, иммунная система – армией, с космической флотилией, которые боролись с чужаками под руководством Гарри. Через некоторое время занятий такими играми мальчик научился управлять своей иммунной системой и диагностировать состояние организма. Так, говоря, что он в виде крошечного существа идет по закоулкам мозга, идет к опухоли и сражается с ней, дает залп, он все это представ-

лял необыкновенно ярко. В итоге он постепенно, после года занятий визуализацией и внутренним диалогом, овладел искусством ощущать то, что говорил. Он смог справиться с опухолью. Заметим, что параллельно использовались и медикаментозные средства. Операцию мальчику нельзя было делать. Не воспользуясь родители Гарри необычной возможностью лечения, он был бы обречен.

Бой с опухолью начался с того момента, когда Гарри осознал, что ему грозит близкая смерть и принял решение-установку: «Я выбираю жизнь. Все силы на борьбу с болезнью... Я обязательно выиграю этот бой» [18, с. 99].

Патрисия Норрис дает следующее определение описываемому методу лечения. Метод визуализации – это сознательно выбранные целенаправленные указания, даваемые организму. Образное представление – это спонтанный ответ бессознательного, придающий этим указаниям определенный вид и изменяющий их в соответствии с внутренней необходимостью [18, с. 104]. Метод визуализации особенно эффективен при наличии некоторых познаний по анатомии и медицине, что позволяет вести более четкую локализацию мысленных усилий и представлений. В книге «Я выбираю жизнь» приводится ряд подобных успешных случаев. Один из них – история о пятилетнем мальчике, который сам справился в течение трех недель со своими бородавками, после того как внимательно слушал чтение статьи о Гарри Портере. Когда мать спросила, а где же твои бородавки, он ответил: «Я их *сдумал*» [18, с. 109]. Другой случай – о девочке четырех с половиной лет, имевшей ангиому за глазом. Глазу грозило неминуемое удаление, но произошла счастливая встреча со знатоком возможностей визуализации и девочка под его руководством спасла свой глаз.

Каждый случай лечения визуализацией должен начинаться с предоставления организму плана в виде словесно выраженных мыслей, а затем его последовательного выполнения. Успешная работа психолога с детьми всякий раз начиналась с объяснения существа дела понятным ребенку языком, т. е. начиналось со слов, а потом к ним подключались представления [8, с. 110].

Новейшие компьютерные психотехнологии также построены на использовании влияния слова на человека. Современная техника позволяет совместить достоинства и потенции известных способов диагностики и воздействия. Она дает возможность провести идентификацию, установить авторство письменного или устного сообщения. Для этого выделяются инвариантные признаки текста и инвариантные структуры, пространственно-временные особенности замысла произведения, грамматические, коммуникационные, психологические показатели. Как выяснилось, показатели психологического уровня при анализе текстов являются наиболее стабильными идентификаторами, независимыми от объема текста и времени его создания [3].

Разработано устройство Альтер Эго для диагностики персональных проблем и тестирования на любом языке. В результате работы с ним выявлена устойчивая корреляционная связь производящей единицы языка с фоно-

семантическими частотными интегративными характеристиками базовых структур сознания по их самоидентификации – названию, а также с иммунной, нервной и другими жизненно важными секреторными системами [24].

В Институте компьютерных психотехнологий в Москве с 1973 г. идет изучение возможностей направленного влияния на человека на подсознательном уровне. Получены авторские свидетельства на метод компьютерной психокоррекции. Суть лечения состоит в следующем. Вначале с помощью метода ассоциаций проводится компьютерная психодиагностика по электроэнцефалограмме. Компьютер «обманывает» сознание, разные формы психической защиты. Пациента тестируют на основе компьютерного психосемантического анализа, идущего в неосознаваемом режиме. Ему предъявляют на экране монитора тестирующие слова с такой частотой, при которой мелькающая информация воспринимается мозгом человека, но не может быть им самой оценена на сознательном уровне. В результате компьютерной обработки реакций мозга на предъявляемые слова выявляются наиболее значимые для данного человека темы – семья, школа, друзья, алкоголь, любовь и пр. – и его особенности, нуждающиеся в психотерапии. После глубокого и всестороннего анализа полученной информации психолог составляет так называемую словесную фабулу, призванную создать новую установку. Она записывается на аудиокассету в специальном режиме подобно шуму. Пациент ее слушает несколько раз в день, воспринимает заложенную информацию как свои собственные мысли и побуждения. Итог – постепенные изменения личности. Происходит полная психическая и физическая реабилитация. Лечение и психокоррекция осуществляются введением корректирующей информации неосознаваемым путем. Практика показала, что овладение медитацией, аутоотренингом далеко не всегда помогает решить проблему внутренней гармонии. Хотя состояние может улучшиться, регуляция поведения, эффективность деятельности могут быть недостаточны. Для глубинной коррекции надо знать, что происходит во внутреннем «Я», его конфликты. Необходима психотерапия, ее и обеспечивают, но в короткие сроки, новейшие психотехнологии.

Эффект лечения значительно повышается и длителен при сочетании корректирующей информации с воздействием специальных сенсорных сигналов (запаховых, зрительных, звуковых) на фоне приема некоторых лекарств. В итоге вырабатывается импринтинговая реакция, повышаются память и внимание, оптимизируется состояние [22].

Описанные приемы и методы лежат в основе аутогенной тренировки – АТ, которая находит все большее и большее применение у самых разных людей.

ВНУШЕНИЕ, САМОВНУШЕНИЕ, ВНУШАЕМОСТЬ И ГИПНОЗ

Слово «внушение» встречается на страницах Библии 12 раз как программирование неким лицом других в благонамеренных целях. Часто оно упоминается в связи с воспитательным процессом: «И сие внушай им, чтобы

были беспорочны» (1 Тим. 5, 7). Показано, что внушение может быть и злонамеренным. В Библии же описывается и прием индивидуальной суггестии, который используется в наше время: «Ибо так говорил мне Господь, держа на мне крепкую руку и внушая мне не ходить путем сего народа...» (Ис. 8, 11).

Известно, что многие вегетативные функции организма могут быть сознательно управляемы посредством специальной тренировки, самовнушения – АТ. Аутогенные тренировки – это школа самообладания путем сознательного самовнушения. Она базируется на поддержании определенного ритма дыхания и использовании необходимых представлений и чувственных образов. Главное – научиться избавляться от своих отрицательных установок, представлений и образов [11].

Стоит помнить, что, согласно В. М. Бехтереву, каждому человеку нужна своя формула внушения, самовнушения. Она произносится от своего имени, в утвердительной форме, в настоящем времени, с активным представлением того, о чем говорится [7, 17].

Мысленные словесные внушения также всегда необходимо строить в виде утверждений. Они должны быть предельно простыми и краткими. Мысленное произнесение слов осуществляется в медленном темпе в такт дыхательным движениям. При вдохе произносится одно слово, при выдохе – другое. Аутогенные тренировки, медитация, самопрограммирование личности и повседневная самоорганизация (планирование) имеют много общего с гипнозом и самогипнозом. Все они содержат приемы *манипулирования чувственными образами* [11, с. 102, 224, 228].

И. Смирнов со своими сотрудниками проверял эффективность разных текстов медитации, аутоотренинга, внушения. Выяснилось, что обычные тексты малопригодны из-за большого объема и ненужности грамматических конструкций. Напротив, краткие тексты – фабулы, с использованием коротких литературных фраз, сказок, фольклора, поэзии, богословской литературы – были гораздо действеннее. Самыми лучшими для внушения на неосознаваемом уровне оказались простые, короткие формулы, состоящие из двух-трех слов, но приводящие в действие архетипические семантические связи. Например, как у М. Булгакова – «Невидима и свободна» [22, с. 253]. Как показали эксперименты, возможна экстренная коррекция поведения и неосознаваемое формирование установки. При этом более эффективны фабулы с отрицательной эмоциональной модальностью. Фабулы с позитивным моделированием состояния и поведения требовали для заметных изменений в 3–5 раз больше времени. Кроме того, на некоторых субъектах они просто не действовали. Любой вариант индивидуализации как негативных, так и позитивных фабул (от включения развернутого индивидуально значимого сценария до использования просто *имени субъекта*) приводил к резкому возрастанию эффективности и негативных и позитивных фабул. Главное, чтобы фабула была на языке данной личности. Составление фабулы и кодирование – очень трудоемкий процесс. На одну минуту текста уходит примерно

полтора часа. Важно и каким голосом начитывается фабула, и как к человеку обращаются. Но также важно, чтобы потом и во сне, и в трансе, и в медитации, и тем более в бодрствующем состоянии, человек не осознавал акустического внушения [22, с. 306, 411].

Для получения желаемого эффекта по выработке многолетней установки совсем не обязательно обладание знаниями и способностями гипнозиста. Порой достаточно интуиции и любви. В своей во многом автобиографической книге «Обещание на рассвете» Ромен Гари рассказывает о предыстории своей яркой жизни, о детстве. Его мать мечтала, чтобы сын стал известным, знаменитым человеком – писателем, военным, политиком, неотразимым мужчиной. Утром, еще не окончательно проснувшись, мальчик слышал подобные мечты и уверения матери, он *обещал* ей быть таким. Он стал таким, несмотря на все преграды и превратности судьбы [10].

Методы неосознаваемого внушения, в том числе и акустической психокоррекции, полезны и для решения социальных задач, во время стихийных бедствий, при ликвидации массовой паники и т. п. В отличие от других методов, они намного гуманнее. Так, модулированную (специально обработанную) фонограмму можно встраивать в любую акустическую программу – радиопередачу, телефонный разговор, трансляцию музыки. Применение подобных техник открывает новые перспективы в медицине, педагогике, социальной практике [22, с. 314–317].

Механизм действия словесных внушений заключается в том, что существует филогенетически закрепившаяся охранительная роль внушаемости. Поэтому и самые волевые люди могут, снижая временно свои волевые процессы, подвергаться гипнозу и внушению. Так, применение гипноза помогало повысить выносливость и работоспособность парашютистов и космонавтов, воздействовать на их обменные процессы, снять отрицательное влияние невесомости. Пусковым моментом гипноза является филогенетически обусловленный рефлекс следования за лидером. В церкви, во время службы им является проповедник, на митинге – оратор и т. д. [11, с. 136, 146–147].

Итак, слово служит главным орудием речевой психотерапии. Оно является важным физиологическим фактором, оказывая раздражение на глубокие и скрытые физиологические процессы. Но всякое слово как раздражитель является безразличным для человека до тех пор, пока в коре его мозга не возникнет условно-рефлекторная связь между этим словом и тем или иным условным раздражителем первой сигнальной системы. Например, слово «боль» обретает определенный смысл лишь после сочетания с действительной болью. Тогда на слова «укол булавкой» или «очень больно», да еще сказанные с определенной интонацией, будет сильная физиологическая реакция. Установлено, что условным раздражителем второй сигнальной системы является, прежде всего, смысловое значение слова-раздражителя, а не его звуковой образ, т. е. семантика, содержание, а не сонорика – звучание [17, с. 17, 22].

Возможности внушения, внушаемость неразрывно связаны с состоянием человека. Поэтому психотерапевт-гипнолог стремится пациенту во сне внушить верное поведение, забывание навязчивости. В бодрствующем состоянии, напротив, внушается активное усиление патологической навязчивости. Больному дается инструкция сознательно усиливать все проявления навязчивости.

Для слабой коры, при низком тоне больших полушарий, благодаря малому сопротивлению, слово, приказ *делаются абсолютным, роковым образом* действующим раздражителем и в гипнозе, и затем, по возвращении субъекта в бодрое состояние.

Внушение может происходить как намеренно, так и ненамеренно. Оно может осуществляться иногда совершенно незаметно для человека, воспринимающего его. И в бодром состоянии нередко может быть совершенно невольное внушение при общении одного человека с другим. Это внушение редко действует сразу. Чаще оно медленно, но верно укрепляется. На этом и основано воспитание, воспитание на личном примере.

Внешне внушаемость происходит не на основе логики, а путем совершенно безотчетного подчинения воздействию. Человек не дает себе отчета в такой подчиняемости и продолжает считать свой образ действий результатом собственной инициативы. Большая или меньшая внушаемость присуща всем людям, она служит источником постоянных иллюзий. Предохранить себя от нее крайне трудно даже при всем возможном напряжении ума. Но чрезмерная внушаемость, незаконная, неодолимая – это уже аномальное явление. Оно – следствие относительной слабости критики, логического мышления на фоне сниженного тону коры головного мозга [17, с. 31–32].

Полная негипнабельность может быть у мыслительного типа, при высокой силе нервной системы и уравновешенности основных корковых процессов. И, наоборот, высокая гипнабельность характерна для художественного типа. Неслучайно при гипнозе происходит отключение левого полушария и функционирование правого полушария мозга [13, 17]. Полная негипнабельность – достаточно редкое явление. В свое время в Америке появилось новое направление *мужской* прозы и плеяда его молодых представителей, одним из них стал Эрнест Хемингуэй. Их наставницей была Гертруда Стайн. В молодости она училась у знаменитого психолога Уильяма Джеймса. Исследования гипнабельности студентов под его руководством выявили отсутствие гипнабельности у единственного человека – Гертруды Стайн [23].

Страх, трусость, боязливость находятся в определенной связи, по И. П. Павлову, с гипнотическим состоянием. Противоводействие внушению имеется при *высоком тоне* всей коры мозга, наличии жизненного опыта, твердых знаний, критическом отношении к содержанию словесного воздействия [17, с. 34, 35].

Джон Гриндер считал, что любая коммуникация – это гипноз, цель любого разговора. Когда мы что-то комментируем, то стараемся вызвать в своем партнере опреде-

ленное состояние, используя последовательности звуков, называемых «словами». По мнению Д. Гриндер и Р. Бэнделер, профессиональные коммуникаторы должны знать официальный гипноз, чтобы быть успешными. Большинство психотерапевтических техник опирается на гипнотические явления. Так, признанные мастера-психотерапевты Милтон Эриксон и Вирджиния Сатир были очень точны в использовании слов, интонации, громкости, паузах. Гипноз как терапевтический инструмент гораздо легче используется тогда, когда человек не знает, что он находится в трансе. В этом случае психотерапевт может общаться с подсознанием пациента гораздо свободнее [12]. Древние ученые, монахи, воины разработали уникальную педагогическую систему. На современном языке ее можно было бы назвать суггестопедией – теорией и практикой внушения в тренировочном процессе. Еще точнее – нейропрограммирующая суггестопедия методами психомоторных упражнений, эйдетического и звукорезонансного воздействий, моделирующих спектр психотропных скачкообразных изменений физических характеристик географических полей. Сходное имеется в старинных боевых искусствах Китая, в древнерусской книге Велеса, в работах А. Суворова «Полковое учреждение», «Наука побеждать». В частности, «Науку побеждать» требовалось читать *наизусть* дежурным штаб-офицерам перед строем *после каждого учения* в присутствии генералитета и повторять с разъяснениями ротным командирам, унтер-офицерам и капралам. Кроме того, воинам надо было твердо знать и ежедневно утром и вечером повторять вслух *наизусть* четыре молитвы. Александр Суворов говорил: «Сегодня молиться, завтра учиться, послезавтра – победа или смерть» [9, с. 70].

Реконструкция И. А. Вороновым «Науки побеждать» продемонстрировала ее высокую современную эффективность в регуляции поведения и мышления воинов. Кроме того, на основе древнекитайских и русских воинских трактатов им создана и апробирована система 72-х воинских искусств, а также более простая, оздоровительная система. Все системы имеют следующую структуру:

- 1) гимнастические упражнения;
- 2) мыслеобразы – визуализированные представления;
- 3) звукорезонансные ряды;
- 4) приуроченность к определенным календарным датам с учетом геокосмических условий.

Как было доказано в многочисленных экспериментах И. А. Воронова и его учеников, подобные системы намного сокращают время обучения, повышают качество подготовки, обеспечивают коррекцию здоровья, усиление защитных функций организма, высокую выживаемость и боеспособность войск в условиях военных действий. В итоге резко снижается время адаптации человека. Роль звукорезонансных рядов здесь неопределима.

Интересен прием психического воплощения, использовавшегося на Дальнем Востоке в известном боксерском восстании. Наставники-командиры заставляли новобранцев вначале читать *наизусть* особые заклинания, держа глаза закрытыми. Затем те ложились на землю рядами

и через короткое время вскакивали, выкрикивая имя и фамилию героев времен древних династий, в которых они воплощались. Девять дней в этом воплощении воины синхронно выполняли боевые упражнения как единый слаженный взвод. На десятый день подготовки они выходили из транса, возвращаясь к своему нормальному состоянию. После этого для повторения нужного героического состояния и боевого умения им достаточно было повторить заклинание один раз. Описанное явление И. А. Воронов называет ТРАНС-воплощением, или эмпатией. Знаменитый гипнотизер Райков внушал своим испытуемым, что они известные художники. После выхода из гипноза у них сохранялись повышенные технические навыки и свобода творческих действий [9, с. 93–94].

Отметим, что при обучении ТРИЗ – теории решения изобретательских задач – по Г. С. Альтшуллеру (2008), используется сходный прием – уподобление изобретателя предмету, который необходимо улучшить, изобрести.

В наше время в современной Японии на всех предприятиях крупных корпораций проводится своеобразный молебен. На нем перед каждым работником ставится конкретная задача, а затем все хором поют гимн корпорации. Это занимает не больше трех минут, а какой эффект [9, с. 119]!

ГИПНОЗ И ПРЕСТУПНОСТЬ

В настоящее время политики, знахари, целители, религиозные неформальные объединения, преступный криминальный мир широко используют гипноз. В последнее десятилетие XX в. был отмечен немалый интерес организованной преступности, псевдорелигиозных сект к технологиям гипноза и методам долгосрочного программирования человеческой психики [11]. Одно из гипнотических явлений – это внушение. По И. П. Павлову, внушением за счет многообъемлемости слова можно вызывать в гипнотизируемом человеке разнообразные действия, направленные как на внешний, так и на внутренний мир человека [16]. Наиболее легко и сильно человек подвергается гипнозу в так называемом просоном состоянии – перед засыпанием, после пробуждения, ночью. Внушающее действие слов может происходить как намеренно, так и ненамеренно и осуществляться иногда совершенно незаметно для человека, воспринимающего внушение [7].

Именно с помощью слова осуществляют кодирование поведения секты, подобные «Белому братству», что подтверждено существованием «звуковых писем» – восьми аудиокассет протяженностью по 60 минут каждая. Внушением человека заставляют лжесвидетельствовать, добиваются обходить некоторые моральные установки. Гипнозу, внушению помогает монотонная музыка.

Эксперименты показали, что внушением можно преодолеть сопротивление выполнению преступного замысла путем изменения всего морального мира человека; заставить любить, угождать, стремиться осуществить преступление, написать завещание, повредить здоровью гипнотизируемого.

В наше время гипноз часто применяется в следственной практике для опроса свидетелей. Данный метод особенно эффективен, если после преступления прошел большой срок и свидетель получил психическую травму [11].

Учеными был зафиксирован феномен Зомби – сомнамбулическое поведение в виде реакции на серию слов, фраз, заявлений, неизвестных человеку в его обычном нормальном состоянии. В случаях зомбирования внушение идет в просоночном состоянии, вызванном наркотическим веществом. При этом чуть позже манипуляции с человеческим сознанием «прикрываются» амнезией на все внушение [11, с. 104–105].

Существуют методы гипноза, осуществляемые без ведома пациента. Один из них – эриксоновский гипноз. Психотерапевт рассказывает некую историю пациенту, вставляя в текст одиночные слова. В своей совокупности они и составляют определенную суггестию. Каждое такое слово выделяется прикосновением, паузой, стуком, тоном и остается замаскированным общим текстом. В течение одной истории, рассказа такая суггестия повторяется три-четыре раза [11, с. 122].

Вот пример помощи Милтоном Эриксонотом отчаявшимся родителям шестилетней Хейди-Хо, которая воровала дома, у подруг, у друзей семьи, в магазине и лгала каждый раз, когда ее ловили с полочным. Эриксон написал ей письмо: «Дорогая Хейди-Хо, ты, конечно знаешь, что у каждого ребенка есть своя фея, которая следит за ним, когда он растет. Я твоя фея, фея, которая следит за шестилетними детьми. Нас *никто не видит*, мы же феи. Но тебе, наверно, интересно, как я выгляжу?»

У меня глаза на лбу, на макушке головы, под подбородком. Это для того, чтобы *я видела все*, что делает ребенок, за которым я слежу. А еще у меня есть уши. Уши на щеках, вокруг шеи, вдоль заднего хвоста и ног. Самое большое ухо на кончике хвоста. Оно поворачивается во все стороны, и *я могу слышать все*, что ты говоришь, самый маленький твой звук. У меня одна правая нога и три левых. А еще семь задних ног. У них по 32 пальца. Я люблю ходить босиком, но на две задние ноги надеваю обувь...».

Одно, единственное письмо исправило девочку. Оно помогло *без запретов и наказаний* развиться суперерго, выработать собственное ощущение воли и чувство независимости [26, с. 239].

Милтон Эриксон, принадлежащий к основателям гуманистической психологии, изобрел свой метод, чтобы наилучшим образом помогать людям. Спустя десятилетия кое-кто открыл в данном методе противоположные возможности, и эриксоновский гипноз активно осваивается некоторыми манипуляторами сознания, в частности, в целях рекламы и продаж.

Известно, что, помимо осознанных ощущений, могут быть ощущения в скрытой форме. Установлено, что неосознаваемое восприятие может обладать определенным физиологическим действием. Современными учеными показано, что подпороговые стимулы в известных обстоя-

тельствах могут выполнять командную функцию, влиять на поведение. При этом человек не осознает, что его поведение определяется внешними факторами, а не его собственным выбором. Подсознательная стимуляция эффективна в случаях, когда она не противостоит привычкам и актуальным установкам человека. Специфика действия подсознательных стимулов – слуховых, зрительных и других – на психику человека имеет много общего с эффектом постгипнотического внушения. На этом основан суггестологический метод обучения Г. Лозанова, методика интенсификации обучения В. В. Петрусинского. Но эти же методы могут использоваться и в преступных целях [11].

В последние годы все шире применяется так называемое нейролингвистическое программирование – НЛП, создателями которого считаются Ричард Бэндлер и Джон Гриндер. Оно действует благодаря регулирующей силе образов – зрительных, слуховых и пр., которые намного мощнее и действеннее словесных и речевых внушений традиционного гипноза. Нарботки НЛП используются в рекламе, на телевидении, в целях прямого программирования зрительской аудитории, ее вкусов, убеждений, потребностей, а также в осуществлении корыстных замыслов криминальными элементами.

СЛОВО И СОЗНАНИЕ МАСС

С 1950-х гг. в США осваиваются манипуляции общественным сознанием посредством техники подсознательного внушения. Законопроекты против использования этой техники у сенаторов не прошли [11, с. 123]. С наступлением перестройки возможности воздействия словом на подсознательном уровне в рекламных целях, в политических компаниях стали активно применяться и в нашей стране. Так, существуют программные продукты для воздействия на аудиторию путем различных словесных построений, например, программа ВААЛ¹. Администрация президента Ельцина приобрела ее еще в 1992 г., а на конец 1998 г. было продано более 1500 копий ВААЛ [25].

Программа поведения человека закладывается в разных вариациях в подсознание словами и только ими. Суггестивные психологии относятся к психотехникам, направленным на перевод человека в измененное состояние сознания. Они используются в сектах, рекламодателями, мошенниками, владельцами «лохотронов» – бесплатных лотерей и т. д. Одна и та же мысль, но высказанная разными словами, устно или письменно, может вызвать у одних и тех же людей абсолютно разную реакцию – от раздражения до энтузиазма. Например, в рекламе слово «**фонограмма**» ассоциировалось с чем-то тусклым, неприятным, шершавым... Всего было затронуто свыше 20 эмоций, но по большей части негативных. Замена на «**аудиозапись**» сразу привела к увеличению числа продаж, так как это слово звонкое, яркое, энергичное, приятное.

Исследования хода предвыборных гонок показали: до 35 % «болотного» электората отзываются просто на фо-

¹ Ваал (Властелин Вселенной) – имя одного из древних богов, отождествляемое у эллинов с Зевсом, у кельтов с Веленом – богом Солнца.

нетические параметры призывных материалов. Кроме того, при выборах в мажоритарных округах предпочтение отдавалось наиболее благозвучным фамилиям кандидатов. Точно также реагировали и на названия всевозможных блоков, партий, движений. Из них «Яблоко» наиболее ласкало слух избирателя.

Начало этих открытий ведет к исследованиям Ч. Осгуда 1952 г. Он составил 24 шкалы, а на их основе – словарь. Каждому созвучию в словаре соответствовал цифровой код – положение слога по этим шкалам. И отдельный слог, и отдельный текст оценивались по балльной системе. Немаловажно и взаиморасположение слогов. Замена лишь одного слова может существенно изменить воздействие всего текста. Данный метод к условиям русского языка был адаптирован в СССР еще в начале 70-х гг. Исследования шли «втихую» в нескольких академических институтах более 15 лет. Открылись статистически достоверные психологические зависимости между чертами автора, определенными словами из его сочинения и особенностями людей, которым оно нравится. Выяснилось, что по тексту можно охарактеризовать личность автора или читателя по таким показателям, как демонстративность, возбудимость, депрессивность, паранойяльность и т. д. Вдобавок была реализована оценка с позиций нейролингвистического программирования: подсчитываются набранные текстом баллы по разным каналам восприятия – зрительному, слуховому, чувственному, рациональному – логическому. Эти и другие разработки и легли в основу программы ВААЛ.

Описанные программы способны повлиять на отношение к личности, предмету, явлению. Особенно это касается людей, не слишком глубоко задумывающихся над смыслом происходящего. Исходной причиной является то, что определенные акустические и электромагнитные частоты могут изменить наши эмоции в диапазоне от эйфории до глубочайшей депрессии [25]. Конечная цель программы ВААЛ и ей подобных программ – обольванивание общества, программирование его поведения. С ее помощью можно целенаправленно редактировать любые тексты для достижения желаемых характеристик. Можно настраиваться на различные социальные и профессиональные группы людей, используя близкую им лексику [5, с. 171].

В настоящее время продукты ВААЛ совершенствуются и имеют спрос у политмейкеров, рекламистов, работников кадровых служб, писателей, бизнесменов, студентов.

Несанкционированные методы подачи акустической информации опасны своим воздействием на личность. Жизненно необходим закон о психозологии, он готовился много лет, неоднократно предлагался И. Смирновым в Госдуме, но так и не был принят.

АКУСТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ И ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЭКОЛОГИИ

Обязательным условием неосознаваемой и осознаваемой психокоррекции должно быть соблюдение правовых и этических норм. Другим *обязательным условием* явля-

ется необходимость работы с новейшими психотехнологиями врача – психиатра, психотерапевта. С созданием подобных психотехнологий возникают проблемы психозологии, необходимость контроля акустических, визуальных и других потоков информации. Часть ее не осознается, но воспринимается мозгом, что может как позитивно, так и негативно отразиться на состоянии, психике, поведении человека помимо его воли и желания. Кроме того, в последние годы в нашей стране из-за социальных стрессов идет формирование подростков с резко изменившимися правовыми нормами и ценностями. В итоге деформируется личность ребенка, подростка, создаются искажения национального самосознания, национальной культуры и духовности. Все это составляет предмет психозологии. Отсюда необходимость контроля за информационными потоками, чтобы не было манипулирования сознанием, самочувствием, настроением, поведением, картиной мира с помощью новейших психотехнологий воздействия на неосознаваемом уровне [22, с. 331–335].

Нужно помнить, что когда мы у экрана компьютера или телевизора во время работы или отдыха, наш внутренний мир открыт и совершенно не защищен от акустического воздействия. На него может быть оказано вредное и злонамеренное воздействие помимо нашего сознания и воли. Важно, что неосознаваемая информация поступает в память, сохраняется там, и что самое удивительное, человек воспринимает ее как свою. Аналогично могут действовать и потоки зрительной информации – рекламные видеоролики, видеоклипы, кинофильмы. Особенно серьезные негативные последствия приносит все перечисленное детям [22, с. 349–350, 411].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альтшуллер, Г. С.* Найти идею. Введение в ТРИЗ – теорию решения изобретательских задач / Г. С. Альтшуллер. – М. : Альпина Бизнес Букс, 2008. – 410 с.
2. *Андреас, К.* Измените свое мышление и воспользуйтесь результатами. Новейшие субмодальные вмешательства НЛП / К. Андреас, С. Андреас ; пер. с англ. – Новосибирск, 1995. – 285 с.
3. *Батов, В. И.* Атрибуция или идентификация / В. И. Батов, Ю. А. Сорокин // Известия АН СССР. Сер. : ЛиЯ. – 1988. – Т. 47. – № 5. – С. 472–476.
4. *Бендлер, Р.* Наведение транса / Р. Бендлер, Д. Гриндер. – М. : Прозерпина, 1995. – 304 с.
5. *Березкина, О.* PR-вумен, или игры деловых женщин / О. Березкина. – СПб. : Петрополис, 2001. – 332 с.
6. *Бессер-Зигмунд, К.* Магические слова / К. Бессер-Зигмунд. – СПб. : Питер-Пресс, 1996. – 224 с.
7. *Бехтерев, В. М.* Внушение и его роль в общественной жизни / В. М. Бехтерев. – СПб., 1908.
8. *Власов, Ю.* Формула воли : верить / Ю. Власов // Аврора. – 1985. – № 9. – С. 10.
9. *Воронов, И. А.* Тайна 72-х воинских искусств русского «Апокалипсиса» / И. А. Воронов. – СПб. : Атон, 1998. – 384 с.
10. *Гари, Р.* Обещание на рассвете : авт. сб. / Р. Гари. – М. : Пресса, 1996. – 448 с.
11. *Грибак, Л. П.* Гипноз и преступность / Л. П. Грибак. – М. : Республика, 1997. – 304 с.
12. *Гриндер, Д.* Из лягушек в принцы / Д. Гриндер, Р. Бендлер. – Воронеж : МОДЭК, 1993. – 208 с.

13. Иванов, Вяч. В. Высшие формы поведения человека в свете проблемы доминантности полушарий / Вяч. В. Иванов. – М. : Политиздат, 1991. – 384 с.
14. Литвак, М. Е. Профессия – психолог / М. Е. Литвак. – Ростов н/Д : Феникс, 1999. – 352 с.
15. Маканин, Вл. Предтеча. Повести / Вл. Маканин. – М. : Кн. Палата, 1988. – С. 6–128.
16. Павлов, И. П. Полное собр. соч. Т. 4 / И. П. Павлов. – М. ; Л., 1951.
17. Платонов, К. И. Слово как физиологический и лечебный фактор / К. И. Платонов. – 3-е изд. – М. : Медгиз, 1962. – 532 с.
18. Портер, Г. Я выбираю жизнь / Г. Портер, П. Норрис // Звезда. – 1994. – № 4. – С. 85–122.
19. Профет, М. Л. Наука изреченного слова / М. Л. Профет, Э. К. Профет ; пер. с англ. – 1996. – 286 с.
20. Рахманинов, С. В. Воспоминания, записанные Оскаром фон Риземаном / С. В. Рахманинов. – М. : Классика-XXI, 2008. – 248 с.
21. Седир, П. Заклинания / П. Седир ; пер. с фр. – М. : Советский спорт, 1994. – 128 с.
22. Смирнов, И. Психотехнологии : компьютерный психо-семантический анализ и психокоррекции на неосознаваемом уровне / И. Смирнов, Е. Безносюк, А. Журавлев. – М. : Прогресс-Культура, 1995. – 416 с.
23. Стайн, Г. Автобиография Эллис Би Токлас : роман / Г. Стайн ; пер. с англ. В. Михайлина. – СПб. : Азбука-классика, 2006. – 352 с.
24. Сыромятников, А. Г. Альтер Эго / А. Г. Сыромятников // РАН. Научное приборостроение. Т. 7. № 1–2. Прил. № 1 : Междисциплинарные рабочие семинары. I : Актуальные вопросы биофизики сегодня ; II : Живая планета. – СПб., 1998. – С. 30
25. Чижов Владимир. Слово не воробей / Владимир Чижов // Литературная газета. – 1998. – 2 дек.
26. Эриксон, М. Мой голос останется с Вами / М. Эриксон ; пер. с англ. – СПб. : Петербург – XXI век, 1995. – 256 с.

© М. В. Пчелинцев, 2010 г.
УДК 616.89-008.441.33(471)+470.23-2)

М. В. Пчелинцев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНА- ЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИЛЬНЫХ ОПИОИДОВ В РОССИИ И ДРУ- ГИХ СТРАНАХ МИРА. МЕСТО РОССИИ И САНКТ-ПЕТЕРБУР- ГА СРЕДИ СТРАН МИРА

Институт фармакологии имени А. В. Валдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с болью является одной из важнейших задач в работе врача, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Наиболее эффективными болеутоляющими средствами при интенсивной острой и хронической боли на сегодня остаются алкалоиды опиума и их синтетические аналоги – опиоидные анальгетики (опиаты, опиоиды). Рациональное применение опиоидов, достаточное в качественном и количественном аспектах, является важным фактором эффективной борьбы с интенсивной болью. Всемирная организация здравоохранения и Международный комитет по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board; www.incb.org) активно занимаются мониторингом потребления опиоидов в различных странах мира. Целью деятельности Комитета по контролю за использованием наркотиков является достижение равновесия в национальной политике использования опиоидов. Это равновесие предполагает, с одной стороны, создание эффективного режима контроля за исполь-

зованием опиоидов с целью недопущения их утечки в нелегальный оборот, а с другой стороны – обеспечение адекватной доступности медицинского использования опиоидов как в организационном, так и законодательном плане. Адекватная доступность опиоидов обеспечивает эффективное противоболевое пособие всем нуждающимся больным, особенно амбулаторным пациентам, страдающим сильной хронической болью онкологического генеза. Индикатором эффективного лечения интенсивной боли, по мнению экспертов ВОЗ и Международного комитета, является уровень потребления в той или иной стране сильных опиоидов. Факт меньшего использования опиоидов в России по сравнению со странами Запада констатируется на качественном уровне во многих публикациях [1–4]. Однако систематизированных работ, иллюстрирующих количественное обоснование данного положения, нам найти не удалось. В то же время, несомненно, интересно соотношение места России по медицинскому потреблению опиоидов с другими странами мира.

Целью настоящей публикации была оценка рейтингового положения России и второго по величине города страны – Санкт-Петербурга – в использовании сильных опиоидов в сравнении с другими странами мира на основании литературных и собственных данных, а также анализ фармакоэпидемиологических показателей использования сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в период с 2000 по 2008 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предпринят поиск и анализ опубликованных и размещенных в сети Интернет данных по потреблению опиоидов в России и различных странах мира. Выявлено, что систематизированные данные по потреблению опиоидов в большинстве стран мира размещены на сайтах Международного комитета по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board) и организации «Группа исследований боли и политики применения

Таблица 1

Средний уровень потребления сильных опиоидов в России и ряде стран мира за 2003-2005 гг. в S-DDD
(DDD/миллион жителей в день)

Страна	Кодеин	Фентанил	Гидрокодон	Гидроморфон	Метадон	Морфин	Оксикодон	Петидин	Тилидин	Прочие	Всего
США	1	6996	15992	396	4494	1400	4099	134	0	20	33 532
Бельгия	39	12058	139	38	2499	342	4	22	2481	1076	18 698
Канада	193	4428	223	1864	2445	1866	2871	172	0	71	14 133
Дания	0	5277	1	44	4594	1677	1222	102	0	774	13 691
Германия	2	6293	14	193	1440	539	492	15	3736	248	12 972
Швейцария	53	2940	86	52	5381	710	141	73	72	2473	11 981
Австрия	14	4219	0	448	801	3036	100	9	0	173	8800
Испания	4	3681	0	0	4258	274	19	17	0	24	8277
Австралия	68	1051	0	44	3452	1533	1175	65	0	106	7494
Норвегия	18	3224	10	6	2322	955	415	38	0	326	7314
Ирландия	0	1836	0	131	4258	338	310	26	0	1	6903
Нидерланды	138	3444	0	9	1711	457	194	9	0	600	6562
Финляндия	42	4067	0	0	488	142	650	6	0	13	5408
Португалия	28	959	0	0	3783	279	0	10	0	119	5178
Швеция	0	2875	1	182	520	694	536	3	0	319	5130
Словения	45	1904	0	34	2284	182	71	7	0	312	4839
Франция	21	2560	2	52	746	1173	52	2	0	162	4770
Великобритания	2	1704	0	13	1808	613	228	27	0	153	4548
Исландия	0	2683	43	45	246	1091	66	11	0	193	4378
Израиль	170	1305	0	5	1633	156	379	30	0	46	3724
Италия	0	1120	0	0	1695	101	12	3	0	22	2953
Хорватия	1	1224	0	0	1649	22	0	4	0	0	2900
Венгрия	36	1410	1	1	76	76	1	7	0	506	2114
Греция	0	1194	0	0	374	17	0	19	0	59	1663
Чехия	50	990	0	6	75	165	53	51	65	70	1525
Польша	186	845	0	0	65	171	0	27	0	18	1312
Эстония	0	481	0	0	410	118	50	24	0	7	1090
Словакия	4	410	0	10	238	102	65	60	9	6	904
Болгария	0	209	0	0	227	141	6	13	32	42	670
ЮАР	226	38	0	0	1	122	0	36	13	228	664
Япония	34	462	0	0	0	131	17	3	0	15	662
Литва	0	384	0	0	192	72	0	13	0	0	661
Латвия	3	431	0	0	70	56	0	5	0	16	581
Иран	0	17	0	0	545	3	0	12	0	0	577
Кипр	0	291	0	0	4	66	0	35	0	0	396
Корея	36	154	27	5	0	49	27	20	0	0	318
Турция	60	159	0	0	0	5	0	16	0	59	299
Чили	85	98	0	0	17	82	1	8	0	0	291
ОАЭ	33	61	0	0	0	19	0	19	0	115	247
Уругвай	7	63	51	0	6	85	0	16	0	18	246
Сербия	56	53	0	0	92	15	0	3	0	0	219
Бразилия	0	88	0	0	14	83	2	29	0	0	216
Пакистан	2	0	0	0	0	0	0	0	0	207	209
Коста Рика	0	37	0	0	36	84	0	4	0	18	179
Колумбия	43	27	29	2	4	27	6	6	0	30	174
Венесуэла	0	57	0	0	76	24	13	1	0	0	171
Румыния	65	7	0	0	32	28	0	17	0	20	169
Иордания	0	115	0	0	0	19	0	33	0	0	167
Сальвадор	35	25	5	0	5	7	7	9	0	65	158
Аргентина	5	32	43	0	21	41	12	2	0	0	156
Саудовская Аравия	15	105	0	1	1	12	3	16	0	0	153
Россия	66	39	0	0	0	13	0	0	0	28	146
Санкт-Петербург	н/д	50	0	0	0	14	0	0	0	36	xxx
Киргизстан	0	9	0	0	59	3	0	0	0	59	130
Украина	13	42	0	0	0	46	0	0	0	8	109
Тунис	0	52	0	0	0	51	0	3	0	0	106

Окончание табл. 1

Страна	Кодеин	Фентанил	Гидрокодон	Гидроморфон	Метадон	Морфин	Оксикодон	Петидин	Тилидин	Прочие	Всего
Кувейт	6	32	0	0	2	21	0	31	0	0	92
Мексика	0	30	0	0	55	2	1	0	0	0	88
Куба	0	26	0	0	0	35	0	5	0	16	82
Казахстан	55	2	0	0	0	8	0	0	0	12	77
Грузия	0	15	0	0	0	60	0	0	0	1	76
Ямайка	5	2	0	0	0	25	0	41	0	0	73
Молдавия	21	23	0	0	2	18	0	0	0	5	69
Марокко	0	15	0	0	0	3	0	0	0	49	67
Беларусь	0	19	0	0	0	16	0	0	0	28	63
Перу	25	14	0	0	2	10	4	4	0	0	59
Чили	2	19	0	0	7	8	0	13	0	0	49
Египет	9	15	0	0	0	3	0	1	0	18	46
Парагвай	0	9	0	0	0	15	0	4	0	15	43
Эквадор	0	36	0	0	0	5	1	0	0	0	42
Монголия	2	6	0	0	0	26	0	0	0	0	34
Азербайджан	9	3	0	0	14	4	0	0	0	1	31
Сирия	0	17	0	0	0	3	0	9	0	0	29
Алжир	0	25	0	0	0	1	0	1	0	0	27
Армения	0	4	0	0	0	17	0	0	0	2	23
Доминиканская Республика	0	5	0	0	0	16	2	0	0	0	23
Боливия	0	6	0	0	2	1	8	1	0	0	18
Замбия	1	0	0	0	0	2	0	4	0	8	15
Индия	0	2	0	0	0	0	0	1	0	8	11
Вьетнам	0	5	0	0	0	3	0	3	0	0	11
Туркменистан	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	9
Узбекистан	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	5
Ирак	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Судан	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Таджикистан	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Йемен	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

опиоидов» Университета Висконсина, Мэдисон, США (Pain&Policy Studies Group – PPSG). Обе эти организации активно сотрудничают с ВОЗ. Данные по потреблению наркотических анальгетиков в странах предоставляются уполномоченными национальными организациями соответствующих стран. Представленные на сайтах, а также в ряде публикаций данные по потреблению сильных опиоидов были использованы нами для анализа и сопоставлений. Сопоставления проводились с собственными данными по фармакоэпидемиологии сильных опиоидов в Санкт-Петербурге за 2000–2008 гг. Анализ проводился с применением системы расчета «defined daily dose» – DDD, рекомендованной ВОЗ [5]. Использованный метод расчета DDD позволяет получить валидизированные показатели-коэффициенты («DDD на 1000 жителей», «DDD на 1000 жителей в сутки», «S-DDD», «DDD/миллион жителей в день»), которые могут быть сопоставлены с аналогичными показателями, рассчитанными для других стран мира. Исходные данные о потреблении сильных опиоидов за рассмотренный период в Санкт-Петербурге были получены из информационной базы данных ОАО «Центральная фармацевтическая база Санкт-Петербурга», которая является единственным учреждением, осуществляющим получение, хранение и поставки сильных опиоидов в больницы и лицензированные для отпуска

сильных опиоидных анальгетиков аптеки города. Эта информация позволяет произвести точную оценку отпуска сильных опиоидов за тот или иной год.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Анализ данных по потреблению опиоидов в различных странах мира, представленных Международным комитетом по контролю за использованием наркотиков

На сайте и в документах этой организации представлен ряд данных по потреблению сильных опиоидов в 190 странах мира, включая Россию. Для оценки потребления опиоидов на сайте использован показатель «S-DDD» («DDD/миллион жителей в день»). На сайте приведены средние значения показателя «S-DDD» для 190 стран мира за период 2003–2005 гг. В табл. 1 в сокращенном виде приведены данные с сайта потребления сильных опиоидов в России и ряде наиболее известных стран мира.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, максимальные средние значения показателей потребления опиоидов, выраженные в «S-DDD», в период 2003–2005 гг. были в США, Канаде и большинстве западно-европейских стран. Показатели России и Санкт-Петербурга существенно уступали показателям лидеров списка. Показатели Санкт-Петербурга несколько превышали средние зна-

Таблица 2

Частота использования различных опиоидов в странах мира за 2003–2005 гг.

Показатель	Препарат									
	кодеин	фентанил	гидрокодон	гидроморфон	метадон	морфин	оксикодон	петидин	тилидин	прочие
Количество стран, в которых используется препарат	101	156	21	26	80	161	52	146	12	84
% от общего числа стран*, предоставивших сведения об использовании опиоидов	53,16	82,11	11,05	13,68	42,11	84,74	27,37	76,84	6,32	44,21

* – общее количество стран, предоставивших информацию по применению сильных опиоидов в 2003–2005 гг., составляет 190.

чения для России. В полной версии таблицы, приведенной на сайте Международного комитета по контролю за использованием наркотиков, Россия занимает 85-е место из 190 стран по использованию различных опиоидов в 2003–2005 гг. по показателю «S-DDD».

Данные на сайте по использованию опиоидов в странах мира включают значения «S-DDD» для 9 основных препаратов. Часть этих препаратов относится к сильным опиоидам, а остальные – к опиоидам средним по силе действия. Не представлены отдельные данные по применению таких известных препаратов, как трамадол, бупренорфин, меперидин. Вероятно, данные по суммарному использованию этих опиоидов вошли в графу «Прочие». Как видно из данных табл. 1, в странах с наибольшим использованием опиоидов применяется практически вся «палитра» препаратов группы. Но имеются достаточно существенные отличия между различными странами в использовании тех или иных опиоидов. Так, например, в Бельгии в наибольшей степени применяется фентанил, но очень незначительно используется оксикодон. В США, Канаде, Дании, напротив, оксикодон применяется очень активно. В России и Санкт-Петербурге используется значительно меньшая номенклатура опиоидов по сравнению с США, Канадой и европейскими странами. В нашей стране активно применяются фентанил и морфин и ряд опиоидов, отнесенных к «прочим», – промедол (тримеперидин), омнопон, трамадол. Достаточно активное использование кодеина, которое характерно для России, исходя из данных табл. 1, определяется его применением не как анальгетика, а как препарата с выраженным противокашлевым эффектом. Именно назначение комплексных противокашлевых кодеинсодержащих средств, часто отпускаемых пациентам без рецепта, определяет достаточно высокие показатели использования препарата в России. Анализ частоты использования отдельных опиоидов в различных странах (табл. 2) показывает, что наиболее часто применяемыми препаратами являются морфин (используется в 84,74 % из 190 стран, предоставивших сведения о потреблении опиоидов) и фентанил (используется в 82,11 % стран). Поэтому анализ количественного использования именно этих двух препаратов может быть применен для сравнительной оценки уровня обеспеченности пациентов анальгетиками при сильной острой и хронической боли в той или иной стране. Более чем в половине стран мира применяются петидин и кодеин. Достаточно часто используется запрещенный в России метадон, который применяется в ряде стран не только как

анальгетик, но и как средство заместительной терапии при лечении героиновых наркоманий.

2. *Анализ данных по потреблению морфина и фентанила в различных странах мира, представленных организацией «Группа исследований боли и политики применения опиоидов» Университета Висконсина, Мэдисон, США*

Интересные данные по использованию опиоидов в различных странах мира и России представлены на сайте организации «Группа исследований боли и политики применения опиоидов» Университета Висконсина, Мэдисон, США. Задачей этой организации является оптимизация использования опиоидов при лечении интенсивной боли. На сайте организации PPSG данные по потреблению опиоидов в различных странах мира представлены в виде количественного показателя «mg/per capita», т. е. «мг на душу населения». Для России на сайте приведены данные по использованию только двух опиоидов – морфина и фентанила. Однако, как было показано выше, именно эти препараты наиболее широко применяются в большинстве стран мира и могут быть использованы для сопоставления и оценок уровня обеспеченности сильными анальгетиками пациентов при интенсивной острой или хронической боли. В табл. 3 приведены показатели потребления морфина для 82 из 154 представленных на сайте стран различных регионов мира в 2006 г. Этот год пока является последним в рамках представленных на сайте *Pain&Policy Studies Group* данных. В табл. 3 был добавлен аналогичный показатель за 2006 г., рассчитанный для Санкт-Петербурга.

Как следует из данных табл. 3, среди приведенных показателей для 82 стран мира по уровню медицинского потребления морфина на душу населения ведущее место занимают европейские страны (Дания, Франция и др.), США, Канада, Австралия. Россия занимает 59-е место, т. е. находится во второй половине рейтингового списка, уступая не только европейским странам, США, Канаде и Австралии, но и ряду стран СНГ.

В полном же списке из 154 стран, приведенном на сайте PPSG, Россия занимает 94-е место по использованию морфина на душу населения в 2006 г. Показатели Санкт-Петербурга оказались почти в 2 раза выше, чем приведенные для России в целом (0,63 и 0,33 мг соответственно). При сравнении с представленными в табл. 3 странами Санкт-Петербург занимает положение между стран с 50- и 51-рейтинговыми номерами. Таким образом, уровень потребления морфина в других регионах нашей страны, по-видимому, значительно ниже, чем в Санкт-Петербурге.

Таблица 3

Потребление морфина в странах мира, России и Санкт-Петербурге в 2006 г. (по данным организации *Pain & Policy Studies Group* и нашим расчетам)

Окончание табл. 3

Рейтинговый номер	Страна	Потребление морфина, мг на душу населения
1	Канада	62,01
2	США	57,88
3	Дания	55,71
4	Австралия	52,28
5	Новая Зеландия	49,83
6	Франция	43,46
7	Португалия	38,78
8	Норвегия	31,54
9	Швейцария	30,96
10	Исландия	28,33
11	Великобритания	28,24
12	Швеция	24,51
13	Словения	18,87
14	Словакия	18,41
15	Германия	15,46
16	Бельгия	13,11
17	Ирландия	11,55
18	Нидерланды	9,28
19	Болгария	6,13
20	Чехия	5,71
21	Израиль	5,37
22	Польша	5,27
23	Эстония	4,26
24	Испания	4,17
25	Финляндия	4,17
26	Чили	3,62
27	Бразилия	3,52
28	Япония	3,41
29	Италия	2,93
30	Коста Рика	2,84
31	Литва	2,65
32	Корея	2,35
33	Венгрия	2,16
34	Кипр	2,01
35	Латвия	1,93
36	Южная Африка	1,92
37	Тунис	1,88
38	Грузия	1,82
39	Украина	1,78
40	Хорватия	1,67
41	Куба	1,36
42	Ямайка	1,14
43	Колумбия	1,09
44	Иордания	1,09
45	Молдова	1,03
46	Малазия	0,99
47	Ливан	0,92
48	Монголия	0,92
49	Армения	0,82
50	Аргентина	0,66
xxx	Санкт-Петербург	0,63
51	Доминиканская Республика	0,57
52	Беларусь	0,57
53	Оман	0,57
54	Греция	0,48

Рейтинговый номер	Страна	Потребление морфина, мг на душу населения
55	Саудовская Аравия	0,45
56	Катар	0,45
57	Панама	0,44
58	Китай	0,42
59	Россия	0,33
60	Мексика	0,28
61	Гватемала	0,27
62	Кувейт	0,23
63	Эквадор	0,23
64	Марокко	0,18
65	Азербайджан	0,14
66	Сербия	0,134
67	Кения	0,129
68	Узбекистан	0,095
69	Киргизстан	0,09
70	Венесуэла	0,09
71	Парагвай	0,08
72	Туркменистан	0,08
73	Сирия	0,07
74	Сальвадор	0,06
75	Алжир	0,06
76	Турция	0,03
77	Индонезия	0,03
78	Судан	0,02
79	Египет	0,01
80	Йемен	0,008
81	Ангола	0,003
82	Австрия	153,52 *

* – в Австрии морфин используется не только для лечения боли, но и в заместительных программах лечения больных с героиновой наркоманией.

бурге, что и определяет меньшее среднее значение показателя потребления для России в целом по сравнению с показателем Санкт-Петербурга. Более высокий уровень использования морфина в Санкт-Петербурге по отношению к другим регионам страны может объясняться применением морфина не только в парентеральной, но и энтеральной форме. Таблетки энтерального морфина содержат большое количество препарата – 30; 60 и 100 мг. Так, из всего уровня потребления морфина в Санкт-Петербурге в 2006 г. 12,1 % (от общего количества в мг) приходилось на парентеральную форму препарата, а 87,9 % – на энтеральную форму. Во многих регионах, особенно с ограниченными бюджетами, энтеральный морфин применяют недостаточно широко, прежде всего, в силу более высокой стоимости препарата, который производится за рубежом и поступает в нашу страну по импорту. Организация *Pain & Policy Studies Group* в качестве источника информации данных медицинского потребления опиоидов в России приводит реквизиты Министерства экономического развития Российской Федерации, которое и предоставляет эти сведения по нашей стране в заинтересованные международные организации.

Несколько другая ситуация с рейтинговыми показателями России и Санкт-Петербурга по потреблению в мг на душу населения фентанила (табл. 4).

Таблица 4

Потребление фентанила в ряде стран мира, России и Санкт-Петербурге в 2006 г. (по данным организации *Pain & Policy Studies Group* и нашим расчетам)

Рейтинговый номер	Страна	Потребление фентанила, мг на душу населения
1	Германия	3,27
2	США	2,09
3	Бельгия	1,92
4	Дания	1,72
5	Финляндия	1,48
6	Канада	1,32
7	Австрия	1,30
8	Испания	1,24
9	Швейцария	1,22
10	Швеция	1,05
11	Норвегия	0,96
12	Франция	0,94
13	Греция	0,90
14	Исландия	0,87
15	Нидерланды	0,81
16	Словения	0,77
17	Ирландия	0,70
18	Венгрия	0,65
19	Словакия	0,46
20	Израиль	0,45
21	Великобритания	0,44
22	Чехия	0,38
23	Австралия	0,37
24	Польша	0,33
25	Хорватия	0,30
26	Италия	0,29
27	Португалия	0,26
28	Литва	0,19
29	Латвия	0,18
30	Сербия	0,15
31	Эстония	0,15
32	Япония	0,15
33	Корея	0,09
34	Кипр	0,06
35	Новая Зеландия	0,05
36	Иордания	0,05
37	Бразилия	0,05
38	Турция	0,05
39	Болгария	0,03
40	Чили	0,02
41	Саудовская Аравия	0,02
42	Катар	0,02
43	Ливан	0,02
44	Куба	0,02
45	Панама	0,186
xxx	Санкт-Петербург	0,0148
46	Колумбия	0,0136
47	Тунис	0,013
48	Малазия	0,013
49	Украина	0,012
50	Коста Рика	0,011
51	Аргентина	0,010
52	Кувейт	0,010
53	Россия	0,010

Окончание табл. 4

Рейтинговый номер	Страна	Потребление фентанила, мг на душу населения
54	Венесуэла	0,0098
55	Эквадор	0,009
56	Оман	0,007
57	Сальвадор	0,007
58	Египет	0,006
59	Молдова	0,006
60	Беларусь	0,005
61	Грузия	0,005
62	Сирия	0,005
63	Мексика	0,005
64	Китай	0,004
65	Алжир	0,004
66	Марокко	0,003
67	Парагвай	0,003
68	Южная Африка	0,002
69	Ямайка	0,002
70	Гватемала	0,002
71	Киргизстан	0,002
72	Доминиканская Республика	0,002
73	Армения	0,002
74	Йемен	0,001
75	Монголия	0,001
76	Азербайджан	0,001
77	Узбекистан	0,0005
78	Туркменистан	0,0004
79	Индонезия	0,0002
80	Судан	0,00003
81	Ангола	0,00002
82	Кения	0,00001

Для большинства из включенных в табл. 4 стран порядковые рейтинги потребления фентанила отличаются от рейтингов потребления морфина, что может быть связано с различными для каждой из стран причинами. Показатели потребления фентанила в России имеют 53-й рейтинговый номер. В полном списке из 145 стран, для которых на сайте приведен показатель потребления фентанила, Россия занимала в 2006 г. 67-е место, что значительно превышает рейтинг по морфину. Показатели потребления фентанила в Санкт-Петербурге в 2006 г., как и в случае с морфином, превысили показатели для России в целом почти в 1,5 раза (0,0148 против 0,010 мг на душу населения). Процент потребления фентанила для парентерального введения составлял в Санкт-Петербурге 88,9% (от общего количества в миллиграммах), а фентанила для трансдермального введения – 11,1%.

3. *Фармакоэпидемиология сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в период с 2000 по 2008 гг.*

На протяжении последних лет лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана осуществляет мониторинг потребления сильных опиоидов в городе. В проанализированный период в Санкт-Петербурге для нужд стационаров и аптек с ОАО «Центральная фармацевтическая база Санкт-Петербурга» отпускались морфина гидрохлорид, морфина суль-

Таблица 5

Значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки" для препаратов из группы сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в 2000–2008 гг.

Год	Морфин г/х	Морфина сульфат	Оmnopон	Промедол	Фентанил п/э	Фентанил т/д	Бупренорфин
2008	0,0096	0,0096	0,0034	0,0164	0,0717	0,006	0
2007	0,0085	0,0115	0,0090	0,0166	0,0606	0,0052	0,00018
2006	0,0069	0,0154	0,0084	0,0184	0,060	0,0037	0,00035
2005	0,0100	0,0071	0,0122	0,0199	0,0519	0	0,00022
2004	0,0125	0,00021	0,0159	0,0210	0,049	0	0
2003	0,0125	0,000007	0,0171	0,0230	0,048	0	0
2002	0,0152	0,00025	0,0213	0,0240	0,046	0	0
2001	0,0179	0,0012	0,0267	0,0271	0,042	0	0
2000	0,0261	0,00056	0,0206	0,0302	0,037	0	0

фат (энтеральная пролонгированная форма морфина), омнопон, тримеперидин для парентерального введения, фентанил для парентерального введения, фентанил для трансдермального введения, бупренорфин для парентерального введения. Оценка уровня потребления сильных опиоидов производилась с помощью показателя «DDD на 1000 жителей в сутки». Численность населения Санкт-Петербурга в анализируемый период колебалась от 4 741 923 человек в 2000 г. до 4 568 047 человек в 2008 г., что сопоставимо с численностью населения ряда стран мира, в частности, Северной Европы.

В табл. 5 представлены данные, отражающие динамику изменения показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в 2000–2008 гг.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, до 2004 г. в Санкт-Петербурге анальгетическое пособие при интенсивной хронической боли осуществлялось практически только препаратами для парентерального введения (морфина гидрохлорид, омнопон, промедол). Не использовались препараты трансдермального фентанила. Препараты пролонгированного энтерального морфина сульфата применялись очень ограниченно. В период с 2000 по 2004 гг. отмечалась явная тенденция к количественному уменьшению в применении парентеральных опиоидов. Уровень потребления морфина гидрохлорида был максимальным в 2000 г. («DDD на 1000 жителей в сутки» составлял 0,0261), затем показатель неуклонно снижался, достигнув минимума в 2006 г. (0,0069). Дальнейшее повышение было очень незначительным и не превысило показателя 0,010. Аналогичная тенденция прослеживается при использовании омнопона. Имело место значительное снижение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» с максимального 0,0267 в 2002 г. до минимальных в 2006 (0,0084) и 2007 (0,0090) гг. Резкое уменьшение отпуска омнопона в 2008 г. по сравнению с 2007 г. («DDD на 1000 жителей в сутки» – 0,0034) не является репрезентативным, так как определяется прекращением производства препарата и сокращением его поставок в Санкт-Петербург. Неуклонно уменьшалось потребление парентерального промедола, которое снизилось с уровня 0,0302 в 2000 г. до 0,0164 в 2008 г. В целом снижение парентеральных опиоидов в 2008 г. по сравнению с 2000 г. составило для морфина 62,8 %, для промедола – 44,7 %. Снижение уровня потребления парентеральных опиоидов вплоть до 2005 г.

не объяснялось объективными причинами, например, уменьшением числа нуждающихся пациентов. Количество онкологических больных, в том числе с IV стадией процесса, который сопровождается интенсивной хронической болью, за анализируемый период не только не уменьшилось, но даже несколько возросло. Не уменьшилось и количество пациентов с острой послеоперационной болью, при которой также часто используются парентеральные опиоиды. Об этом свидетельствует то, что показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для парентерального фентанила все годы неуклонно нарастал. Это нарастание в проанализированный период составило 96 % (с 0,037 в 2000 г. до 0,0717 в 2008 г.). Фентанил же является мощным синтетическим опиоидом, в 100 раз превосходящим по своей активности морфин. При внутривенном введении его мощный анальгетический эффект проявляется достаточно непродолжительный период времени. Поэтому препарат преимущественно используется для купирования и предупреждения интенсивной острой боли – для проведения премедикации перед операцией или инвазивных диагностических процедур, а также для проведения нейролептаналгезии, например, у пациентов с инфарктом миокарда, т. е. препарат применяется при острой боли только в условиях стационара. В то же время мощный опиоид с повышенным уровнем респираторной безопасности применялся в Санкт-Петербурге в крайне незначительных количествах.

Несомненно, что, начиная с 2005 г., снижение использования парентеральных опиоидов при хронической боли было связано и с внедрением в клиническую практику мощных

Таблица 6

Суммарное значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки" для препаратов из группы сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в период 2000–2008 гг.

Год	Суммарное значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки"
2008	0,117
2007	0,112
2006	0,113
2005	0,101
2004	0,099
2003	0,101
2002	0,107
2001	0,115
2000	0,115

Таблица 7

Сравнение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки" для морфина и фентанила в ряде европейских стран и Санкт-Петербурге в 2002 г.

Страна	Морфин	Фентанил
Дания	2,5	1,2
Нидерланды	0,4	0,65
Финляндия	0,2	0,8
Норвегия	0,8	0,3
Германия	1,0	1,9
Швеция	1,1	0,6
Исландия	1,4	1,8
Санкт-Петербург	0,015 *	0,046

* – суммарный показатель для парентерального и энтерального морфина.

энтеральных препаратов – трансдермального фентанила и энтерального пролонгированного морфина сульфата. В 2005 г. энтеральный пролонгированный морфина сульфат, а в 2006 г. трансдермальный фентанил начали более широко применять у амбулаторных онкологических пациентов. За период с 2006 по 2008 гг. использование трансдермального фентанила выросло на 62,2 % (от 0,0037 «DDD на 1000 жителей в сутки» в 2006 г. до 0,006 в 2008 г.). Применение же энтерального пролонгированного морфина сульфата, достигнув максимума в 2006 г. – 0,0154 «DDD на 1000 жителей в сутки», в последующем имело тенденцию к снижению в 2007 и 2008 гг. (0,0115 и 0,0096 соответственно). Внедрение в клиническую практику сильных опиоидов для энтерального и трансдермального введения существенно улучшило ситуацию по суммарной обеспеченности сильными опиоидами нуждающихся больных. Показатели суммарных значений «DDD на 1000 жителей в сутки» за анализируемые годы представлены в табл. 6.

Динамика суммарного значения показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для всех сильных опиоидов, применявшихся в Санкт-Петербурге в анализируемый период, имеет U-образную форму. Снижение использования сильных опиоидов, которое продолжалось вплоть до 2004 г. сменилось увеличением их суммарного использования с достижением максимального значения коэффициента в 2008 г.

4. Сравнительный анализ фармакоэпидемиологических показателей потребления сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и в ряде стран Европы

Для сравнения обеспеченности сильными опиоидами населения Санкт-Петербурга с европейскими странами нами было предпринято сопоставление рассчитанных фармакоэпидемиологических показателей в Санкт-Петербурге с аналогичными показателями, рассчитанными исследователями по ряду других стран [6–9].

Так, в работе [8] были приведены рассчитанные значения коэффициента «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина и фентанила в ряде европейских стран в 2002 г. Эти значения представлены в табл. 7, там же показаны значения аналогичного показателя для Санкт-Петербурга в 2002 г.

Как видно из данных табл. 7, показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина в Санкт-Петербурге в 2002 г. был в 13 раз ниже, чем этот же показатель, приведенный для Финляндии – страны, имевшей его наименьшее значение по сравнению с другими странами. Показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для фентанила в Санкт-Петербурге был в 6,5 раз ниже значения этого же показателя для Норвегии – также минимального из всех.

Аналогичные закономерности прослеживаются при сравнении данных этого показателя для морфина и фен-

Таблица 8

Сравнение показателя "DDD на 1000 жителей в день" для морфина в ряде северных европейских стран и Санкт-Петербурге в период 2002–2006 гг.

Страна	Год				
	2002	2003	2004	2005	2006
Дания	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1
Норвегия	1,5	1,5	1,5	1,4	1,35
Финляндия	0,3	0,25	0,25	0,2	0,2
Швеция	1,2	1,1	1,1	1,05	0,95
Исландия	0,5	0,3	0,4	0,45	0,35
Санкт-Петербург	0,0152	0,0125	0,0127 * (0,0125 ** + 0,0002 ***)	0,017 * (0,010 ** + 0,007 ***)	0,0223 * (0,0069 ** + 0,0154 ***)

* – суммарный показатель для парентерального (**) и энтерального (***) морфина.

Таблица 9

Сравнение показателя "DDD на 1000 жителей в день" для фентанила в ряде европейских стран и Санкт-Петербурге в период 2002–2006 гг.

Страна	Год				
	2002	2003	2004	2005	2006
Дания	1,2	1,3	1,3	1,55	1,6
Норвегия	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0
Финляндия	0,7	0,8	0,9	1,2	1,35
Швеция	0,65	0,7	0,75	0,85	0,95
Исландия	1,75	1,95	1,45	1,6	2,0
Санкт-Петербург	0,046	0,048	0,049	0,0519	0,0637 * (0,060 ** + 0,0037 ***)

* – суммарный показатель для парентерального (**) и трансдермального (***) фентанила.

танила в Санкт-Петербурге и ряде стран Северной Европы за период 2002–2006 гг. (табл. 8; 9). Данные по пяти странам Северной Европы за этот период приведены в другой публикации [7].

Исследованиями показано, что в 2001 г. потребление морфина в Словакии по показателю «DDD на 1000 жителей в сутки» составило 0,17. В Санкт-Петербурге в этом же году оно было 0,018. Данные аналогичного показателя, приведенные теми же авторами для Дании, составили 1,8; для Австрии – 1,61; для Канады – 1,58, что во много раз превышает показатели Санкт-Петербурга за 2001 г. Несколько меньше отличаются фармакоэпидемиологические показатели потребления морфина и фентанила в Санкт-Петербурге и странах Южной Европы. В работе [6] был рассчитан показатель потребления фентанила и морфина «DDD на 1000 жителей» для ряда стран Европы, в том числе Италии и Португалии, в 2003 г. (табл. 10).

Как видно из данных табл. 10, показатель «DDD на 1000 жителей» в Санкт-Петербурге для морфина в 2003 г. составил 4,56, т. е. находился на уровне показателя Португалии и незначительно уступал показателю для Италии, но в 21 раз уступал показателю Великобритании. Для фентанила значение показателя «DDD на 1000 жителей» в Санкт-Петербурге в 2003 г. составило 17,68. Оно превышало значение показателя для Португалии, но существенно уступало показателям для других западно-европейских стран (в наименьшей степени – Италии).

Нами уже были приведены данные потребления сильных опиоидов во многих странах мира, представленные в показателе «мг на душу населения». Однако значительно чаще в специализированной фармакоэпидемиологической литературе принято выражать уровень потребления препаратов, в том числе сильных опиоидов, не в единицах «мг на душу населения», а в коэффициентах – «DDD на 1000 жителей» или «DDD на 1000 жителей в сутки». Именно эти показатели были представлены в статьях, упомянутых выше.

С целью соотнесения значений показателя потребления опиоидов в «мг на душу населения» и «DDD на 1000 жителей в сутки» нами был предпринят ряд расчетов для пяти стран Северной Европы (Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции и Исландии). Эти страны были выбраны потому, что в статье, принятой к печати в «Европейском журнале боли» [7], для них приведен показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» потребления сильных опиоидов

Таблица 10

Сравнение показателя "DDD на 1000 жителей" для морфина и фентанила в ряде европейских стран и Санкт-Петербурге в 2003 г.

Страна	Морфин	Фентанил
Бельгия	40	243
Германия	75	332
Ирландия	45	135
Италия	7	66
Нидерланды	30	187
Португалия	5	8
Испания	20	185
Великобритания	96	120
Санкт-Петербург	4,56 *	17,68

* – суммарный показатель для парентерального и энтерального морфина.

в 2006 г. Для этих же стран для 2006 г. приведены данные потребления морфина и фентанила на сайте *Pain & Policy Studies Group*, которые представлены в виде показателя «мг на душу населения». В табл. 11, гр. 3, даны показатели «DDD на 1000 жителей в сутки» в 2006 г. для Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции и Исландии [7]. В эту же графу табл. 11 также включен показатель «DDD на 1000 жителей в сутки», рассчитанный авторами для тех же стран за 2006 г., исходя из показателя «мг на душу населения», представленного на сайте *Pain & Policy Studies Group*.

Как видно из значений показателей, приведенных в табл. 11, при пересчете данных по морфину, исходно представленных в «мг на душу населения», в показатель «DDD на 1000 жителей в сутки», рассчитанное значение превышает значение, приведенное в статье, в 1,8–2,4 раза. Этот факт достаточно легко объясним, так как абсолютные величины «DDD» разнятся в зависимости от пути введения препарата. «DDD» для парентерально вводимого морфина составляет 30 мг, а для вводимого энтерально – 100 мг. Данные, представленные в «мг на душу населения», являются суммарными и не учитывают путь введения препарата. Нами при пересчете всего количества морфина, выраженного в «мг на душу населения», использовалось значение парентеральной DDD, равное 30 мг, отсюда и заведомо завышенное количество DDD, и большее значение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки». Эти завышенные значения объясняются тем, что значительная часть потребления морфина в странах Европы осуществляется в энтеральной форме. Это ха-

Таблица 11

Реферативный и рассчитанный показатель "DDD на 1000 жителей в сутки" для морфина в Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции и Исландии в 2006 г.

Страна	Показатель "мг на душу населения", приведенный на сайте <i>Pain & Policy Studies Group</i> для ряда стран Северной Европы	Значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки", приведенное в статье / значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки", рассчитанное исходя из данных, приведенных в "мг на душу населения" на сайте <i>Pain & Policy Studies Group</i>
1	2	3
Дания	55,71	2,1 / 5,09
Норвегия	31,54	1,35 / 2,89
Исландия	28,33	1,35 / 2,59
Швеция	24,51	0,95 / 2,24
Финляндия	4,17	0,2 / 0,38

рактерно также и для Санкт-Петербурга в период 2006–2008 гг. Так, соотношение потреблявшегося морфина в мг в Санкт-Петербурге в 2006 г. было следующим: 13 % приходилось на парентеральный морфин, а 87 % – на энтеральный морфин. Если рассматривать, например, данные для Дании в тех же пропорциях потребления, то 55,71 мг морфина на душу населения, потребленных в Дании в 2006 г., можно представить как сумму, состоящую из 6,71 мг парентерального морфина на душу населения и 49,0 мг энтерального морфина на душу населения. При пересчете такого соотношения потребления энтерального и парентерального морфина из «мг на душу населения» в показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» мы получим значение показателя для Дании в 2006 г., равное 1,95, что практически идентично приведенному в статье значению – 2,1. Таким образом, можно предположить, что для анализируемых стран Европы при пересчете показателя потребления морфина, выраженного в «мг на душу населения», в показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для всего объема препарата можно использовать DDD парентерального морфина, равное 30 мг. Затем рассчитанное таким образом значение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» уменьшать примерно в 2–2,5 раза. При всей приблизительности подобного подхода это может помочь сопоставлять представленные в разных единицах данные потребления опиоидов и анализировать уровень использования препаратов группы в тех или иных странах.

Аналогичные расчеты были выполнены для фентанила. В качестве величины установленной суточной дозы было взято значение 0,6 мг, т. е. DDD для парентерально вводимого фентанила (табл. 12).

Рассчитанный для фентанила показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» превышает практически для всех стран показатель, приведенный в статье, в 4,5–5 раз. Исключение составляет Исландия, для которой превышение составило в 2 раза. Это несоответствие объясняется тем, что в странах Северной Европы значительная часть фентанила используется в виде трансдермальных терапевтических систем. Для трансдермальных лекарственных форм DDD составляет не 0,6 мг, а 1,2 мг. Меньшее расхождение реферативного и рассчитанного показателя по фентанилу для Исландии, наиболее вероятно, свидетельствует о высоком проценте использования в этой стране препарата именно в парентеральной форме. К сожалению, показатель потребления фентанила в Санкт-Петербурге, представленный и в «мг на душу населения» (0,63) и в «DDD

на 1000 жителей в сутки» (0,064), значительно ниже аналогичных показателей для стран Северной Европы и многих других стран мира.

Проанализированные данные свидетельствуют, что структура использования опиоидов в Санкт-Петербурге в период с 2000 по 2008 гг. не является оптимальной и существенно уступает многим странам мира. Фармакоэпидемиологические показатели «DDD на 1000 жителей в сутки» и «DDD на 1000 жителей» в Санкт-Петербурге значительно уступают аналогичным показателям большинства стран Западной Европы, но превосходят средние показатели для России. Как следует из представленных результатов, в Санкт-Петербурге имелось несколько тенденций в использовании сильных опиоидов за анализируемые годы. В частности, уменьшалось применение большинства сильных опиоидов в парентеральной форме: морфина гидрохлорида, омнопона и тримеперидина. Эту тенденцию снижения потребления парентеральных форм сильных опиоидов можно объяснить двумя причинами. Первая – это нежелание врачей в принципе инициировать процедуру назначения и выписки сильных опиоидов в связи с тем, что она строго регламентирована и находится под жестким контролем со стороны администрации медицинских учреждений и подразделений наркополицей. Зная это, врачи стараются максимально долго, подчас неоправданно долго с медицинской точки зрения использовать препараты второй ступени «лестницы обезболивания ВОЗ» – трамадол + НПВП или парацетамол + трамадол, выписка которых не столь жестко регламентирована и контролируется. Вторая причина снижения применения сильных опиоидов для парентерального введения имеет, скорее, позитивный характер. Это частичное замещение использования в лечении хронической боли сильных опиоидов в парентеральной форме на сильные опиоиды в неинвазивной (трансдермальной, энтеральной) форме. А именно: неинвазивные формы сильных опиоидов рекомендуются ВОЗ для лечения интенсивной хронической боли у амбулаторных пациентов. В результате увеличения использования трансдермальной формы фентанила и энтеральной формы морфина сульфата у больных с интенсивной хронической болью существенно уменьшается или становится полностью ненужным применение у них парентеральных форм морфина, омнопона и промедола. Активное применение неинвазивных опиоидов позволило в Санкт-Петербурге

Таблица 12

Реферативный и рассчитанный показатель "DDD на 1000 жителей в сутки" для фентанила в Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции и Исландии в 2006 г.

Страна	Показатель "мг на душу населения" приведенный на сайте <i>Pain & Policy Studies Group</i> для ряда стран Северной Европы	Значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки", приведенное в статье / значение показателя "DDD на 1000 жителей в сутки", рассчитанное, исходя из данных, приведенных в "мг на душу населения" на сайте <i>Pain & Policy Studies Group</i>
1	2	3
Дания	1,72	1,60 / 7,85
Финляндия	1,48	1,35 / 6,76
Швеция	1,05	0,90 / 4,79
Норвегия	0,96	1,00 / 4,38
Исландия	0,87	2,00 / 3,97

преодолеть негативную тенденцию снижения суммарного потребления всех сильных опиоидов и с 2006 г. увеличить этот показатель. К сожалению, наблюдаемая тенденция снижения применения энтерального морфина в 2007 и 2008 гг. говорит о конкурентных взаимоотношениях, возникших у этого препарата с трансдермальной формой фентанила. Более рациональным было бы дальнейшее увеличение потребления обоих неинвазивных сильных опиоидов за счет вытеснения ими парентерально вводимых препаратов.

Недостаточно в проанализированный период в Санкт-Петербурге применялся мощный опиоид с улучшенным профилем респираторной и наркологической безопасности – бупренорфин. Бупренорфин широко используется во всем мире, наряду с метадоном, не только для лечения боли, но и для лечения героиновой наркомании в рамках заместительных программ. Следует подчеркнуть, что в России не используются (запрещены) заместительные программы лечения опиатных наркоманий. Поэтому бупренорфин и все другие сильные опиоиды применяются исключительно как анальгетики. Бупренорфин выпускается в России только в парентеральной форме. В 2007–2008 гг. выпуск препарата был приостановлен в связи с процессом перерегистрации субстанции. Лекарственные формы бупренорфина для сублингвального и трансдермального введения препарата, позволяющие эффективно лечить интенсивную хроническую боль, в настоящее время не используются ни в Санкт-Петербурге, ни в других регионах России. В этих формах бупренорфин производится пока только за рубежом, а ввоз в Россию даже зарегистрированных препаратов в сублингвальной и трансдермальной формах в последние годы не осуществляется.

Выявленное нарастание использования фентанила для парентерального введения свидетельствует об увеличении числа операций и других инвазивных, в том числе высокотехнологичных лечебно-диагностических процедур, сопровождающихся острой болью и требующих проведения анестезиологического пособия с использованием препарата. Сопоставление структуры потребления препаратов из группы опиоидов в России, Санкт-Петербурге и других странах мира в целом свидетельствует, что хотя количество разрешенных к применению в России препаратов из групп сильных опиоидов значительно уступает многим странам, но зарегистрированные и применяемые препараты вполне успешно позволяют решать проблему лечения интенсивной острой и хронической боли при условии их адекватного количественного использования. Несомненно, целесообразно отказаться от дальнейшего использования устаревшего омнопона. Следует рассмотреть целесообразность дальнейшего использования тримеперидина, особенно для лечения хронической боли. Учитывая достаточно большой спектр недостатков этого препарата, можно постепенно заменить его более современными и безопасными препаратами группы, например, бупренорфином.

ВЫВОДЫ

1. Фармакоэпидемиологические показатели использования сильных опиоидов, прежде всего, морфина и фентанила, в Российской Федерации и Санкт-Петербурге значительно уступают аналогичным показателям европейских стран, США, Канаде, Австралии, а также многим другим странам мира, но превышают средние показатели для России.

2. Низкие показатели использования сильных опиоидов при большом количестве пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, в том числе в терминальной стадии, свидетельствуют о недостаточно активном и адекватном лечении интенсивной боли, особенно хронической, у амбулаторных онкологических пациентов.

3. С целью совершенствования терапии острой и хронической боли, как в России в целом, так и в Санкт-Петербурге, необходимо существенное увеличение медицинского потребления сильных опиоидов. В частности, использование препаратов в инновационных лекарственных формах (для трансдермального, интраназального, сублингвального, трансбуккального, ингаляционного введения), а также лекарственных форм препаратов, защищенных от немедицинского использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков, Г. А. Лечение хронической боли онкологического генеза : учеб. пособие / Г. А. Новиков, Н. А. Осипова. – М., 2005. – 83 с.
2. Осипова, Н. А. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания. Практическое руководство для врачей / Н. А. Осипова, Г. Р. Абузарова, В. В. Петрова. – М., 2005. – 79 с.
3. Пчелинцев, М. В. Фармакоэпидемиологическое исследование качественной и количественной структуры отпуска наркотических анальгетиков в Санкт-Петербурге гражданам, имеющим право на льготу за период 2001–2005 гг. / М. В. Пчелинцев, Л. Ю. Громова, Э. Э. Звартау // Хронические болевые синдромы : тез. докл. Росс. науч.-практ. конф. с международ. участием. – Новосибирск, 2007. – С. 323–325.
4. Штрибель, Х. В. Терапия хронической боли : практическое руководство / Х. В. Штрибель ; пер. с нем. Н. А. Осипова, А. Б. Данилова, В. В. Осипова. – М., 2005. – 303 с.
5. Bergman, U. Studies in drug utilization. Methods and applications / U. Bergman // WHO Regional Office for Europe ; WHO Regional Publications. – Copenhagen. WHO Regional Office for Europe // Europ. Series. – 1979. – № 8.
6. De Conno, F. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries : «Are we killing off morphine?» / F. De Conno, C. Ripamonti, Brunelli Cinzia // J. Palliative Medicine. – 2005. – № 19. – P. 179–184.
7. Hamunen, K. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006 / K. Hamunen, P. Paakkari, E. Kalso // Eur. J. Pain. – (in press) // URL : www. EuropeanJournalPain.com.
8. Hamunen, K. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002? / K. Hamunen [et al] // Eur. J. Pain. – 2008. – № 12 (6). – P. 705–715.
9. Hudec, R. Trends in consumption of analgesics in Slovak Republic during 1998–2002 / R. Hudec // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – № 60 (6). – P. 445–448.

© Н. Г. Петрова, М. М. Мартиросян, И. В. Додонова, 2010 г.
УДК 614.1:312.2(471)

**Н. Г. Петрова, М. М. Мартиросян,
И. В. Додонова**

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА ПРИ РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РФ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В связи с тем, что кризис здоровья и здравоохранения в России носит системный характер, отдельные попытки «реформировать» здравоохранение, неоднократно предпринимаемые за последнее десятилетие, носили стихийный, хаотичный характер, а потому были малоэффективными [3]. Не вызывает сомнения, что реформирование здравоохранения в РФ должно быть направлено на повышение качества медицинского обслуживания с целью улучшения здоровья населения, снижения смертности, увеличения продолжительности жизни. В условиях демографического кризиса, ухудшения здоровья практически всех возрастно-половых групп населения, наличия многих факторов риска, ухудшения экологической ситуации значительно возросла необходимость системного понимания и рационального управления здравоохранением.

В теории менеджмента под системой понимается совокупность связанных и взаимодействующих друг с другом элементов, составляющих некоторое целостное образование, имеющее новые свойства, отсутствующие у отдельных ее элементов [1].

Основными признаками системы являются:

- набор элементов (подсистем) с основным (системообразующим) фактором, которым присущи общесистемные качества;
- механизм взаимодействия элементов;
- структура (способ организации), включая способ иерархии, степень подчиненности, цели и функции отдельных элементов;
- граница (отделяющая систему от внешней сферы);
- эмерджентность (появление новых свойств, не присутствующих отдельным элементам);
- обратная связь между элементами и внешней средой;
- адаптивность (способность сохранять качественную определенность в меняющихся условиях);
- возможное разрушение с течением времени (в силу внешних воздействий или внутренних процессов);
- возможность управления.

Системный подход подразумевает не только четкое структурирование и выделение конкретных направлений реализации тех или иных целей (подцелей, задач), но

и баланс следующих составляющих: сроки реализации и возможности реализации (материальные, кадровые, финансовые, информационные и др.). Соответственно, при составлении тех или иных программ, направленных на улучшение (реформирование, модернизацию), должно быть учтено реальное состояние этих возможностей (или, по сути, ресурсов) на момент составления (или принятия) программы, а также определен дефицит, т. е. требуемые ресурсы – по срокам реализации конкретных направлений и источники их пополнения.

Уже на этапе планирования (разработки) программы должен быть учтен весь управленческий цикл, включая организацию выполнения программы, координацию между различными участниками, наличие четкой коммуникации и обратных связей, позволяющих отслеживать ход выполнения программы, а также систему контроля (промежуточного и заключительного), основанную на наличии четких критериев (количественно определенных), которые могут быть оперативно получены и однозначно оценены, и включающую определенный аппарат (субъекты контроля), наделенный властными полномочиями и механизмами воздействия, позволяющими корректировать ход выполнения программы.

Применительно к медицине и здравоохранению в рамках методологии системного подхода необходимо рассмотрение человека в единстве его биологической и социальной сущности и неразрывной динамической связи с окружающей природной и социальной средой; учет взаимосвязи и взаимодействия индивидуального и общественного здоровья; рассмотрение жизненно важных потребностей человека, включая потребность в здоровье как основу свободного, всестороннего и гармоничного развития личности; подход к индивидууму и их совокупности («семья – коллектив – общество») как к сложным динамическим системам со всеми присущими им чертами, многосторонними и многообразными внутренними и внешними связями (причинно-следственными, пространственными, корреляционными и др.).

С этих же позиций следует рассматривать систему здравоохранения (как комплекс государственных, общественных, социально-экономических, медико-санитарных и других мероприятий, используемых обществом для охраны и улучшения здоровья каждого отдельного человека и всего населения в целом как структурного звена всей общественной системы, от эффективности функционирования которого во многом зависит ее деятельность).

Таким образом, рассматривая подходы к решению проблемы улучшения общественного здоровья, необходимо четко понимать, что, как отмечается в уставе ВОЗ, система охраны здоровья – это совокупность государственных, муниципальных, общественных и частных предприятий, учреждений и организаций, а также органов власти и управления, связанных спектром разнообразных отношений, конечным эффектом взаимодействия которых является здоровье.

В рамках этой системы особая (центральная, системообразующая) роль принадлежит подсистеме здравоохра-

нения, которую можно рассматривать как совокупность учреждений, предприятий и организаций (лечебно-профилактические учреждения разных типов и форм собственности, образовательные, научно-исследовательские, фармацевтические учреждения и пр.), связанных устойчивыми административными, правовыми, финансовыми и иными ресурсными отношениями, конечным эффектом взаимодействия которых является улучшение показателей здоровья населения.

Итак, первым методологическим принципом при разработке программы, направленной на снижение смертности и увеличение ожидаемой продолжительности жизни, является принцип системного подхода. Другими (раскрывающими и дополняющими его) принципами, на наш взгляд, должны быть следующие:

- целенаправленность всей программы в целом и всех ее структурных компонентов; декомпозиция целей по функциональному признаку и уровню иерархии;

- выделение профилактики в качестве основной стратегической задачи; неразрывность триады «наука – профилактика – лечение»;

- сочетание различных временных горизонтов программы и обеспечение согласованности разделов программы.

Использование системного подхода для решения проблемы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни включает:

- рассмотрение данных проблем в контексте общих проблем здоровья населения (увеличения рождаемости, снижения заболеваемости, оздоровления нации в целом);

- учет максимально возможного числа факторов, которые определяют уровень здоровья населения в целом и показатели смертности в частности;

- иерархию влияния на данную проблему отдельных структур (начиная с уровня государства – определения его роли и круга вопросов, которые должны быть решены на общегосударственном уровне, и заканчивая самим субъектом конечного воздействия, т. е. индивидуумом);

- определение вопросов взаимодействия и взаимовлияния отдельных подсистем, что позволяет интегрировать их действия и создать единый конечный вектор с четко определенными ориентирами;

- иерархичность самой системы (т. е. использование принципа декомпозиции цели не только по уровню управления, но также по временному принципу (краткосрочные, среднесрочные, долгосрочные) и по функциональному признаку (например, цели, решаемые системой здравоохранения, в том числе амбулаторно-поликлиническими, стационарными, прочими учреждениями и другими, внешними по отношению к этой системе, структурами).

Системный подход подразумевает также построение дерева целей и адекватного ему дерева их решений (конкретных задач). В первом случае выделяют главную цель и подцели разного порядка (первого, второго и т. д.).

Главной целью программы является снижение смертности и повышение средней и продолжительности пред-

стоящей жизни. В качестве основных подцелей (I порядка) мы выделили:

- предупреждение заболеваний, сохранение здоровья здоровых;

- своевременное выявление и адекватное лечение острых и хронических заболеваний;

- снижение факторов риска смерти при наличии хронических заболеваний.

В рамках первой подцели можно выделить следующие подцели II порядка:

- улучшение социально-экономических условий;

- оздоровление окружающей среды;

- предупреждение травматизма;

- формирование санологического поведения населения;

- предупреждение развития и распространения различных инфекционных заболеваний;

- меры по укреплению брачно-семейных отношений;

- создание возможностей для реализации превентивных мер.

Вторая задача (подцель) по своевременному выявлению и адекватному лечению заболеваний может быть структурирована следующим образом:

- организация предварительных, периодических, целевых профилактических осмотров;

- формирование алгоритмов обследования и лечения пациентов при разных заболеваниях;

- создание условий для полного обследования и лечения;

- обеспечение преемственности в работе разных медицинских учреждений;

- обеспечение высокого уровня квалификации медицинского персонала;

- введение единой комплексной системы контроля качества медицинской помощи.

Подцель снижения уровня риска смерти при наличии хронических заболеваний включает в себя:

- диспансеризацию больных;

- наличие условий для восстановительного лечения и реабилитации;

- улучшение качества жизни больных с неизлечимыми заболеваниями.

Структурируя далее подцели II порядка (в том числе выделяя III уровень подцелей), можно сгруппировать их следующим образом (применительно к проблеме охраны здоровья). Улучшение социально-экономических условий должно проявиться в:

- росте уровня доходов населения;

- улучшении жилищно-бытовых условий;

- улучшении социальной инфраструктуры (условия образования, воспитания детей, возможности полноценного отдыха, проведения досуга и т. д.).

Оздоровление окружающей среды включает:

- экономическую составляющую, которая, в свою очередь, включает (что уже может быть отнесено к подцелям III порядка) снижение уровня загрязненности атмосферы (структурируя далее – вследствие уменьшения выброса в атмосферу вредных веществ предприятиями, транспортом; уменьшение количества, быстрая, макси

мальная утилизация и переработка промышленных отходов, озеленение городов и пр.);

- ослабление гелиомагнитного и климатического влияния;

- оздоровление производственной среды (создание на всех производствах условий труда, отвечающих санитарно-гигиеническим нормам, требованиям безопасности и эргономики);

- улучшение бытовой среды (использование экологически «чистых» товаров, механизация ручного труда и пр.).

Задача предупреждения (снижения) травматизма, во-первых, может быть структурирована по его видам, т. е. включать профилактику:

- производственного травматизма;
- бытового травматизма;
- дорожно-транспортного травматизма;
- школьного травматизма;
- спортивного травматизма.

Также может быть использован иной принцип классификации: профилактика умышленных повреждений (убийств) и самоповреждений (самоубийств), несчастных случаев (на производстве, в быту, на улице, в том числе профилактика дорожно-транспортных травм, пожаров и т. д.).

По-разному можно подойти и к детализации задачи формирования санологического поведения. В качестве возможного может быть представлен подход, предусматривающий ранжирование данной цели по уровням реализации: государственный, региональный, индивидуальный. Возможна также дифференциация цели по различным аспектам (направлениям) санологического поведения, включая достаточную двигательную активность, режим труда и отдыха, характер и режим питания, предупреждение и отказ от вредных привычек, формирование сексуальной культуры, мероприятия по психогигиене, повышение уровня медицинской грамотности и медицинской активности.

Задачу предупреждения развития и распространения инфекционных заболеваний можно также разделить на более частные по-разному. Возможно, как и в предыдущем случае, выделить более узкие цели (направления) по уровням управления (государственный, региональный, индивидуальный). Можно также дифференцировать подходы к профилактике с учетом специфики различной инфекционной патологии, выделив, в частности, в отдельные направления профилактику кишечных, воздушно-капельных инфекций, гнойно-септических заболеваний, СПИДа, туберкулеза, заразных кожных заболеваний и инфекций, передающихся половым путем.

Задачу укрепления брачно-семейных отношений, на наш взгляд, следует рассматривать с двух позиций: улучшения соответствующей нравственно-воспитательной работы и совершенствования законодательства в области охраны прав семьи, в том числе детей, а также следует предусмотреть развитие (укрепление) служб социально-психологической помощи семье (в том числе в кризисные периоды).

Задача создания возможностей для реализации превентивных мероприятий включает в себя:

- определение потребности разных групп населения (дети в различные периоды их жизни, лица трудоспособного и старше трудоспособного возраста; мужчины и женщины в различных видах оздоровительных мероприятий);

- строительство адекватного потребности числа спортивных и лечебно-оздоровительных учреждений (с учетом их максимальной приближенности и доступности к населению);

- обеспечение их кадровым составом;

- определение источников финансирования проведения оздоровительных мероприятий с учетом уровня доходов отдельных групп населения.

Реализация задачи своевременного выявления и адекватного лечения заболеваний (подцель II), складывающаяся из 6 подцелей, на наш взгляд, должна начинаться с возможности периодического контроля за состоянием здоровья, что достигается проведением профилактических осмотров. При этом нужно решить следующие основные задачи:

- четко определить контингенты, подлежащие осмотру, и лечебно-профилактические учреждения, их проводящие (что позволит на основе использования балансового метода выявить потребности в данном виде медицинских услуг и определить имеющиеся и потенциальные возможности их удовлетворения);

- разработать алгоритмы осмотров для разных контингентов, которые первоначальным этапом должны включать скрининг, а затем перечень необходимых обследований и консультаций в зависимости от его результатов (дифференцированный по группам риска отдельных заболеваний), причем этот перечень должен быть обязательным для выполнения в ЛПУ, отвечающем за осмотр того или иного пациента;

- разработать единые (желательно электронные) носители информации о результатах осмотра и сформировать единую базу данных, позволяющую обеспечивать преемственность как между различными специалистами (ЛПУ), так и при наблюдении за пациентом в динамике.

При обращении пациентов по поводу конкретных жалоб (заболевания):

- должны быть разработаны единые для всех ЛПУ алгоритмы обследования;

- им должна соответствовать материально-техническая база ЛПУ;

- четко должны быть определены источники финансирования проведения различных диагностических процедур.

Все вместе должно обеспечивать возможность проведения для пациента обследования (консультации) в четко определенные сроки (например, не более месяца), которые должны быть фиксированными и контролироваться соответствующими субъектами управления.

Создание условий для полного обследования и лечения включает триединство материально-технической базы, кадровых и финансовых ресурсов, адекватных пот-

ребностям населения (т. е. первоначальным звеном должно являться определение этих потребностей).

Задача улучшения преемственности в ведении больных различными лечебно-профилактическими учреждениями включает в себя комплекс таких сложных как в научно-теоретическом отношении, так и в практической реализации подзадач, как:

- формирование единых алгоритмов, обязательных для исполнения всеми ЛПУ;
- формирование единых носителей информации;
- создание локальных и региональных сетей в рамках автоматизированных систем управления.

Высокий уровень квалификации персонала, на наш взгляд, должен обеспечиваться при соблюдении следующих условий (решении следующих задач):

- улучшение системы отбора будущих студентов (в том числе целевого набора);
- формирование единого образовательного стандарта и усиление контроля за его реализацией;
- улучшение материально-технической базы, укрепление кадрового состава и материальное стимулирование преподавателей высших и средних специальных учебных заведений;

– совершенствование системы непрерывного последипломного образования (с включением в него системы периодической аттестации всех сотрудников, обязательного их участия в конференциях на уровне ЛПУ, отдельных субъектов, республиканском; привлечением врачей и среднего медицинского персонала к научной работе, стимулированием наставничества и других форм обучения на рабочем месте, изданием необходимых инструктивно-методических материалов).

Формирование единой комплексной системы контроля качества медицинской помощи подразумевает решение следующих конкретных задач:

- четкое определение субъектов контроля и разделение между ними сфер ответственности;
- формирование единых критериев контроля для разных типов ЛПУ, периодичность их анализа и создание баз данных по этим критериям;
- формирование единых учетных документов для проведения экспертной оценки и социологических опросов (с их максимальной формализацией);
- обязательное включение вопросов контроля качества в программы подготовки руководителей всех уровней, врачей и средних работников;
- разработка четкой нормативной базы по контролю качества и издание соответствующей инструктивно-методической литературы.

Диспансеризация больных с хроническими заболеваниями (как направление в системе мер по реализации третьей подцели) не может быть эффективной без:

- разработки четких программ диспансерного наблюдения для больных с разными заболеваниями;

– создания условий для их реализации (в части предоставления возможности для проведения всех видов обследования и лечения, включая медикаментозное, которые должны быть доступными);

– определения критериев эффективности диспансеризации, осуществления постоянного контроля за их достижением.

Одним из наиболее «узких» мест в системе оказания медицинской помощи является организация реабилитации и восстановительного лечения отдельных групп пациентов. Для решения этой сложной проблемы необходимо:

– определить объем реабилитационных мероприятий и потребность в них пациентов с разными заболеваниями (и, естественно, на этой основе – суммарную), включая медицинскую, бытовую, психологическую, трудовую, социальную реабилитацию;

– создать условия (набор ЛПУ, оснащенность, кадры, финансы) для реализации этой потребности.

Задача улучшения качества жизни наиболее «тяжелых» больных тесно перекликается с предыдущей, но, кроме того, предусматривает:

– установление тесного взаимодействия с другими службами (социальной защиты, общественными организациями);

– обеспечение пациентов и их родственников необходимыми средствами жизнедеятельности, расширение индустрии средств ухода;

– развитие сети учреждений соответствующей направленности (отделения и больницы сестринского ухода, хосписы и др.);

– формирование системы обучения и психологической подготовки родственников данной группы пациентов.

Нельзя не признавать, что реализация такой программы может потребовать значительных финансовых средств, кадровых ресурсов, а их реальная эффективность может проявиться в достаточно отдаленные сроки.

Однако она в принципе возможна только при использовании методологии системного подхода, приведенного выше. Основной же перечень предполагаемых направлений (мероприятий) может быть расширен, модифицирован, дополнен с учетом конкретной региональной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов, А. И. Менеджмент / А. И. Орлов. – М.: Знание, 1999. – 360 с.
2. Щепин, О. П. Задачи общероссийской общественной организации «Российское общество по организации здравоохранения и общественного здоровья» / О. П. Щепин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 6. – С. 3–6.
3. Щепин, О. П. Пути решения проблем здравоохранения / О. П. Щепин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2004. – № 1. – С. 12–19.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 378.180.6:612.821.017.2:355.25

**М. Д. Дидур, А. В. Старков,
Ю. В. Цветков, И. В. Лыков,
В. В. Юсупов, К. Н. Гончаров**

ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХОЛО- ГИЧЕСКОЙ И ИНТЕЛЛЕКТУ- АЛЬНОЙ ГОТОВНОСТИ СТУ- ДЕНТОВ, ПРИЗЫВАЕМЫХ НА ВОЕННУЮ СЛУЖБУ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; 1469 ВМКГ, г. Североморск

Мероприятия по определению готовности призывников к прохождению военной службы проводятся в рамках военно-профессиональной ориентации, которая является неотъемлемой частью профессионального психологического отбора.

Мероприятия по профессиональному психологическому отбору осуществляются в соответствии с требованиями Федерального закона от 28 марта 1998 г. № 53-ФЗ «О воинской обязанности и военной службе» [8], Положения о порядке прохождения военной службы и нормативных правовых актов Российской Федерации по вопросам воинской обязанности и военной службы, Руководства по профессиональному психологическому отбору в Вооруженных Силах Российской Федерации [7].

Военно-профессиональная ориентация граждан, поступающих на военную службу, имеет своей целью формирование психологической готовности граждан к овладению военно-учетными специальностями солдат, матросов, сержантов и старшин в процессе их подготовки к военной службе, включает в себя военно-профессиональное просвещение, военно-профессиональное консультирование, военно-профессиональное воспитание.

В литературе по профориентационной работе молодежи чаще всего рассматриваются следующие понятия: профессиональная направленность, профессиональная компетентность, эмоциональная (поведенческая) гибкость, профессиональное самоопределение, готовность к выбору профессии, профессиональная подготовка, профессиональная адаптация, профессиональные установки [1, 4, 5].

В настоящее время существует достаточно большое количество методик, позволяющих проводить изучение интересов и склонностей личности, прогнозировать уровень достижений и удовлетворенность человека своим трудом. В современной практике психодиагностики достаточно широко используются дифференциально-диагностический опросник Е. А. Климова (ДДО), различные модификации карты интересов (модифицированная методика А. Е. Голомштока), методика оценки коммуника-

тивных и организаторских склонностей, профессионально-личностный опросник (профессионально-личностный опросник В. П. Петрова) и др.

Одновременно с профессиональной направленностью личности в процессе профессионального консультирования оцениваются и индивидуально-психологические особенности молодого человека, являющиеся условием успешного выполнения той или иной продуктивной деятельности, т. е. его способности. В структуре способностей выделяют общие качества индивида, отвечающие требованиям не одного, а многих видов деятельности, и специальные качества, отвечающие более узкому кругу требований конкретной деятельности. В настоящее время для оценки общих способностей целесообразно использовать универсальные наборы методик оценки познавательных психических процессов, результаты которых могут быть использованы и в интересах профессиональной ориентации. К их числу можно отнести такие, как батарея интеллектуальных тестов «КР-3-85», тест структуры интеллекта Амтхауэра, тест Ровена и др. [2, 6].

Любой профессионал должен уметь максимально эффективно выполнять свои функциональные обязанности, использовать свои собственные знания, навыки и умения, правильно строить взаимоотношения с окружающими в любых условиях профессиональной деятельности. Эти качества тесно связаны с особенностями личности. Причем различные виды профессиональной деятельности предъявляют к человеку, выполняющему ту или иную деятельность, определенные требования. Для того чтобы определить степень соответствия личностных особенностей человека специфике профессиональной деятельности, используют так называемые личностные тесты.

Психологическая готовность граждан в процессе их подготовки к военной службе – осознание гражданами необходимости подготовки по военно-учетным специальностям для дальнейшего эффективного выполнения служебных обязанностей на воинских должностях. Формирование профессионально-важных качеств граждан в процессе соответствующей подготовки для успешного выполнения служебных обязанностей в воинском коллективе при отсутствии отрицательной мотивации к военной службе.

Среди основных направлений формирования психологической готовности граждан к овладению военно-учетными специальностями в процессе их подготовки к военной службе условно можно выделить следующие:

- социально-экономического благополучия;
- педагогического воздействия;
- информационного влияния;
- юридического и правового просвещения;
- психического и социально-психологического развития;
- физиолого-гигиенического просвещения;
- физической культуры.

Все выделенные направления формирования психологической готовности неразрывно связаны между собой.

К формам формирования психологической готовности граждан к овладению военно-учетными специальностями

тами в процессе их подготовки к военной службе относят индивидуальные, групповые и общественные.

Наряду с этим, в отечественной психологической литературе выделяют и разрабатывают следующие компоненты психологической готовности граждан в процессе их подготовки к военной службе: интеллектуальный, личностный, коммуникативный, мотивационный, эмоционально-волевой, субъективный.

Интеллектуальная составляющая – это соответствующий возрастному периоду уровень зрелости всех познавательных психических процессов (ощущение, восприятие, представление, внимание, память, мышление).

Личностная составляющая – это зрелость системы отношений призывника. Это его отношение к самому себе, к взрослым, к сверстникам, отношение к выполнению воинского долга.

Мотивационная составляющая – это зрелость мотивационной сферы, военно-профессиональная направленность по овладению воинскими учетными специальностями по предназначению, включающая в себя развитие познавательной мотивации, а также мотивации достижения.

Эмоционально-волевая составляющая – это способность принять задачу, рационально действовать по ее осуществлению, уметь критически анализировать полученный результат. В ее основе лежит нервно-психическая устойчивость личности, адаптивные возможности и способности, позволяющие выполнять задачу в экстремальных условиях.

Субъективная составляющая – это зрелость гражданина как будущего субъекта учебно-боевой деятельности, включающая в себя предпосылки к овладению воинскими учетными специальностями.

Коммуникативная (социально-психологическая) составляющая к военно-профессиональному обучению в период подготовки к прохождению воинской службы подразумевает способность призывника адекватно устанавливать контакты с командирами и начальниками, сослуживцами разных периодов призыва.

В соответствии с этими методологическими подходами в каждой сфере военно-профессиональной деятельности используются соответствующие методы формирования психологической готовности и эффективного овладения военно-учетной специальностью.

Подготовка граждан к военной службе предусматривает обязательную и добровольную подготовку и осуществляется в соответствии с требованиями постановления Правительства РФ от 31 декабря 1999 г. № 1441 «Об утверждении положения о подготовке граждан Российской Федерации к военной службе» на кафедре мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф университета.

Методика определения психологической и интеллектуальной готовности призывников

В настоящее время для оценки общих способностей целесообразно использовать универсальные наборы методик оценки познавательных психических процессов,

результаты которых могут быть использованы и в интересах профессиональной ориентации (батарея интеллектуальных тестов «КР-3-85»).

Для изучения процессов адаптации призывников используется многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО). Он разработан А. Г. Маклаковым и С. В. Черяниным (1994) и предназначен для изучения адаптационных возможностей индивида на основе оценки некоторых психофизиологических и социально-психологических характеристик личности, отражающих интегративные особенности психического и социального развития. По результатам анализа МЛО «Адаптивность» выносится итоговое заключение об уровне адаптации призывников, учитывающее следующие интерпретации групп адаптационных способностей [3]:

1 группа – устойчивая (хорошая) адаптация. Медико-психологических отклонений не выявлено, нервно-психические срывы маловероятны. При наличии других положительных данных можно рекомендовать на специальности, требующие повышенной нервно-психической устойчивости. Предполагает стойкую компенсацию патологических проявлений и удовлетворительный уровень социального функционирования в течение нескольких лет;

2 группа – парциальная (удовлетворительная) адаптация. Выявлены незначительные медико-психологические отклонения функционального характера. Существует вероятность нервно-психических срывов, особенно в экстремальных условиях. На специальности, требующие повышенной нервно-психической устойчивости, рекомендуются после дополнительного динамического наблюдения психологами. Целесообразно проведение психокоррекционных мероприятий общего воспитательного характера в период адаптации к военной службе. Адаптация проявляется в зависимости от условий существования: хорошо адаптированная личность при смене жизненного стереотипа может дать «срыв», но при возвращении в привычную ситуацию вновь демонстрирует высокий адаптивный уровень;

3 группа – неустойчивая (неудовлетворительная) адаптация. Выявлены значительные медико-психологические отклонения, которые могут проявиться в виде эмоционально-волевых нарушений, отклонений в поведении, низкой обучаемости и эффективности профессиональной деятельности. Нуждаются в консультации психоневролога, при необходимости – проведении стационарного обследования. Необходимо проведение мероприятий психокоррекции врачами-психофизиологами и психологами. Адаптация характеризуется периодическим срывом социального функционирования по незначительным поводам и причинам;

4 группа – дезадаптация. Выявлены резко выраженные медико-психологические отклонения. Существует вероятность наличия нервно-психического заболевания. Рекомендуется сбор уточняющих сведений от родственников, из медицинских учреждений (в случаях имевшихся госпитализаций). Обязателен осмотр психиатра, динамическое наблюдение психологами. При необходимости – стационарное обследование в условиях психиатрического

го отделения и освидетельствование на предмет годности к военной службе. Обязательное проведение психокоррекционных мероприятий. Деадаптация проявляется выраженным уровнем нарушения социального функционирования, приводящим к серьезным конфликтам межличностного и внутриличностного характеров.

При вынесении заключения о пригодности к военной службе проводится социально-психологическое изучение призывников, поступающих на военную службу. В рамках изучения анализируются социальные характеристики, основные мотивы, побуждающие идти на военную службу (социальные, материальные и личностные), общая военно-профессиональная направленность. Также оцениваются индивидуально-психологические характеристики личности и познавательные психические процессы кандидата, необходимые для успешной военно-профессиональной деятельности.

По результатам профессионального психологического отбора призывников выносятся одно из следующих заключений:

– рекомендуется в первую очередь – первая категория профессиональной пригодности (полностью соответствует требованиям успешной военно-профессиональной деятельности);

– рекомендуется – вторая категория профессиональной пригодности (в основном соответствует требованиям успешной военно-профессиональной деятельности);

– рекомендуется условно – третья категория профессиональной пригодности (минимально соответствует требованиям военно-профессиональной деятельности);

– не рекомендуется – четвертая категория профессиональной пригодности (не соответствует требованиям военно-профессиональной деятельности).

Среди направлений работы университета по формированию психологической и интеллектуальной готовности студентов следует выделить следующие:

1) планирование и организация посещения студентов университета военных музеев, высших военных образовательных учреждений, суворовских военных, Нахимовского военно-морского училищ и кадетских корпусов Министерства обороны Российской Федерации, торжественных мероприятий, посвященных Дню Победы, Дню Защитника Отечества;

2) расширение практики организации встреч студентов с ветеранами войн и боевых действий, привлечение ветеранов к занятиям по «Основам военной службы», к открытым занятиям в вузе;

3) взаимодействие военных комиссариатов со спортивными секциями, клубами для ознакомления студентов с воинскими должностями, предусматривающими специальную спортивную подготовку;

4) участие психолога вуза в проведении занятий по «Основам военной службы» для разбора ситуационных задач по конкретным конфликтным ситуациям в среде военнослужащих и выходу из них. Формирование эффективных адаптивных механизмов совладающего поведения у студентов университета;

5) рассмотрение вопроса о введении курса занятий по «Основам военной службы» в университете;

6) разработка информационного сборника («Карманного справочника студента-призывника») с разделами:

– история возникновения обязательной военной службы в России и других зарубежных странах;

– правовые основы прохождения военной службы;

– перечень основных статей воинского устава, защищающих права военнослужащих;

– основные нормы довольствия военнослужащих по призыву (денежное, продовольственное и вещевое обеспечение, торгово-бытовое обслуживание);

– оказание медицинской и психологической помощи военнослужащим;

– указание льгот военнослужащим, отслужившим военную службу по призыву;

7) совместно с руководителями СМИ рассмотрение вопроса об увеличении числа телевизионных, публицистических и рекламных проектов, отражающих привлекательную сторону военной службы. В последнее время на экранах телевидения и в журналистских публикациях преобладает комическая и негативная информация о военной службе, практически отсутствует позитивная реклама.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие рыночных отношений, социально-экономическая нестабильность и изменение социокультурных ценностей предопределяют необходимость поиска новых подходов к решению актуальных проблем студентов, призываемых на военную службу.

Экономический кризис повлек за собой безработицу и сокращение списка доступных специальностей и профессий. Снижение престижа службы в армии среди молодежи приводит к отрицательной мотивации к призыву и прохождению военной службы гражданами.

В этих условиях меняется отношение людей к знаниям и военной службе. Многочисленные социологические социально-психологические исследования показывают, что в последние годы усилился прагматизм студентов. Сегодня они оценивают выбранную профессию со строго определенных позиций: получают ли они такие знания, которые помогут им найти место в жестких условиях рыночной конкуренции и обеспечить материальное положение, а также возможность занять престижную должность.

Для разработки требований и критериев определения пригодности к военной службе студентов университета необходимо провести исследования в области военно-профессиональной ориентации граждан медицинских вузов в процессе подготовки к военной службе. Это исследование позволит совершенствовать формы и методы формирования психологической и интеллектуальной готовности (общие формы и методы указаны в п. 2.2 «Методических рекомендаций по военно-профессиональной ориентации граждан (для военных комиссариатов)», утвержденных директивой ГШ ВС РФ 2001 г. № 315К/2/604).

В ходе работы планируется разработать учебно-методическое пособие по взаимодействию специалистов по профотбору военных комиссариатов и преподавателей университета. В целях создания единой системы проведения военно-профессиональной ориентации граждан в процессе их подготовки к военной службе в содержании пособия отразить вопросы, касающиеся военно-профессиональной ориентации, для профессорско-преподавательского состава; психологов; студентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов, С. М. Профессиональная ориентация молодежи на основе комплексной психологической оценки личности / С. М. Булатов, И. Д. Кудрин, В. К. Товкань. – Краснодар, 1991. – 170 с.

2. Даниличева, Н. А. Психология профессионального выбора / Н. А. Даниличева, Л. А. Балакирева. – СПб. : СЛП, 1998. – 144 с.

3. Избранные лекции по клинической, экстремальной и военной психиатрии : учеб. пособие / под ред. проф. В. К. Шамрея. – М. : ПАГРИ-Принт, 2007. – 544 с.

4. Климов, Е. А. Психология профессионального самоопределения / Е. А. Климов. – Ростов на/Д : Феникс, 1996. – 512 с.

5. Методические рекомендации по профессиональной ориентации учащихся для обучения в межшкольных учебно-производственных комбинатах. – Минск, 1982. – 106 с.

6. Митина, Л. М. Психологическое сопровождение выбора профессии : науч.-метод. пособие / Л. М. Митина [и др.]. – М. : Москов. психол.-соц. ин-т ; Флинта, 1998. – 184 с.

7. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 26 янв. 2000 г. № 50.

8. Собрание законодательства Российской Федерации. – 1998. – № 13. – Ст. 1475.

Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,
улица Льва Толстого, 6/8

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова

Телефон: (812) 234-27-78

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 618.18-073.756.8

**И. В. Гайворонский, С. В. Виноградов,
Н. Ю. Бессонов, А. В. Мишакова**

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОМЕЖНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ЖЕНЩИН

Кафедра морфологии, кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, визуализация структур тазового дна возможна с помощью ультразвукового исследования промежности, а также, отчасти, с помощью трехмерного эндоанального или эндоректального ультразвукового исследования [14]. Несмотря на преимущества ультразвукового исследования, такие как доступность применения, низкая стоимость, отсутствие необходимости специальной подготовки пациента, данный метод исследования обладает существенным недостатком. В частности, принципы исследования и измерительные методики не стандартизированы в связи с невозможностью визуализации костных структур и получением суммарных изображений.

Магнитно-резонансная томография (МРТ), благодаря отсутствию ионизирующего излучения, возможности достижения высокой контрастности мягких тканей и получения изображений во многих проекциях, становится методом выбора для детализированного исследования женского малого таза [2]. Этот метод позволяет осуществлять комплексную оценку морфологических и морфометрических характеристик тазового дна на живом человеке [3, 6, 7, 10].

Сведения о последовательности проведения МРТ для выявления конкретных мышечных структур дна малого таза и их последующего измерения в проанализированной нами литературе касались исключительно *m. levator ani* и ее частей [11]. Остальные структуры тазового дна до настоящего времени оставались без должного внимания со стороны исследователей. Однако область женского малого таза вызывает особый интерес в связи с частой травматизацией во время родов, а также при выполнении эпизиотомии. Разрушение или растяжение структуры тазового дна влечет за собой пролапс прямой кишки и внутренних половых органов [4].

Целью данного исследования явилась оценка возможностей МРТ-исследования структурных компонентов промежности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прижизненное морфометрическое исследование структур тазового дна было проведено на магнитно-резонансном томографе SIGNA HDx фирмы *GE Medical Systems* (США) у 7 пациенток женского пола в возрасте от 30 до 64 лет. У всех пациенток патологии мягких тканей и костных структур таза обнаружено не было. МР-томограммы были выполнены во фронтальной плоскости (T2-взвешенные изображения, 25 срезов, толщина среза – 5 мм, промежутки между срезами – 6 мм, импульсная последовательность TSE (turbo spin echo), TR (time repetition) = 4420 мс, TE (time echo) = 110,64 мс), а также в сагиттальной и аксиальной плоскостях с использованием сходной методики. Произведено сопоставление МР-сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях.

Последующая обработка данных осуществлялась при помощи программы Alda MultiVox DICOM Viewer.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа магнитно-резонансных томограмм установлено, что костный таз, а также макроскопически видимые мышечные структуры промежности с помощью данного метода визуализируются хорошо. МРТ позволяет получать необходимое количество изображений-срезов области таза в трех стандартных (фронтальной, сагиттальной и аксиальной) плоскостях с последующим измерением необходимых параметров мягкотканых структур.

Так, на снимках, выполненных для каждой стандартной плоскости, можно определить следующие морфометрические характеристики тазового дна: размеры половой щели, расстояние между верхушкой копчика и нижним краем *m. sphincter ani externus*, толщину и переднезадний диаметр наружного сфинктера заднего прохода и сфинктера мочеиспускательного канала, метрические характеристики частей *m. levator ani*, глубокой поперечной мышцы промежности, луковично-губчатой мышцы, размеры седалищно-прямокишечных ямок, а также толщину подкожной жировой клетчатки в области шва промежности.

Серия фронтальных томограмм, проходящих через весь малый таз, позволяет определять такие размеры, как глубина и ширина седалищно-прямокишечных ямок, поперечный диаметр наружного сфинктера заднего прохода и сфинктера мочеиспускательного канала, морфометрические параметры подвздошно-копчиковой части *m. levator ani*, в меньшей степени – толщины луковично-губчатой мышцы и длины глубокой поперечной мышцы промежности. Кроме того, серия фронтальных томограмм позволяет количественно оценить толщину подкожной жировой клетчатки в различных областях дна таза (рис. 1).

На серии сагиттальных МРТ-изображений оптимально определяется форма седалищно-прямокишечных ямок и их переднезадний размер, визуализируется толщина глубокой поперечной мышцы промежности, а также толщи-



Рис. 1. Срединная МР-томограмма таза, выполненная во фронтальной плоскости: 1 – *m. levator ani*; 2 – глубокая поперечная мышца промежности; 3 – седалищно-прямокишечная ямка

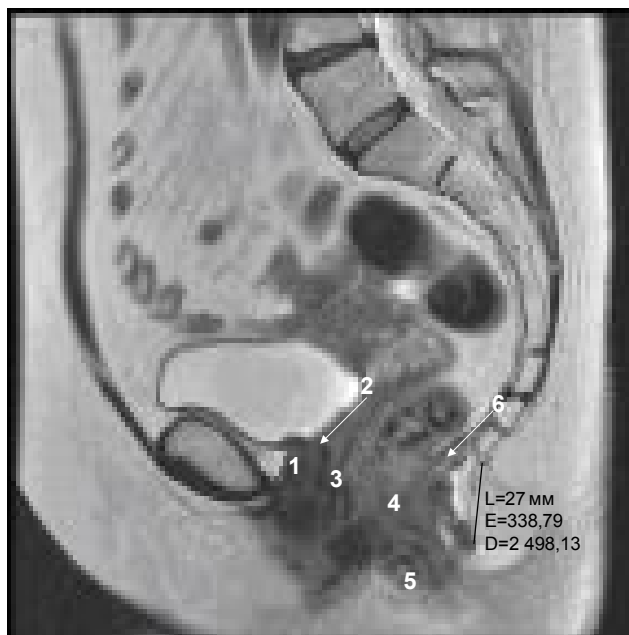


Рис. 2. Срединная МР-томограмма таза, выполненная в сагиттальной плоскости: 1 – уретра; 2 – глубокая поперечная мышца промежности; 3 – влагалище; 4 – прямая кишка; 5 – *m. sphincter ani externus*; 6 – *m. levator ani*. Линией обозначено расстояние от верхушки копчика до заднего края *m. sphincter ani externus*

на и протяженность *m. levator ani*. На срединных сагиттальных срезах возможно измерить расстояние между верхушкой копчика и задним краем *m. sphincter ani externus* (рис. 2).

Серия аксиальных МР-томограмм оптимальна для определения формы седалищно-прямокишечных ямок и их поперечных размеров, оценки лобково-прямокишечной и копчиковой частей *m. levator ani* (рис. 3, 4) (при изменении ее нормальных анатомических параметров можно сделать вывод о несостоятельности мышц тазового дна, рубцовых изменениях и асимметрии после эпизиотомии [8, 12]).

Поскольку мышцы тазового дна представляют собой сложную трехмерную структуру [13], линейные измерения, выполняемые по плоскостным изображениям, могут существенно отличаться [14]. Для нивелирования этих ошибок мы предлагаем выполнять исследование мышц таза с помощью серии косых (аксиальных) МР-томограмм таза. Данная методика позволяет дублировать измерение поперечных размеров, а в ряде случаев, в зависимости от исследуемой области (мочеполовая или заднепроходная), более точно определять длиннотные и широтные размеры мышечных структур дна малого таза. Угол наклона той или иной серии аксиальных срезов определялся в зависимости от величины фронтального угла промежности [1]. Кроме того, комбинированное в различных срезах измерение расстояний между соответствующими костными точками, труднодоступными при других методах исследования, позволяет вычислить площади анальной и урогенитальной областей. Данные параметры ранее не исследовались, однако они подвержены существенным колебаниям в зависимости от половых и типовых характе-

ристик таза. Мы считаем, что в сочетании с измерением фронтального угла промежности величины площадей указанных областей являются важными при прогнозировании возможного развития заболеваний, связанных с несостоятельностью структур тазового дна.

Применение МРТ открывает новые возможности в прижизненном изучении строения таза. МРТ позволяет получать томограммы любых слоев тела в любом количестве с чрезвычайной контрастностью и высокими демонстрационными свойствами относительно состава и вида тканей. Данный метод исследования обладает высокой разрешающей способностью и визуализирует анатомические данные наиболее приближенно к методу анатомических распилов таза, позволяет оценивать структуры тазового дна относительно костного таза, а следовательно, обеспечивает необходимую точность измерений. Так как исследования с помощью МРТ строго стандартизированы, несмотря на высокую стоимость, данный метод исследования является методом выбора и обеспечивает преемственность между исследователями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МРТ является высокоинформативным прижизненным методом изучения метрических характеристик промежности. МР-томография позволяет не только определять метрические ориентиры и линейные параметры различных структур дна малого таза, но и дает возможность оценить их пространственно-топографическое взаимоотношение как целостной структуры. В дальнейшем для изучения функционального состояния мышц тазового дна в динамике и его значения в патологии внут-



Рис. 3. Аксиальная МР-томограмма, выполненная на уровне седалищных бугров: 1 – половая щель; 2 – уретра; 3 – влагалище; 4 – прямая кишка; 5 – седалищно-прямокишечная ямка; 6 – *m. levator ani*



Рис. 4. Аксиальная МР-томограмма, выполненная на уровне нижней границы лобкового симфиза: 1 – уретра; 2 – влагалище; 3 – прямая кишка; 4 – седалищно-прямокишечная ямка; 5 – *m. levator ani*

ренных органов (таких как опущения и пролапсы) мы планируем провести функциональную динамическую МРТ промежности. К сожалению, пока не разработаны единые стандарты проведения данных исследований, поэтому их результаты не сопоставимы [5, 9, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайворонский, И. В. Устройство для измерения фронтального угла промежности / И. В. Гайворонский, С. В. Виноградов, Н. Ю. Бессонов // Бюллетень. – 2008. – № 9. – 27 марта.
2. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика в гинекологии : руководство для врачей / Г. Е. Труфанов, В. О. Панов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2008. – 592 с.
3. Aukee, P. An evaluation of pelvic floor anatomy and function by MRI / P. Aukee [et al] // Eur. Jour. of obstetrics and gynecology and reproductive biology. – 2004. – Vol. 112. – P. 84–88.
4. Beate Carriere. The pelvic floor / Beate Carriere, Cynthia Markel Feldt // Georg Thieme Verlag. – Stuttgart, 2003. – P. 377–380.
5. Bertschinger, K. M. Dynamic MR imaging of the pelvic floor performed with patient sitting in an open-magnet unit versus with patient supine in a closed-magnet unit / K. M. Bertschinger, F. H. Hetzer, J. E. Roos // Radiology. – 2002. – Vol. 223. – P. 501–508.
6. Bo, K. Dynamic MRI of the pelvic floor muscles in an upright sitting position / K. Bo, F. Lilleas, T. Talseth // Neurourol. Urodyn. – 2001. – Vol. 20. – P. 167–174.
7. Constantinou, C. E. Determining the displacement of the pelvic floor pelvic organs during voluntary contractions using MRI in younger and older women / C. E. Constantinou [et al] // British jour. of urology international. – 2002. – Vol. 90. – P. 408–414.
8. DeLancey, J. O. The appearance of levator ani muscle abnormalities in MR images after vaginal delivery / J. O. DeLancey [et al] // Obstetrics and gynecology. – 2003. – Vol. 101. – P. 46–48.
9. Goodrich, M. A. Magnetic resonance imaging of pelvic floor relaxation : dynamic analysis and evaluation of patients before and after surgical repair / M. A. Goodrich [et al] // Obstetrics and gynecology. – 1993. – Vol. 82. – P. 883–891.
10. Hamm, B. MRI and CT of the female pelvis / B. Hamm [et al]. – Berlin : Springer-Verlag, 2007. – P. 293–308.
11. Hoyte, L. Linear measurements in 2-dimensional pelvic floor imaging : the impact of slice tilt angles on measurement reproducibility / L. Hoyte [et al] // Am. jour. of obstetrics and gynecology. – 2001. – Vol. 185. – P. 537–544.
12. Kruger, J. Alteration in levator ani morphology in elite nulliparous athletes : a pilot study / J. Kruger [et al] // Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology. – 2005. – Vol. 45. – P. 42–47.
13. Parikh, M. Three dimensional virtual reality model of the normal female pelvic floor / M. Parikh [et al] // Annals of biomechanics engineering. – 2004. – Vol. 32. – № 2. – P. 292–296.
14. Pescatori, M. Imagining atlas of the pelvic floor and anorectal diseases / M. Pescatori [et al]. – Springer-Verlag, 2008. – P. 9–16.
15. Yang, A. Pelvic floor descent in woman : dynamic evaluation with fast MR imaging and cinematic display / A. Yang, J. L. Mostwin, N. B. Rosenshein // Radiology. – 1991. – Vol. 179. – P. 25–33.

РЕЗЮМЕ

И. В. Гайворонский, С. В. Виноградов, Н. Ю. Бессонов, А. В. Мишакова

Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке морфологических характеристик промежности у взрослых женщин

Цель данного исследования заключалась в анализе возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) в изучении морфологических характеристик промежности у взрослых женщин. Исследование структур тазового дна было проведено на магнитно-резонансном томографе у 7 пациенток женского пола. МР-томограммы были выполнены во фронтальной, сагиттальной и аксиальной плоскостях, а также в плоскости, определенной с помощью фронтального угла промежности (косая аксиальная). Последующая обработка данных осуществлялась при помощи программного обеспечения. В ходе анализа магнитно-резонансных томограмм установлено, что костный таз, а также макроскопиче-

ски видимые мышечные структуры промежности с помощью данного метода визуализируются хорошо. МРТ позволяет получать необходимое количество изображений-срезов области таза в трех стандартных (фронтальной, сагитальной и аксиальной) и косой аксиальной плоскостях, с последующим измерением необходимых параметров мягкотканых структур. МРТ является методом выбора для комплексной оценки морфологических характеристик тазового дна на живом человеке.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, морфометрия, тазовое дно, фронтальный угол промежности.

SUMMARY

I. V. Gajvoronsky, S. V. Vinogradov, N. Y. Bessonov, A. V. Mishakova

Possibilities of magnetic resonance imaging in estimation of morphological characteristics of the perineum in adult women

The objective of this research was to assess the possibilities of magnetic resonance imaging (MRI) in studying morphological characteristics of the perineum in adult women. Magnetic resonance imaging (MRI) was used for evaluation of the pelvic floor structures in 7 women. MR-tomograms were taken in frontal, sagittal and axial planes, and also in the plane defined according to the frontal corner of the perineum (slanting axial). The subsequent data processing was carried out by means of the software. Tomograms demonstrated good visibility of the bony pelvis and of microscopical muscular structures. MRI gives the required quantity of images in three standard dimensions (frontal, sagittal and axial) and slanting axial planes with the subsequent measurements of the pelvic floor structures. MRI is a method of choice in complex estimation of morphological characteristics of the pelvic floor in humans.

Key words: magnetic resonance imaging (MRI), morphometry, pelvic floor, frontal corner of the perineum.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 612.2-002.5-073.756.8]:616.428

**П. В. Гаврилов, В. Е. Савелло,
Н. Ю. Скибарь, М. В. Павлова,
М. Н. Кондакова**

КОМПЬЮТЕРНО – ТОМОГРА – ФИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА ИЗ – МЕНЕНИЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Особенностью туберкулеза органов дыхания в современных условиях является частое вовлечение в специфический процесс внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ), особенно при остро прогрессирующих его формах [1, 4, 6]. По секционным данным, в течение последних лет частота специфического поражения внутригрудных лимфоузлов у взрослых, умерших от туберкулеза, продолжает нарастать (1994–1995 гг. – 10,8 %; 2004–2006 гг. – 55,0 %). При этом отмечается низкий процент диагностики поражения ВГЛУ при жизни [2, 3].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных возможностям спиральной компьютерной томографии (СКТ) в диагностике и дифференциальной диагностике внутригрудных лимфоаденопатий при туберкулезе органов дыхания, остается еще много нерешенных проблем. Многолетнее активное применение СКТ оставляет открытым вопрос дифференциальной диагностики поражения ВГЛУ и, при выявлении туберкулеза, определения его активности.

Целью нашего исследования являлось изучение компьютерно-томографической семиотики изменений в лим-

фатических узлах при туберкулезе органов дыхания и сопоставление результатов лучевых методов с морфологическими исследованиями.

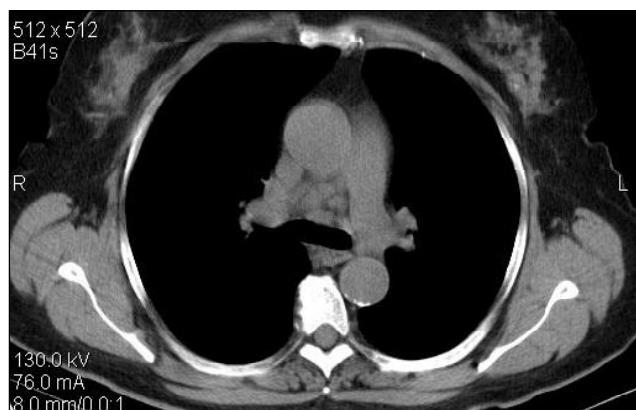
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ скиалогической картины, полученной при СКТ, увеличенных внутригрудных лимфоузлов ($n=316$) и кальцинатов ($n=61$) у 137 пациентов с различными формами туберкулеза органов дыхания. Оценивалось количество лимфоузлов в группе, размеры, их форма, контуры, структура (с использованием денситометрического анализа), характер накопления контрастирующих препаратов после внутривенного болюсного усиления, а также состояние перинодулярной клетчатки. Проведено патоморфологическое исследование 109 групп лимфатических узлов, резецированных у 53 больных.

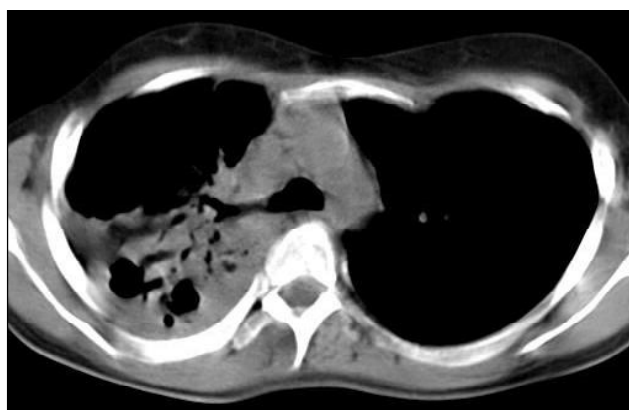
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе скиалогической картины лимфатических узлов при СКТ (МСКТ) в подавляющем большинстве случаев – 293 (92,7 %) – отмечена множественность увеличения внутригрудных лимфатических узлов в группе (рисунок, а). В 212 (67,1 %) группах обнаружена нечеткость и размытость контуров лимфатических узлов, из них в 126 (39,9 %) контуры отдельных лимфоузлов достоверно определить не представлялось возможным, лимфатические узлы сливались в единый конгломерат (рисунок, а). В 212 (67,1 %) группах визуализировалось уплотнение перинодальной клетчатки.

Структура лимфатических узлов в большинстве случаев – 224 (70,9 %) – была однородной. При применении денситометрического анализа (измерение плотности в единицах Хаунсфилда) значения коэффициентов ослабления располагались в диапазоне 25–50 HU. В 92 (29,1 %) лимфатических узлах отмечалась неоднородность структуры с участками повышения (до 51–94 HU) плотности (рисунок, в).



а



б



в



г

Изменения во внутригрудных лимфатических узлах при СКТ у пациентов с туберкулезом органов дыхания: а – компьютерная томограмма в аксиальной плоскости на уровне бифуркации трахеи. Множество увеличенных лимфатических узлов в бифуркационной группе с наибольшим размером до 1,5 см; б – компьютерная томограмма в аксиальной плоскости на уровне дуги аорты. В правой трахеобронхиальной группе определяется конгломерат лимфатических узлов общим размером $2,8 \pm 3,2$ см; в – компьютерная томограмма в аксиальной плоскости на уровне дуги аорты. В правой нижней паратрахеальной группе определяется лимфоузел размерами $1,5 \times 1,1$ см. Структура его неоднородна за счет множества включений повышенной плотности; г – компьютерная томограмма в аксиальной плоскости на уровне бифуркации трахеи. Определяется конгломерат лимфатических узлов в бифуркационной группе, структура его неоднородна за счет участков повышенной плотности от 50 до 400 ед Н

Сочетание формирования конгломератов с изменением структуры за счет участков повышенной плотности выявлено в 41 (12,9%) случае, из них в 7 (2,2%) группах – выраженный полиморфизм рентгенологической картины лимфатических узлов (рисунок, г).

Участки уплотнения с высокими денситометрическими характеристиками (более 100 HU), обусловленные включением солей кальция, отмечались в 61 (19,3%) группе лимфатических узлов. Максимальные размеры кальцинированных лимфоузлов составили $7,0 \pm 3,6$ мм, контуры их были четкие, слияния в конгломерат не зафиксировано.

При МСКТ-ангиографии, выполненной 18 пациентам с увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами, обнаружено умеренное гомогенное усиление ткани лимфатических узлов с повышением плотности в пределах 10–15 HU. Участков пониженной плотности ($+10 \dots +25$ HU), считающихся характерными для туберкулезных изменений лимфатических узлов, в нашем исследовании не отмечено.

Размеры внутригрудных лимфатических узлов в различных группах колебались от 9 до 25 мм. Наибольших размеров достигали бифуркационные ($19,7 \pm 5,1$ мм) и правые нижние паратрахеальные ($16,1 \pm 1,9$ мм) лимфоузлы.

Для оценки информативности различных изменений лимфатических узлов в диагностике характера поражения по этиологическому признаку (специфическое или неспецифическое) проведено сопоставление данных СКТ (МСКТ) с патоморфологическим исследованием резецированных групп лимфатических узлов ($n=109$).

По результатам патоморфологических исследований лимфатических узлов сформированы 3 группы: в первую группу вошли лимфоузлы с гистологически верифицированным туберкулезным лимфаденитом ($n=60$), во вторую – с реактивной гиперплазией ($n=29$), в третью – с посттуберкулезными рубцами ($n=20$). При морфологическом исследовании в лимфатических узлах со специфическим поражением во всех случаях определялись множественные продуктивные эпителиоидно-клеточные бугорки с гигантскими клетками Лангханса. Во второй группе отмечались

Изменения в лимфатических узлах на СКТ (МСКТ) у оперированных пациентов при различном характере поражения лимфатических узлов

Характер поражения лимфоузлов	Множественность л/у в группе	Наличие участков повыш. плотности	Формирование конгломератов	Изменения окружающей клетчатки
Туберкулезный лимфаденит (n=60)	56 (93,3 %)	34 (56,6 %) *	41 (68,3 %) *	43 (71,7 %)
Реактивный лимфаденит (n=29)	26 (89,7 %)	0 (0 %)	1 (3,4 %)	21 (72,4 %)
Посттуберкулезные рубцы (n=20)	13 (65,0 %)	20 (100 %)	0 (0 %)	15 (75 %)

* – $p < 0,05$ при сравнении групп.

различные реактивные изменения в виде персистирующих форм реактивных гиперплазий. В третьей группе при морфологическом исследовании в лимфатических узлах зафиксированы посттуберкулезные рубцы. Данных за активный специфический процесс не получено.

Из данных таблицы видно, что наибольшая диагностическая информативность ($p < 0,05$) отмечена при выявлении неоднородности структуры лимфатических узлов за счет участков повышенной плотности и формирования конгломератов лимфоузлов. Эти изменения в подавляющем случае определяли при туберкулезном лимфадените.

Изменения структуры лимфатических узлов зависели от выраженности морфологических проявлений туберкулезного лимфаденита. При наличии единичных свежих продуктивных специфических очагов в 52,9 % случаев изменения структуры лимфатических узлов при СКТ (МСКТ) не определялось.

В лимфатических узлах с полиморфными специфическими очагами и некротизирующимися специфическими изменениями во всех случаях при СКТ (МСКТ) выявлены изменения структуры. С высокой частотой (73,5 % и 75,0 % соответственно) определялось сочетание зон повышенной плотности при денситометрическом анализе ткани лимфоузла и формирование конгломератов лимфатических узлов.

Характер морфологических изменений в лимфатических узлах (гранулематозная воспалительная реакция) объясняет отсутствие при СКТ (МСКТ) зон пониженной плотности (+10...+25 НУ) и наличие кольцевидного контрастного усиления по периферии при внутривенном контрастировании, которые считаются характерными для туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов [5]. Эти симптомы отражают казеозно-некротические изменения ткани лимфатического узла, которые не зафиксированы ни в одном лимфатическом узле в нашем исследовании.

Таким образом, туберкулезный лимфаденит внутригрудных лимфатических узлов характеризуется поражением нескольких лимфатических узлов в группе с умеренным увеличением их размеров и преобладанием продольного размера над поперечным, нечеткостью контуров и тенденцией к формированию конгломератов и уплотнению перинодулярной клетчатки. Структура лимфатических узлов неоднородна за счет включения участков уплотнения с коэффициентами ослабления 51–94 НУ.

Наиболее важными диагностическими признаками туберкулезного лимфаденита являются изменение струк-

туры лимфатических узлов за счет участков повышенной плотности (более) 50 ед. НУ, формирование конгломератов лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм, Н. М. Патологическая анатомия лекарственно устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза легких / Н. М. Блюм [и др.] // Архив патол. – 2005. – № 2. – С. 38–40.
2. Кобелева, Г. В. Характер патоморфологических изменений у умерших от туберкулеза в условиях его эпидемии / Г. В. Кобелева [и др.] // Туберкулез в России : Материалы VIII Росс. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 104.
3. Кондрашов, Д. Л. Патологоанатомическая и танатогенетическая характеристика по данным судебно-медицинской экспертизы : дисс. канд. мед. наук / Д. Л. Кондрашов. – Челябинск, 2006. – 22 с.
4. Остроумова, О. М. Поражение внутригрудных лимфатических узлов у больных деструктивным туберкулезом легких / О. М. Остроумова, В. Б. Ивановский // 16-й нац. конгр. по болезням органов дыхания : сб. резюме. – СПб., 2006. – С. 193.
5. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И. Е. Тюрин. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2003. – 371 с.
6. Andreu, J. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis / J. Andreu [et al] // Eur. J. Radiol. – 2004. – Vol. 51. – № 2. – P. 139–149.

РЕЗЮМЕ

П. В. Гаврилов, В. Е. Савелло, Н. Ю. Скибарь, М. В. Павлова, М. Н. Кондакова

Компьютерно-томографическая семиотика изменений лимфатических узлов при туберкулезе органов дыхания

Исследование основано на результатах обследования 137 пациентов с туберкулезом органов дыхания и увеличением внутригрудных лимфоузлов. Изучена компьютерно-томографическая семиотика изменений в лимфатических узлах при туберкулезе органов дыхания и проведено сопоставление результатов лучевых методов с морфологическими исследованиями. Наиболее важными диагностическими признаками туберкулезного лимфаденита являются изменение структуры лимфатических узлов за счет участков повышенной плотности (более) 50 НУ, формирование конгломератов лимфоузлов.

Ключевые слова: туберкулез, спиральная компьютерная томография (СКТ), лимфатические узлы.

SUMMARY

P. V. Gavrilov, V. E. Savello, N. Yu. Skibarj, M. V. Pavlova, M. N. Kondakova

Computer tomography semiotics of lymphatic node changes in pulmonary tuberculosis

The results of examination of 137 patients with pulmonary tuberculosis and increased intrathoracic nodes were under investigation. The authors studied the computer tomography semiotics of the lymphatic node changes and compared the results of radial and morphological methods of examination. The most important diagnostic features of tuberculous lymphadenitis are alterations in the lymphatic nodes structure due to increased density (>50 HU) and to formation of lymphatic nodes conglomerations.

Key words: tuberculosis, spiral computer tomography (SCT), lymphatic nodes.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 616.381-002-08:616.428]-092.4

**Е. А. Авраменко, А. А. Егорова,
С. Г. Петунов, Р. В. Чеминава**

ВЛИЯНИЕ АМИКАЦИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Кафедра общей хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; кафедра нормальной физиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова; лаборатория сравнительной физиологии дыхания Института эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН

В структуре хирургической инфекционной патологии воспалительно-деструктивные процессы, развивающиеся в органах живота в полости брюшины, занимают одно из ведущих мест. Около 20 % острых хирургических заболеваний органов брюшной полости осложняется перитонитом. Перитонит относится к тяжелым хирургическим заболеваниям с неудовлетворительным прогнозом: общая летальность при распространенном перитоните составляет 38,5 %, а при госпитальном перитоните она может достигать 90 % [2, 5, 7]. Учитывая, что заболеваемость и смертность при перитоните в последние десятилетия не имеют тенденции к снижению, дальнейшее изучение вопросов этиологии, патогенеза и методов лечения перитонита остается актуальным и в настоящее время.

Наиболее часто в клинической практике встречается вторичный перитонит, развивающийся в ответ на появление источника. Обычно причиной (до 80 %) различных форм вторичного перитонита служат воспалительно-деструктивные заболевания органов брюшной полости [11]. При этом основными возбудителями названной патологии являются представители кишечной микрофлоры [9].

В настоящее время при лечении хирургических инфекций антибиотики вводят внутримышечно или внутривенно. Несколько реже проводится эндолимфатическая и лимфотропная терапия [1, 4]. В последнем случае предполагается введение антибактериальных препаратов в дубликатуры брюшины и в нижние конечности [8].

Учитывая роль лимфатической системы в патогенезе воспалительных заболеваний, а также положительное влияние лимфостимуляции на санацию патологического очага и региональную детоксикацию [3], важным является изучение влияния современных лекарственных препаратов на моторику лимфатических сосудов в условиях воспаления, в частности, перитонита. Особенно актуальным данное исследование представляется в отношении антибиотиков, которые, среди прочих способов, можно вводить лимфотропно и эндолимфатически. В литературе имеются сведения о влиянии на моторику лимфатических сосудов таких антибиотиков, как пенициллин, ампи-

циллин, линкомицин, клафоран (цефотаксим), гентамицин, канамицин. Указанные антибиотики обладают в основном ингибирующим влиянием на моторику лимфатических сосудов. В частности, под влиянием ампициллина наблюдалось снижение минутного объема лимфотока, а при использовании гентамицина зарегистрировано полное прекращение фазных сокращений *интактных* лимфатических сосудов уже к 3-й минуте воздействия [10]. Однако несмотря на сохраняющийся интерес к эндолимфатическому и лимфотропному применению антибактериальных препаратов в клинической практике [4], данных о характере влияния антибиотиков последних поколений значительно меньше. К тому же сведений о влиянии антибиотиков на сократительную активность лимфатических сосудов *на фоне воспаления* нами в литературе не найдено.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы проводили сравнительное исследование сократительной активности лимфатических сосудов беспородных белых крыс массой 250–300 г в норме и при экспериментальном 24-часовом перитоните. Экспериментальный перитонит вызывали путем инъекции 20 %-й каловой взвеси внутрибрюшинно из расчета 1 мл/100 г веса животного. Эвтаназию проводили посредством ингаляции газовой смесью, состоящей из 70 % CO₂ и 30 % O₂.

В качестве объекта исследований мы использовали краниальный брыжеечный лимфатический проток. Изолированный лимфатический сосуд помещали между двумя стеклянными канюлями в рабочей камере Pressure Myograph System 110P (Danish Myo Technology) и перфузировали раствором Кребса. Давление на входе и выходе сосуда составляло 6,5 см вод. ст. Регистрировали продольное напряжение лимфангионов в изометрических условиях. В качестве тестируемых веществ использовали раствор амикацина в низких и высоких концентрациях. Низкие концентрации амикацина соответствовали $1/_{10}$ терапевтической концентрации в сыворотке крови (0,0015 мг/мл), минимальной подавляющей концентрации в тканях – МПК (0,005 мг/мл), терапевтической концентрации в сыворотке крови – C_{тер} (0,015 мг/мл), 10 МПК (0,05 мг/мл). Высокие концентрации были рассчитаны исходя из методик лимфотропного применения амикацина (25 и 50 мг/мл при введении в дубликатуры брюшины, 250 мг/мл при лимфотропном введении в нижнюю конечность). Амикацин разводили в растворе Кребса непосредственно перед его применением и подавали в исследуемых концентрациях в рабочую камеру посредством суперфузии.

Запись результатов проводилась в прилагаемой к миографу программе MyoView с последующей обработкой данных в редакторе MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированные лимфангионы, используемые в исследовании, обладали спонтанной фазной активностью. Для определения параметров сократительной активности ин-

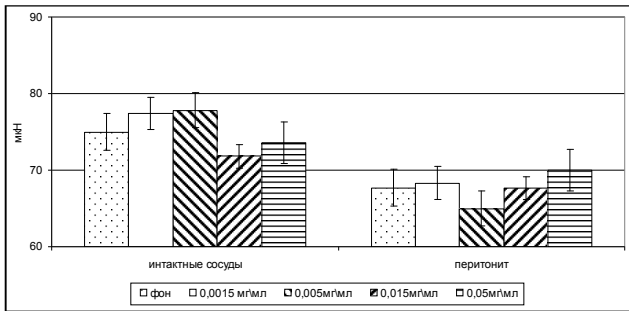


Рис. 1. Амплитуда сокращений лимфатических сосудов при действии низких концентраций амикацина

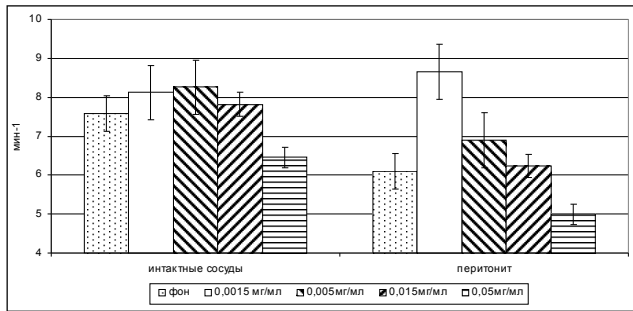


Рис. 2. Частота сокращений лимфатических сосудов при действии низких концентраций амикацина

тактных лимфатических сосудов выполнено 6 экспериментов. Частота спонтанных фазных сокращений интактных лимфатических сосудов составляла $7,58 \pm 0,90 \text{ мин}^{-1}$, амплитуда – $75 \pm 4,79 \text{ мкН}$.

Амикацин в концентрациях 0,0015 и 0,005 мг/мл стимулировал сократительную активность лимфангионов: частота фазной активности увеличилась на 7,1 и 9% от исходных значений соответственно ($p > 0,05$), амплитуда одиночных сокращений также дозозависимо увеличивалась от 3,2 до 3,7% от исходного значения. Увеличение концентрации амикацина до 0,015 мг/мл ($C_{\text{тер}}$) приводило к снижению стимулирующего влияния: амплитуда фазной активности уменьшилась на 4,3% от исходного значения, при этом частота фазной активности на 3,2% превышала исходную, что было меньшим, чем при действии более низких концентраций (рис. 1; 2). Применение амикацина в концентрации, соответствующей 10 МПК (0,05 мг/мл), приводило к дальнейшему уменьшению параметров спонтанной активности: частота фазных сокращений снижалась на 14,8%, амплитуда – на 1,9% от исходных значений.

В диапазоне высоких концентраций антибиотика (25–250 мг/мл) зарегистрировано его угнетающее влияние на моторику лимфангиона: частота сокращений уменьшалась на 34,8–31,4% соответственно ($p < 0,05$). Сходным образом изменялась амплитуда фазной активности. Максимальное снижение амплитуды отмечалось при действии амикацина в концентрации 25 мг/мл (на 12% от фоновой активности) (рис. 3; 4).

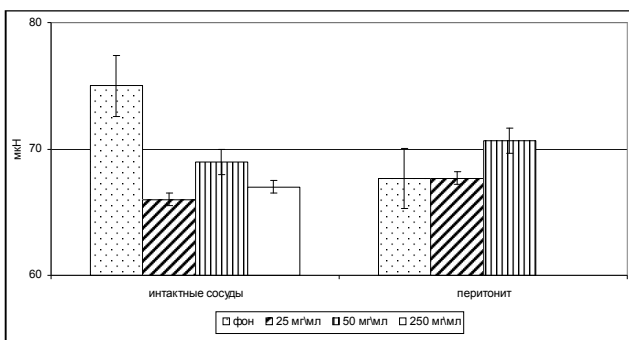


Рис. 3. Амплитуда сокращений лимфатических сосудов при действии высоких концентраций амикацина

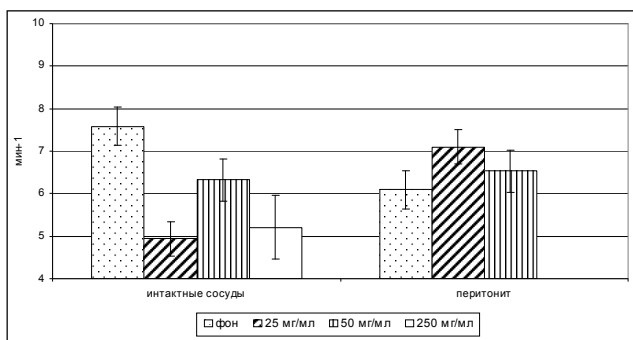


Рис. 4. Частота сокращений лимфатических сосудов при действии высоких концентраций амикацина

Следующая серия экспериментов ($n=6$) была посвящена исследованию сократительной активности лимфангионов в условиях 24-часового перитонита.

При вскрытии животных в брюшной полости макроскопически наблюдалась картина разлитого перитонита (мутный выпот, гиперемия серозной оболочки кишки, спаечный процесс). Поскольку в литературе данный способ моделирования перитонита описан и доказана его состоятельность в отношении создания воспаления в брюшной полости [6], гистологическое подтверждение макроскопической картины мы не проводили.

На фоне суточного перитонита амплитуда сокращений лимфатического сосуда составила $67,7 \pm 1,2 \text{ мин}^{-1}$, что было меньше таковой в интактных сосудах на 9,7%. Частота фазной активности при этом была снижена на 19,5% и составила $6,1 \pm 1,1 \text{ мкН}$.

При действии амикацина на лимфатические сосуды в этих условиях отмечено увеличение его стимулирующего влияния в диапазоне низких концентраций. Максимальный стимулирующий эффект проявился при действии амикацина в концентрации 0,0015 мг/мл и характеризовался повышением частоты сокращений на 33,1% от исходной величины. Дальнейшее увеличение концентрации антибиотика приводило к дозозависимому ослаблению стимулирующего влияния, а в концентрации 0,05 мг/мл (10 МПК) отмечалось снижение частоты фазной активности на 18,1% от исходного уровня. При этом амплитуда фазной активности изменялась незначительно ($\pm 3\%$ от исходных значений) (рис. 1; 2).

В лимфангионах после суточного перитонита использование высоких концентраций амикацина (25 и 50 мг/мл) значения параметров сократительной активности увеличивались, причем повышение частоты носило обратный дозозависимый характер (на 16,4–6,6 % больше исходной), увеличение же амплитуды сокращений было незначительным. Максимальное увеличение амплитуды наблюдалось при действии амикацина в концентрации 50 мг/мл и составило 105,1 % от исходного значения. Наибольший суммарный стимулирующий эффект наблюдался при использовании раствора с концентрацией амикацина 25 мг/мл (рис. 3; 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование показало, что амикацин обладает существенным влиянием на спонтанную активность лимфатических сосудов как у интактных животных, так и у животных с 24-часовым перитонитом. В диапазоне низких концентраций у интактных животных проявлялись преимущественно стимулирующие реакции, высокие концентрации обладали выраженным тормозным влиянием. Полностью фазная активность не прекращалась даже при использовании амикацина в концентрации 250 мг/мл. В лимфатических сосудах животных с 24-часовым перитонитом отмечалось преимущественно стимулирующее влияние как низких, так и высоких концентраций антибиотика, причем выраженность реактивности лимфатических сосудов на действие амикацина была больше, чем у интактных животных.

Исследование сократительной активности лимфатических сосудов под влиянием амикацина в широком диапазоне концентраций позволяет обосновать способы введения амикацина для улучшения результатов лечения пациентов с гнойной хирургической патологией. Выраженная стимуляция амикацином сократительной активности лимфатических сосудов на фоне воспаления дает возможность ускорить санацию патологического очага.

Полученные данные позволяют предположить, что регионарное лимфотропное введение в дубликатуры брюшины раствора амикацина в концентрации 25 мг/мл может являться более эффективным в сравнении с лимфотропным введением препарата в нижнюю конечность, поскольку используемая в последнем случае высокая концентрация амикацина (250 мг/мл) тормозит моторику интактных сосудов. Иными словами, при лечении перитонита лимфотропное введение амикацина в нижнюю конечность не оправдано с позиций эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы лимфологии и ангиологии / под ред. Ю. Е. Выренкова, В. М. Клебанова. – М. : Медицина, 1981. – 112 с.

2. Брюсов, П. Г. Послеоперационный перитонит – актуальная проблема абдоминальной хирургии / П. Г. Брюсов, Н. А. Ефименко // Военно-мед. журн. – 1998. – № 9. – С. 25–29.

3. Буянов, В. М. Лимфология эндотоксикоза / В. М. Буянов, А. А. Алексеев. – М. : Медицина, 1990. – 272 с.

4. Материалы III съезда лимфологов России // Вестник лимфол. – 2008. – № 2 ; 3.

5. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовченко. – М. : Медицина, 1992. – 224 с.

6. Данилова, Б. С. Брюшной диализ при разлитом гнойном перитоните / Б. С. Данилова. – М. : Медицина, 1974. – 159 с.

7. Ефименко, Н. А. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций / Н. А. Ефименко, С. В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 1. – С. 23–26.

8. Зубарев, П. Н. Эндолимфатическая и лимфотропная лекарственная терапия в абдоминальной хирургии / П. Н. Зубарев, Г. И. Синенченко, А. А. Курыгин. – СПб. : Фолиант, 2005. – 224 с.

9. Перитонит : практ. рук-во / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.

10. Потапов, Л. В. Хирургическая лимфология / Л. В. Потапов [и др.]. – СПб. : ЛЭТИ, 2002. – 273 с.

11. Хирургические инфекции: руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с. – (Спутник врача).

РЕЗЮМЕ

Е. А. Авраменко, А. А. Егорова, С. Г. Петунов, Р. В. Чеминава

Влияние амикацина на сократительную активность лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните

Цель работы – изучить влияние амикацина на параметры сократительной активности краниального брыжеечного лимфатического сосуда белой крысы в норме и при экспериментальном суточном каловом перитоните. Полученные данные свидетельствуют о различной чувствительности к амикацину интактных лимфатических сосудов и сосудов после 24-часового перитонита. На основании полученных результатов высказаны предположения о наиболее целесообразных способах введения амикацина при лечении перитонита.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, перитонит, антибиотики, экспериментальная лимфология, амикацин.

SUMMARY

E. A. Avramenko, A. A. Egorova, S. G. Petunov, R. V. Cheminava

Influence of amikacin on contractile activity of lymphatic vessels in norm and in experimental peritonitis

The subject of the study was to investigate influence of amikacin on contractile activity parameters of ductus lymphaticus mesentericus cranialis in norm and in an experimental 24-hours fecal peritonitis in rats. Our findings revealed some difference in sensitivity to amikacin in the normal lymphatic vessels and in post-24-hours peritonitis vessels. On the basis of the received results the authors suggest some more expedient ways of amikacin intake in peritonitis management.

Key words: lymphatic vessels, peritonitis, antibiotics, experimental lymphology, amikacin.

© С. А. Волкова, А. А. Скоромец, 2010 г.
УДК 616.895.4:617.75]-091.81

С. А. Волкова, А. А. Скоромец

НЕЙРОДИНАМИКА ЗРИТЕЛЬ- НЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕРЕД- НИХ ОТДЕЛАХ МОЗГА ПРИ ПРАВОСТОРОННЕЙ ЦЕРВИ- КАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

Кафедра нервных болезней Ставропольской государственной медицинской академии; кафедра неврологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Цервикальная дистония (ЦД), как и другие формы мышечных дистоний, является заболеванием с высокой динамичностью нейромоторных нарушений, зависящих от позы больного, от проприоцептивной афферентации, от характера нейромоторных программ, в которые функционально включены заинтересованные мышцы, от психоэмоционального состояния больного [1]. По результатам исследования транскраниальной магнитной стимуляции у больных с фокальными дистониями предполагается нарушение соотношений входа-выхода в двигательных областях коры [2]. В патогенезе фокальных дистоний могут иметь значение нарушения сенсорного входа [3, 4].

Целью работы явилось исследование зрительного входа в передние отделы мозга при правосторонней ЦД по когнитивным зрительным вызванным потенциалам (КЗВП). Обследованы данным методом 20 больных с правосторонней ЦД и 25 здоровых испытуемых. Вызванные потенциалы исследовались аппаратом Saphir Premiere. Для записи использовались хлорсеребряные чашечковые электроды. Электроды фиксировались резиновой лентой. Место установки электрода обезжировали спиртом. Электрод прикрывали маленьким кусочком марли, затем накладывали на точку. Электроды располагали по точкам стандартной системы отведений ЭЭГ «10–20%».

Пациенту предъявлялись незначительные частые и редкие значимые зрительные стимулы (шахматный паттерн с разным угловым размером клетки) в ситуации случайно возникающего события. В этом режиме регистрации были активны два резерва на канал (4-канальная запись) с наличием отдельных триггеров

для запуска и усреднения редких значимых стимулов на 3–4-м канале усилителя и частых незначимых сигналов на 1–2-м канале.

Окончанием регистрации значимого стимула определялось количество генерируемых значимых стимулов, а также частотой возникновения волны P300, что определяло общее количество стимулов (значимых и незначимых).

Ответы регистрировались со скальпа, отведения F_3-F_z и F_4-F_z при стимуляции поочередно правого глаза, левого и обоих. Параметры методики исследования КЗВП представлены в табл. 1.

Нами проведена идентификация и оценка латентности компонентов N1, P2, N2, P3 КЗВП на незначимый стимул, компонентов N1, P2, N2, P300 КЗВП на значимый стимул. Значения латентного времени (ЛВ) компонентов N1, P2, N2, P3 КЗВП на незначимый стимул у больных с правосторонней ЦД и у практически здоровых лиц представлены в табл. 2; 3.

Как видно из данных таблиц, у больных с правосторонней ЦД определяется ускорение формирования компонента N1 при монокулярной стимуляции каждого глаза и при бинокулярной стимуляции. При предъявлении зрительного стимула правому глазу ЛВ N1 составляет $115,9 \pm 30,5$ мс в ПП и $109,5 \pm 24,6$ мс в ЛП (у ПЗ – $152,4 \pm 26,8$ мс

Таблица 1

Параметры исследования когнитивных зрительных вызванных потенциалов		
Параметр	Характеристика	Примечание
Электроды	Ag	
Уровень импеданса	< 2 кΩ	
Чувствительность усилителя	20 мкВ/дел	Индивидуально для каждого пациента
Усиление дисплея	10 нВ/дел – 50 мкВ/дел	
Время анализа на экране	1 с	
Частотная полоса	0,1–50 Гц	
Количество усреднений на опорный стимул	42	Индивидуально для каждого пациента
Количество усреднений на значимый стимул	8	
Уровень режекции	5	
Частота стимуляции	0,5 Гц	
Задержка	100 мс	
Стимулируемая сторона экрана	Весь экран	
Незначимый опорный стимул (Frequent)	16	Число клеток
Значимый редкий стимул (Rare)	64	Число клеток
Контраст	100 %	

Таблица 2

Латентное время компонентов N1, P2, N3, P3 когнитивных зрительных вызванных потенциалов на незначимый стимул при правосторонней цервикальной дистонии

Стимуляция	Стат. показат.	N1		P2		N2		P3	
		ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП
OD	M	115,9	109,5	150,1	155,8	218,1	219,4	309,4	323,7
	m	11,5	9,3	12,6	13,6	14,6	13,8	21,3	19
	δ	30,5	24,6	34,7	35,2	38,8	36,7	56,5	50,3
OS	M	135,5	134	186,2	186,3	256	258,8	375,4	378,5
	m	14,9	14,6	12,4	14,6	10,8	10,7	25,5	22,7
	δ	36,6	35,9	27,8	35,9	24,2	26,2	57,1	55,7
БЗ (OD+OS)	M	120,7	124,3	179,3	181,2	248,3	243,4	331,6	333,4
	m	11,3	12,4	12,6	13,0	4,6	8,4	19,6	20,4
	δ	30,5	39,2	40,0	41,2	34,8	25,4	62,2	64,6

Примечание: здесь и далее ЛП – левое полушарие; ПП – правое полушарие; OD – правый глаз; OS – левый глаз; БЗ – бинокулярное зрение.

Таблица 3

Латентное время компонентов N1, P2, N2, P3 когнитивных зрительных вызванных потенциалов на незначимый стимул у практически здоровых лиц

Стимуляция	Стат. показат.	N1		P2		N2		P3	
		ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП
OD	M	152,4	149,6	205,5	206,8	261,4	262,1	351	350,4
	m	7,7	8	9,9	10,2	10,2	10,5	9	9
	δ	26,8	27,7	34,3	35,5	35,4	36,7	31,1	231,2
OS	M	157,3	156,4	208,2	188,7	269	269,9	348,7	350,8
	m	3,8	4	6,4	15,7	9,2	9,3	6,9	7
	δ	13,4	14,1	22,2	54,5	32,1	32,4	23,9	24,3
OD+OS	M	144	143,1	203,2	202,1	270,7	268,8	355,4	356,8
	m	1,9	1,6	6,7	6,6	9,7	10,1	18,1	18,4
	δ	5,2	4,4	17,8	17,5	25,8	26,7	48	48,8

и 149,6±27,7 мс), левому глазу – 135,5±36,6 мс и 134,0±35,9 мс (у ПЗ – 157,3±13,4 и 156,4±14,1 мс), при бинокулярной стимуляции – 120,7±35,9 мс и 124,3±39,2 мс (у ПЗ – 144,0±5,2 и 143,1±4,4 мс). В связи с тем, что ускорение нейронных процессов происходит неравномерно при разных видах стимуляции, у больных с правосторонней ЦД развивается синдром интерокулярной асинхронности с ускорением сенсорного входа с правого глаза по отношению к левому. Помимо интерокулярной асинхронности, опреде-

ляется нарушение сопряженности бинокулярных оптосенсорных процессов и монокулярных, связанных с правым глазом. При этом наблюдается тенденция к инверсии вектора асинхронности с более высокой скоростью сенсорного входа с правого глаза по отношению к бинокулярному сенсорному входу. У практически здоровых (ПЗ), наоборот, скорость бинокулярного сенсорного входа выше, чем монокулярного.

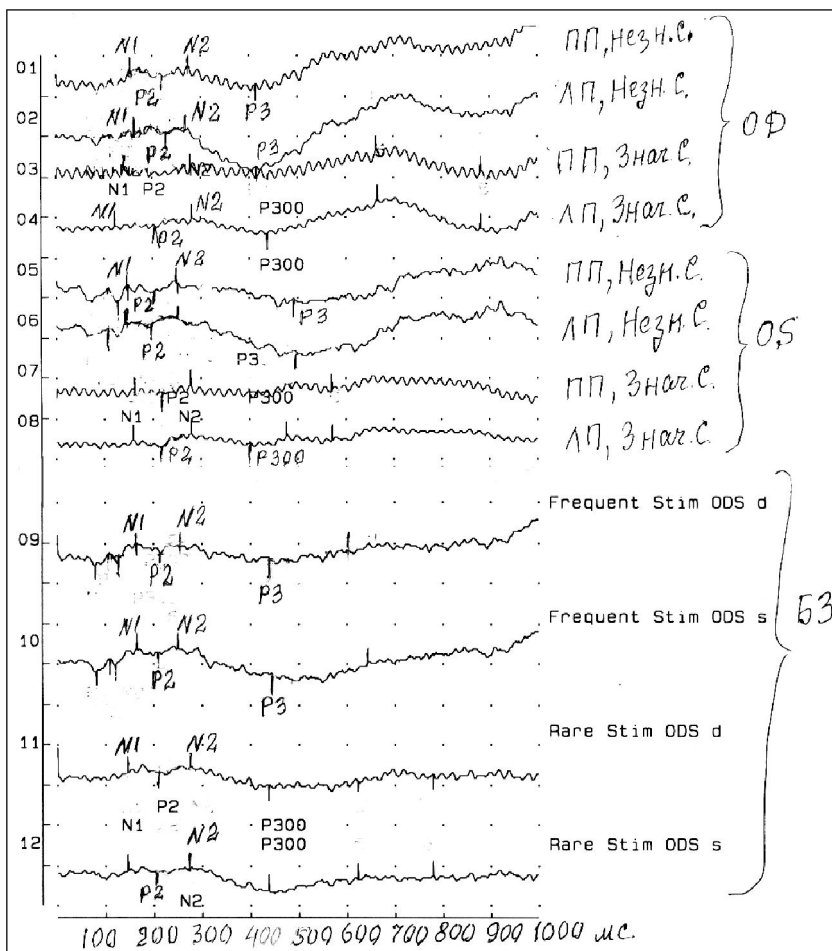
Графики КЗВП у больного с правосторонней ЦД представлены на рисунке.

Монокулярные и бинокулярные процессы в период образования P2 у практически здоровых лиц протекают практически синхронно. У больных сохраняется ускорение образования P2, как и в период N1. Продолжается также интерокулярная асинхронность с более высокой скоростью сенсорного входа с правого глаза (150,1±34,7 мс и 155,8±35,2 мс) по отношению к левому глазу (186,2±27,8 мс и 186,3±35,9 мс; p<0,001). У ПЗ латентность P2 при МЗ правым глазом составляет 205,5±34,3 мс и 206,8±35,5 мс, а при МЗ левым глазом – 208,2±22,2 мс и 188,7±54,5 мс. Асинхронность бинокулярных (179,3±40,0 и 181,2±41,2 мс) и монокулярных процессов, связанных с правым глазом (150,1±34,7 и 155,8±35,2 мс), обусловлена опережением сенсорного входа с правого глаза (p<0,01).

Изменения латентности P2 КЗВП на незначимый стимул менее выражены в сравнении с первым негативным компонентом.

Изменения латентности N2 носят такой же характер, что и нарушения предыдущих компонентов. Однако эти нарушения менее выражены. Наибольшее патологическое ускорение N2 отмечается при стимуляции правого глаза (218,1±38,8 мс и 219,4±36,7 мс; у ПЗ – 261,4±35,4 мс и 262,1±36,7 мс, p<0,001). Легкое ускорение образования N2 имеется при бинокулярной стимуляции (248,3±34,8 мс и 243,4±25,4 мс; у ПЗ – 267,7±25,8 мс и 268,8±26,7 мс) и еще меньшая степень ускорения – при монокулярной стимуляции левого глаза (256,0±24,2 мс и 258,8±26,2 мс; у ПЗ – 269,0±32,1 мс и 269,9±32,4 мс).

При правосторонней ЦД так же, как и в период образования N1, P2, N2, ускорено формирование P3 КЗВП на незначимый стимул при бинокулярной стимуляции (331,6±62,2 мс и 333,4±64,6 мс; у ПЗ – 355,4±48 мс и 356,8±48,8 мс), при монокулярной стимуляции право-



Когнитивные зрительные вызванные потенциалы у больного с правосторонней цервикальной дистонией

Таблица 4

Латентное время компонентов N1, P2, N3, P3 когнитивных зрительных вызванных потенциалов на значимый стимул при правосторонней цервикальной дистонии

Стимуляция	Стат. показат.	N1		P2		N2		P3	
		ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП
OD	M	108,2	110,1	168,4	170,1	231,8	232,2	373,2	388,1
	m	7,8	7,6	10,4	10,7	14,8	14,7	18,2	22,6
	δ	20,7	20,2	27,7	28,4	39,3	39,1	48,1	59,9
OS	M	151	151,8	209,7	208,4	272,8	268,8	372,7	368,0
	m	11,8	11,2	14,8	11,3	15,2	12,9	14,0	14,0
	δ	31,4	29,6	39,1	30,1	40,3	34,3	37,0	37,0
БЗ (OD+OS)	M	128,4	125,6	193,7	188,3	264,9	262,2	389,7	399,2
	m	10,4	9,8	11,8	9,7	11,4	9,9	12,6	15,3
	δ	32,9	31,1	37,3	30,9	36,2	31,5	41,8	48,5

Таблица 5

Латентное время компонентов N1, P2, N3, P3 когнитивных зрительных вызванных потенциалов на значимый стимул у практически здоровых

Стимуляция	Стат. показат.	N1		P2		N2		P3	
		ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП
OD	M	156,7	156,2	208,9	209	272	275,2	396,8	396,3
	m	6,1	6	5,4	5,5	4,6	5,2	10,3	9,5
	δ	20,4	19,9	18,8	19,2	15,9	18	35,7	32,9
OS	M	159,2	155,2	210,2	211,4	265	263,8	381,1	382,8
	m	5,4	4,1	5,1	3,9	5,5	6	8,3	8,3
	δ	18,2	13,2	17,1	13,1	19,1	20,8	28,8	28,8
OD+OS	M	159,4	143,1	214,8	213,4	272,2	270,8	377,4	378,8
	m	5,3	6,1	6,2	4,8	9,9	9,4	7,9	7,8
	δ	14,2	15,8	16,5	12,8	26,2	25	20,9	28

го глаза (309,4±56,5 мс и 323,7±50,3 мс; у ПЗ – 351,0±31,1 мс и 350,4±31,2 мс, $p<0,05$). Однако образование P3 при стимуляции левого глаза не ускоряется, а замедляется (375,4±57,1 мс и 378,5±±55,7 мс; у ПЗ – 348,7±23,9 мс и 350,8±±24,3 мс). При этом вектор интерокулярной асинхронности, асинхронности монокулярных и бинокулярных процессов имеет тот же знак, что и в период образования компонентов N1, P2, N2.

Проведен анализ КЗВП на значимый стимул у больных с правосторонней ЦД. Значения латентности колебаний N1, P2, N2, P3 КЗВП у больных с правосторонней ЦД и у практически здоровых лиц представлены в табл. 4; 5.

При правосторонней ЦД наблюдается ускорение формирования N1 при бинокулярном зрении 128,4±32,9 мс и 125,6±31,1 мс (у ПЗ – 159,4±14,2 мс и 143,1±15,8 мс, $p<0,05$). Еще более значимое ускорение определяется при монокулярной стимуляции правого глаза 108,2±20,7 мс и 110,1±20,2 мс (у ПЗ – 156,7±20,4 мс и 156,2±19,9 мс, $p<0,05$). Процессы монокулярного зрения левым глазом протекают с незначительным ускорением. Следовательно, при правосторонней ЦД имеется выраженная интерокулярная асинхронность с опережением сенсорного входа с правого глаза. Асинхронность процессов бинокулярного и монокулярного зрения левым глазом обусловлена ускорением бинокулярных процессов. В то же время асинхронность бинокулярного зрения с монокулярным зрением правым глазом вызвана преобладанием ускорения монокулярных процессов.

Патология формирования компонента P2 заключается в легком его ускорении до 193,7±37,8 мс и 188,3±30,9 мс (у ПЗ – 214,8±16,5 мс и 213,4±12,8 мс, $p<0,05$) в условиях бинокулярного зрения и более выраженном ускорении

до 168,4±27,7 мс и 170,1±28,4 мс (у ПЗ – 208,9±18,8 мс и 209,0±19,2 мс, $p<0,01$) в условиях монокулярного зрения правым глазом, т. е. имеется легкая степень асинхронности бинокулярных процессов по отношению к монокулярным левому глазу и более значительная – по отношению к монокулярным процессам, связанным с правым глазом ($p<0,01$).

Таким образом, изменения компонента P2 носят характер, аналогичный нарушениям N1.

Формирование компонента N2 КЗВП на значимый стимул, так же как и N1 и P2, протекает с ускорением до 231,8±39,3 мс и 232,2±39,1 мс при стимуляции правого глаза (у ПЗ – 272,0±15,9 мс и 275,2±18,0 мс, $p<0,05$), что в сочета

Таблица 6

Основные нейродинамические паттерны сенсорно-специфической зрительной активности у практически здоровых и больных с правосторонней цервикальной дистонией по когнитивных зрительных вызванных потенциалов на значимый стимул

Параметр	ПЗ	ЦД (D)
Скорость сенсорно-специфических зрительных процессов		Ускорение БЗ (N1, P2, N2, P3), МЗ OD (N1, P2, N2, P3), МЗ OS (N1, P2, N2), замедление МЗ OS (P3)
Сопряженность монокулярных систем	Легкая интерокулярная асинхронность с опережением входа с OD при генерации N1, N2 (в каждое полушарие), P2 (в ЛП); с опережением входа с OS в ЛП (P2)	Ускорение входа с OD с усилением интерокулярной асинхронности (N1, N2 – в ЛП, ПП; P2 – в ЛП) и появление патологической асинхронности на остальных этапах. Дезинтеграция монокулярных систем: ускорение входа с OD и замедление – с OS (P3)
Сопряженность бинокулярных и монокулярных процессов	Опережение бинокулярного входа (N1)	Отсутствуют значительные изменения
Межполушарная изохронность и асинхронность	Синхронная активность полушарий, за исключением легкого опережения активности ЛП при МЗ OS при генерации P2	Отсутствуют значительные изменения

Примечание: здесь и далее МЗ OD – монокулярное зрение правым глазом; МЗ OS – монокулярное зрение левым глазом; ЦД (D) – цервикальная дистония правосторонняя.

Основные нейродинамические паттерны когнитивно-зрительной активности у практически здоровых и больных с правосторонней цервикальной дистонией по когнитивным зрительным вызванным потенциалом на значимый стимул

Параметр	ПЗ	ЦД (D)
Скорость когнитивно-зрительных процессов		Ускорение входа с OD (N1, P2, N2, в меньшей степени P300)
Сопряженность монокулярных систем	Опережение входа с OS (N2, P300)	Значительное опережение входа с OD (N1, P2). Инверсия интерокулярной асинхронности в связи со значительным ускорением входа с OD (N2). Патологическая изохронность в ПП (P300)
Межполушарная изохронность и асинхронность	Изохрония, за исключением легкого опережения левополушарной активности при БЗ (N1)	Незначительные изменения
Сопряженность сенсорно-специфической (P3) и когнитивно-зрительной (P300) активности	Опережение сенсорно-специфической активности (P3) по отношению к когнитивно-зрительной (P300)	Незначительные изменения

нии с малоизмененными остальными показателями ЛВ N2 вызывает интерокулярную асинхронность и асинхронность процессов бинокулярного зрения по отношению и ю к монокулярному зрению правым глазом.

У ПЗ генерация волны P300 протекает с легкой интерокулярной асинхронностью вследствие опережения сенсорного входа с левого глаза. Определяется также легкая физиологическая асинхронность активности бинокулярных и монокулярных систем, обусловленная более высокой скоростью бинокулярных процессов.

При правосторонней ЦД компонент P300 формируется с легким ускорением при монокулярном зрении левым глазом до $372,7 \pm 37,0$ мс и $368,0 \pm 37,0$ мс (у ПЗ – $381,1 \pm 28,8$ мс и $382,8 \pm 28,8$ мс) и правым глазом – до $373,2 \pm 48,1$ мс и $388,1 \pm 59,9$ мс (у ПЗ – $396,8 \pm 35,7$ мс и $396, \pm 32,9$ мс, $p < 0,01$) и с легким замедлением при бинокулярном зрении $389,7 \pm 41,8$ мс и $399,2 \pm 48,5$ мс (у ПЗ – $377,4 \pm 20,9$ мс и $378,8 \pm 20,8$ мс, $p < 0,01$).

Основные нейродинамические паттерны зрительной активности при правосторонней ЦД представлены в табл. 6; 7.

Эти показатели латентного времени P300 отражают патологическую изохронность монокулярных систем (нивелировку физиологической интерокулярной асинхронности) и инверсию вектора асинхронности соотношений бинокулярного и монокулярного зрения с замедлением бинокулярных процессов по отношению к монокулярным. Таким образом, характер изменений P300 у больных с правосторонней цервикальной дистонией отличается от патологии компонентов N1, P2, N2.

ВЫВОДЫ

При правосторонней цервикальной дистонии определяется межполушарная асинхронность с замедлением образования P300 в левом полушарии при монокулярном зрении правым глазом и при бинокулярном зрении.

Использование этих методик позволяет уточнить механизмы нарушения биопотенциалов головного мозга в норме и при фокальных дистониях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев, В. Л. Фокальные и сегментарные формы дистонии / В. Л. Голубев // Экстрапирамидные расстройства : руководство по

диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 291–301.

2. Berardelli, A. The pathophysiology of primary dystonia : review / A. Berardelli [et al] // Brain. – 1998. – № 121. – P. 212.

3. Kaji, R. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp / R. Kaji [et al] // Ann. Neurol. – 1995. – № 38. – P. 155–162.

4. Yoshida, K. Muscle afferent block for the treatment of oromandibular dystonia / K. Yoshida [et al] // Mov. Disord. – 1998. – № 13. – P. 699–705.

РЕЗЮМЕ

С. А. Волкова, А. А. Скоромец

Нейродинамика зрительных процессов в передних отделах мозга при правосторонней цервикальной дистонии

С использованием методики когнитивных зрительных вызванных потенциалов с помощью аппарата Sapphir Premiere исследован зрительный вход в передние отделы головного мозга у 25 здоровых испытуемых и 20 пациентов с правосторонней цервикальной дистонией. Зрительные стимулы в виде шахматного паттерна с разными угловыми размерами клеток предъявлялись значимые (редкие) и незначимые (частые). Регистрировали волны P300, оценивалась латентность компонентов N1, P2, N2, P3. При правосторонней цервикальной дистонии наблюдается ускорение формирования N1 при бинокулярном зрении и асинхронность при генерации волны P300 при монокулярном зрении. Использование этих методик позволяет уточнить механизмы нарушения биопотенциалов головного мозга в норме и при фокальных дистониях.

Ключевые слова: фокальная цервикальная дистония, вызванные зрительные потенциалы, P300.

SUMMARY

S. A. Volkova, A. A. Skoromets

Neurodynamics of visual processes in the frontal zones of the brain in right-side cervical dystonia (RSD)

The method of cognitive visual potentials induced with the Sapphir Premiers apparatus was used to investigate the visual additus to the frontal zones of the brain in 25 healthy subjects and in 20 patients with right-side cervical dystonia (RSD). Visual impulses of a chess pattern type with different angular parameters of the cells were presented either as significant (rare) or as insignificant (frequent). Waves P300 were registered and latency of the components N1, P2, N2, P3 was estimated. RSD was associated with accelerated formation of N1 component in case of binocular vision and with asynchronism during P300 wave generation in case of monocular vision. The method is helpful in specification of the mechanism of the brain biopotential disorders both under normal conditions and in focal dystonia.

Key words: focal cervical dystonia, induced visual potentials, P300 waves.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 616.12-005.4:577.117:616.441

**А. Р. Волкова, Е. И. Красильникова,
О. А. Баркович, С. В. Дора, В. И. Иванов,
И. Д. Есипович, Д. А. Зверев**

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФУНКЦИОНАЛЬ- НОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИД- НОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова

За последние годы представления о факторах риска ишемической болезни сердца (ИБС) значительно расширились. Помимо хорошо известных, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет, большое внимание уделяется уровню гомоцистеина [1–4]. В настоящее время доказана связь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [7, 11, 20]. Эта взаимосвязь была подтверждена в ходе проспективных исследований Physician's Health Study, British United Provident Study, Tromso Study и British Regional Heart Study. Согласно полученным данным, частота выявления гипергомоцистеинемии составляет около 5 % в общей популяции и достигает 13–47 % среди пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями [15, 17].

C. Boushey et al. в 1995 г. провели мета-анализ 27 исследований по изучению взаимосвязи между уровнем гомоцистеина плазмы крови и ИБС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при увеличении уровня гомоцистеина крови на каждые 5 мкмоль/л риск развития ИБС увеличивается в 1,6 раза для мужчин и в 1,8 раза для женщин [6].

Механизмы участия гомоцистеина в атерогенезе до конца не изучены, однако известно, что в качестве мишеней гипергомоцистеинемии выступают соединительная ткань, гладкомышечные клетки сосудов, тромбоциты, клетки эндотелия, липиды крови, факторы коагуляции, оксид азота [10, 18]. В плазме крови гомоцистеин очень быстро окисляется, в результате этого процесса образуются свободные радикалы, токсичные для эндотелия, кроме того, процесс оксидации гомоцистеина способствует окислению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что, в свою очередь, стимулирует процесс атерогенеза [14]. При гипергомоцистеинемии синтезируется высокотоксичное вещество гомоцистеинтиолактон, который может образовывать агрегаты с ЛПНП. Установлено, что такие агрегаты усиленно зах-

ватываются моноцитами крови, что способствует трансформации их в пенистые клетки [16, 23].

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и функциональным состоянием щитовидной железы. Наличие такой взаимосвязи впервые было показано R. Green et al. в 1995 г. Установлено, что у больных гипотиреозом уровень гомоцистеина плазмы был достоверно выше, чем у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы. Несколько позже подобные результаты были получены и в других исследованиях [5, 9, 13].

Результаты крупного популяционного исследования NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) показали, что дополнительный риск, который вносит гипотиреоз в повышение гомоцистеина и холестерина плазмы, составляет 4,9 и 8,0 соответственно после учета пола, возраста и расы пациентов [12]. Добавление к расчетам индекса массы тела (ИМТ), истории сердечно-сосудистых заболеваний и курения не влияло на выявленные закономерности. В то же время другие исследователи не выявили взаимосвязи между уровнем гомоцистеина плазмы и функциональным состоянием щитовидной железы [9, 10, 11].

В работах отечественных и зарубежных исследователей было показано, что наиболее часто гипергомоцистеинемия выявляется у больных старшего возраста (старше 65 лет) [8]. В этой связи следует отметить, что снижение функциональной активности щитовидной железы также характерно для пожилых больных. Возможно предположить, что некоторое снижение тиреоидной функции потенцирует повышение уровня гомоцистеина у предрасположенных лиц.

Механизмы влияния недостатка тиреоидных гормонов на уровень гомоцистеина плазмы крови довольно сложны и до конца не изучены. Известно, что гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, которая образуется в организме в ходе метаболизма незаменимой аминокислоты метионина. С пищей гомоцистеин не поступает. Кофакторами ферментов, принимающих участие в обмене гомоцистеина, являются витамины, прежде всего пиридоксин (витамин В6), цианокобаламин (витамин В12) и фолиевая кислота. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). Имеющиеся в современной литературе данные свидетельствуют о том, что тиреоидные гормоны регулируют активность фермента МТГФР [19, 22]. Снижение функциональной активности щитовидной железы приводит к нарушению активности МТГФР и накоплению гомоцистеина в плазме крови больных гипотиреозом. Показано также, что при гипотиреозе уменьшается всасывание фолата и В12 в желудочно-кишечном тракте, что также снижает активность ключевого фермента обмена гомоцистеина [5, 19].

Учитывая приведенные выше данные, становится ясным, что изучение концентрации гомоцистеина в плаз-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у больных ишемической болезнью сердца с нормальным и повышенным уровнем гомоцистеина плазмы крови

Показатель	Уровень гомоцистеина плазмы крови у больных ИБС		
	нормальный (n=36)	повышенный (n=37)	p
Возраст, лет	56,97±1,59	58,52±1,4	0,57
ТТГ, мМЕ/л	3,85±0,65	4,39±0,73	0,63
ИМТ, кг/м ²	26,3±0,5	27,9±0,6	0,11
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,9±0,4	20,17±0,93	0,001

ме крови больных ИБС с учетом функционального состояния щитовидной железы представляется крайне актуальным, так как это позволит оценить взаимосвязь обоих факторов риска при развитии ИБС, что будет способствовать расширению представлений о патогенезе развития этого заболевания. Кроме того, проведение таких исследований позволит выделить группу лиц наибольшего риска, уточнить показания к активному выявлению и лечению дисфункции щитовидной железы у больных ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 73 больных ИБС. Всем больным было проведено коронарографическое исследование по методике М. Judkins et al. (1993). Учитывали пол, возраст больных, наличие сахарного диабета. Изучали анамнез в отношении наследственности, курения, количества перенесенных инфарктов миокарда. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м²). Для оценки функционального состояния щитовидной железы у всех больных был определен уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа реагентами III поколения. Уровень гомоцистеина плазмы определяли иммуноферментным методом с использованием реагентов III поколения (фирма Abbot, США). Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ SPSS.

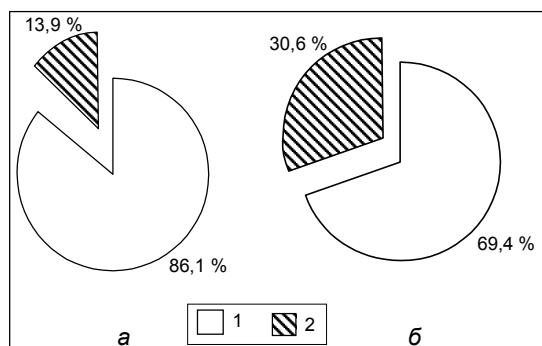


Рис. 1. Уровень гомоцистеина плазмы крови и поражение ствола левой коронарной артерии у больных ИБС: 1 – больные без поражения ствола левой коронарной артерии; 2 – больные со стенозом ствола левой коронарной артерии; уровень гомоцистеина в плазме крови: а – нормальный, б – повышенный

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 73 больных ИБС, из них 31,9 % женщин и 68,1 % мужчин. По возрасту достоверных отличий между мужчинами и женщинами не выявлено, средний возраст составил 57,8±1,10 года. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) – 27,1±0,41 кг/м², что соответствовало избыточному весу. Более подробный анализ показателей ИМТ выявил, что только 28,8 % больных имели нормальную массу тела (ИМТ 23,13±0,32 кг/м²), 42,4 % пациентов были с избыточной массой тела (ИМТ 26,84±0,31 кг/м²) и треть больных страдали ожирением (ИМТ 31,76±0,43 кг/м²).

При анализе уровня ТТГ в сыворотке крови выявлены достоверные различия в зависимости от пола пациентов. Так, у мужчин средний уровень ТТГ составил 3,52±0,53 мМЕ/л, в то время как в группе женщин уровень ТТГ сыворотки крови был достоверно выше – 5,51±1,04 мМЕ/л (p=0,05), что соответствовало субклиническому гипотиреозу.

При проведении анализа зависимости уровня ТТГ в сыворотке крови от массы тела установлено, что по мере увеличения массы тела возрастал уровень ТТГ сыворотки крови. В группе больных с нормальным весом средний уровень ТТГ в сыворотке крови составил 2,81±0,32 мМЕ/л, тогда как в группе больных с ожирением и избыточной массой тела – 4,31±0,80 и 4,90±0,91 мМЕ/л соответственно (p=0,04).

Средний уровень гомоцистеина плазмы крови составил 16,12±0,71 мкмоль/л, что соответствует пограничным значениям. Для проведения дальнейшего анализа все пациенты были разделены на две подгруппы по уровню гомоцистеина: больные с нормальными значениями гомоцистеина (до 15 мкмоль/л) и больные с повышенными его значениями (более 15 мкмоль/л). Следует особо отметить, что повышенный уровень гомоцистеина плазмы крови был выявлен у половины (37 человек) обследованных больных ИБС, в то время как в общей популяции повышение этого показателя выявляют только у 5 %. Анализ клинических и лабораторных данных у сопоставляемых групп больных показал, что пациенты с повышенным уровнем гомоцистеина плазмы крови были несколько старше, имели больший уровень ТТГ в сыворотке крови и ИМТ, однако выявленные отличия были не достоверны (табл. 1).

Как указывалось выше, всем обследованным больным ИБС была выполнена коронарография. За тяжелое поражение сосудов коронарного русла принимали поражение ствола левой коронарной артерии и многососудистые поражения с наличием гемодинамически значимых стенозов составляющих более 50 % просвета сосудов. Установлено, что в группе больных ИБС с высоким уровнем гомоцистеина достоверно чаще были выявлены тяжелые поражения сосудов коронарного русла, чем среди больных с нормальным уровнем гомоцистеина плазмы крови (p=0,01 и p=0,02 соответственно). Так, в группе больных с высоким уровнем гомоцистеина в плазме крови (группа Б) 30,6 % имели выраженный стеноз ствола

Таблица 2

Количество пораженных коронарных артерий и содержание гомоцистеина в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца

Количество пораженных коронарных артерий	Уровень гомоцистеина плазмы крови у больных ИБС, %	
	нормальный	повышенный
0	22,2 (n=8)	22,2 (n=8)
1	25,0 (n=9)	11,1 (n=4)
2	25 (n=9)	22,2 (n=8)
3	27,8 (n=10)	44,4 (n=16)

левой коронарной артерии, в то время как среди больных с нормальным уровнем гомоцистеина (группа А) такие изменения были выявлены только у 13,9 % обследованных (рис. 1). Проведенный анализ количества пораженных коронарных артерий в двух сопоставляемых группах больных показал, что у больных с повышенным уровнем гомоцистеина плазмы крови многосудистый характер поражений выявлялся достоверно чаще (в 44,4 % случаев), чем у больных с нормальным уровнем гомоцистеина (в 27,8 % случаев) (табл. 2).

Анализируя факторы сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, следует учитывать и такой модифицируемый фактор, как курение. Среди обследованных больных 31 пациент (45,6 %) никогда не курил, 28 больных (41,2 %) курили в прошлом, 9 больных (13,8 %) курят по настоящее время. Установлено, что среди пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина плазмы 64,7 % больных курили в прошлом или курят по настоящее время, в то время как в группе больных с нормальным уровнем гомоцистеина такие указания имели только 44,2 % пациентов. Таким образом, из представленных данных следует, что курение способствует развитию гипергомоцистеинемии, усугубляя процессы атерогенеза у больных ИБС.

Следующим фактором риска сердечно-сосудистых событий, который был изучен у обследованных больных, было наличие у них сахарного диабета (СД) 2 типа. Установлено, что у больных с гипергомоцистеинемией (группа Б) СД 2 типа имел место в 2,5 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем гомоцистеина (группа А) (рис. 2).

Для оценки взаимосвязи между функциональным состоянием щитовидной железы и уровнем гомоцистеина плазмы крови было проведено изучение содержания ТТГ в сыворотке крови в зависимости от уровня гомоцистеина плазмы крови (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, у больных с высоким уровнем гомоцистеина содержание ТТГ в сыворотке крови было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных с нормальным уровнем гомоцистеина. Если проанализировать уровень гомоцистеина плазмы крови в зависимости от функционального состояния

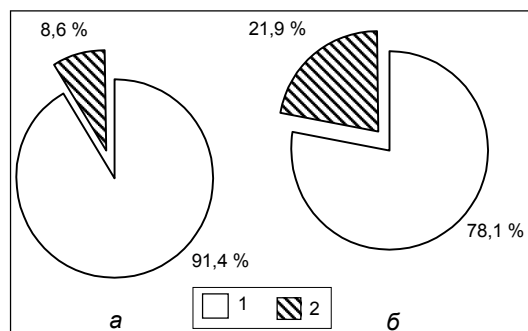


Рис. 2. Сахарный диабет 2 типа и уровень гомоцистеина плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца: 1 – пациенты без сахарного диабета; 2 – пациенты с сахарным диабетом; уровень гомоцистеина в плазме крови: а – нормальный, б – повышенный

щитовидной железы, полученные закономерности также подтверждаются, т. е. по мере увеличения уровня ТТГ в сыворотке крови увеличивалось содержание в ней гомоцистеина (рис. 3). Корреляционный анализ подтвердил выявленные закономерности ($p = 0,01$, $r = 0,54$), т. е. у больных ИБС по мере увеличения уровня ТТГ повышалась концентрация гомоцистеина плазмы крови.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных ИБС имеется десятикратное увеличение частоты гипергомоцистеинемии по сравнению с ее распространенностью в общей популяции населения. Анализ взаимосвязей повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови с другими факторами риска ИБС выявил наличие тесной взаимосвязи между уровнем гомоцистеина

Таблица 3

Содержание тиреотропного гормона и гомоцистеина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца

Уровень гомоцистеина плазмы крови	Содержание ТТГ в сыворотке крови, мМЕ/л
Нормальный (менее 10 мкмоль/л)	3,59±0,59
Пограничный (10–20 мкмоль/л)	3,75±0,52
Высокий (выше 20 мкмоль/л)	6,91±2,05

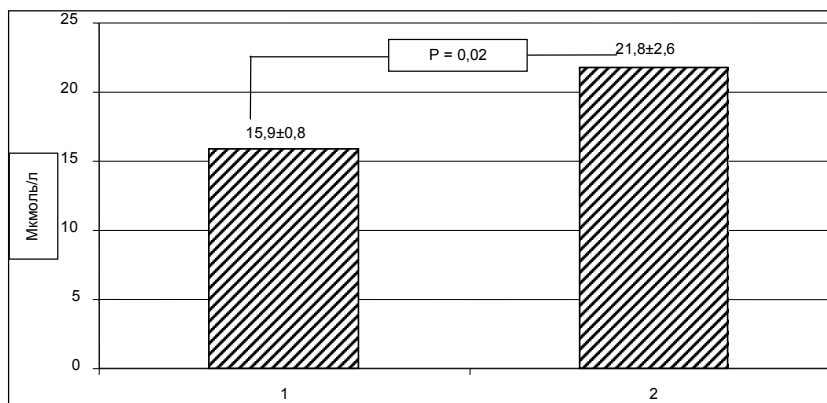


Рис. 3. Уровень гомоцистеина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови: 1 – нормальный уровень ТТГ в сыворотке крови (0,5–2,5 мМЕ/л); 2 – повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови (более 7,0 мМЕ/л); по оси ординат – уровень гомоцистеина в плазме крови

ина и наличием у больных СД 2 типа, а также фактом курения. Полученные данные подтверждают представления о гипергомоцистеинемии как о факторе риска развития и прогрессирования атеросклероза [7, 9, 14].

Чрезвычайно важными представляются данные о наличии у больных с гипергомоцистеинемией достоверно более тяжелого поражения коронарных сосудов, причем следует особо подчеркнуть, что это было доказано с помощью коронарографического исследования. Кроме того, получены данные о наличии тесной взаимосвязи между уровнем гомоцистеина плазмы крови и функциональным состоянием щитовидной железы. Установлено, что у больных ИБС, находящихся в состоянии гипотиреоза, уровень гомоцистеина плазмы крови был достоверно выше, чем у эутиреоидных пациентов.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что гипергомоцистеинемия является неблагоприятным фактором, ассоциированным с другими факторами риска ИБС, более тяжелым поражением коронарных артерий, а также нередко сопутствует субклиническому гипотиреозу, распространенность которого в популяции больных ИБС значительно превышает его наличие в общей популяции населения.

ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня гомоцистеина плазмы было выявлено у 51 % больных ИБС. Гипергомоцистеинемия у обследованных пациентов была ассоциирована с наличием у них СД 2 типа и фактом курения.

2. Анализ результатов коронарографического исследования выявил взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и тяжелым поражением коронарных артерий. Так, у больных с повышенным уровнем гомоцистеина плазмы крови достоверно чаще выявлялись стеноз ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение коронарного русла.

3. У больных с гипергомоцистеинемией уровень ТТГ в сыворотке крови был достоверно выше, чем у больных с нормальным значением гомоцистеина. Таким образом, снижение функциональной активности щитовидной железы ассоциировано с более высокими значениями гомоцистеина плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова, Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии / Е. И. Баранова, Е. Е. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10. – № 1. – С. 12–16.
2. Фомин, В. В. Гомоцистеин – новый фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы / В. В. Фомин // Врач. – 2001. – № 7. – С. 14–19.
3. Шевченко, О. П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О. П. Шевченко, Г. А. Олифrienко // Лаборатория. – 2002. – Т. 1. – С. 3–7.
4. Явлов, И. С. Гомоцистеин и атеротромбоз / И. С. Явлов // РМЖ. – 1999. – Т. 7. – С. 3.
5. Aldasouqi, S. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? / S. Aldasouqi [et al] // Endocr. Pract. – 2004. – Vol. 10. – № 5. – P. 399–403.

6. Boushey, C. J. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes / C. J. Boushey [et al] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049–1057.

7. Cattaneo, M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 81. – P. 165–176.

8. Clark, R. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population / R. Clark [et al] // Clin. Chemistry. – 1998. – Vol. 44. – № 1. – P. 102–107.

9. Deicher, R. Homocysteine : a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? / R. Deicher [et al] // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 733–736.

10. Hansrani, H. Homocysteine in myointimal hyperplasia / H. Hansrani [et al] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2002. – Vol. 23. – P. 3–10.

11. Hopkins, P. N. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effect of low folate in early familial coronary artery disease / P. N. Hopkins [et al] // Atherosclerosis Thromb. Vasc. Biol. – 1995. – Vol. 15. – P. 1314–1320.

12. Jacques, P. F. Serum total homocysteine concentration in adolescent and adult Americans results from the third National Health and Nutrition Examination Survey / P. F. Jacques [et al] // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 18. – P. 482–489.

13. Lindeman, R. D. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey / R. D. Lindeman [et al] // Thyroid. – 2003. – Vol. 13. – № 6. – P. 595–600.

14. Loscalzo, J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia / J. Loscalzo // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 5–7.

15. Malinov, M. R. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patient with coronary heart disease / M. R. Malinov [et al] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1009–1005.

16. Marcucci, R. Tissue factor and homocysteine in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty / R. Marcucci [et al] // Thrombosis Haemostasis. – 2000. – Vol. – 83. – P. 826–832.

17. McCully, K. S. Homocysteine and vascular disease / K. S. McCully // Nat. Med. – 1996. – Vol. 2. – P. 386–389.

18. McCully, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia : implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K. S. McCully // Am. J. Pathol. – 1969. – Vol. 56. – P. 111–128.

19. McQuillan, B. M. Hyperhomocysteinemia but not the C677N mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening / B. M. McQuillan [et al] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2383–2388.

20. Refsum, H. M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project / H. M. Refsum [et al] // J. Am. Assoc. – 1997. – Vol. 277. – P. 1775–1781.

21. Verhoef, P. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke : a meta-analysis / P. Verhoef [et al] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2015–2022.

22. Verhoeff, B. J. The effect of a common methylenetetrahydrofolat reductase mutation on the levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis / B. J. Verhoeff [et al] // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 141. – P. 161–166.

23. Welch, M. D. Homocysteine and atherothrombosis / M. D. Welch, N. George, J. Loscalzo // The new England Journal of Medicine. – 1998. – P. 1042–1050.

РЕЗЮМЕ

А. Р. Волкова, Е. И. Красильникова, О. А. Беркович, С. В. Дора, В. И. Иванов, И. Д. Есипович, Д. А. Зверев

Уровень гомоцистеина плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца и функциональное состояние щитовидной железы

В настоящее время хорошо известно, что гипергомоцистеинемия является фактором сердечно-сосудистого риска. Гормоны щитовидной железы регулируют активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, превращающего фолиевую кислоту в активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту, которая, в свою очередь, опосредует катаболизм гомоцистеина. Таким образом, снижение функциональной активности щитовидной железы, так называемая минимальная тиреоидная дисфункция, способствует накоплению гомоцистеина в крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Обследованы 73 больных ИБС. Всем больным проводилось коронарографическое обследование. Учитывали пол, возраст, анамнез в отношении курения. Рассчитывали индекс массы тела. Уровень тиротропного гормона (ТТГ) и гомоцистеина определяли иммуноферментным анализом реагентами III поколения. Гипергомоцистеинемия была выявлена у 51 % обследованных больных ИБС и была ассоциирована с СД 2 типа и фактом курения. У больных с гипергомоцистеинемией по данным ангиографии чаще выявляли тяжелые поражения коронарных артерий. У больных ИБС и гипотиреозом концентрация гомоцистеина была достоверно выше, чем у больных ИБС с нормальным значением ТТГ. Делается вывод о наличии тесных взаимосвязей между гипергомоцистеинемией, субклиническим гипотиреозом, нарушениями углеводного метаболизма и ускоренным развитием атеросклероза.

Ключевые слова: гомоцистеин, щитовидная железа, гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца, тиреоидные гормоны.

SUMMARY

A. R. Volkova, E. I. Krasil`nikova, O. A. Berkovich, S. V. Dora, V. I. Ivanov, I. D. Esipovich, D. A. Zverev

Plasma homocystein level and thyroid gland function in patients with ischemic heart disease

Nowadays it is well known that hyperhomocysteinemia is a very important cardiovascular risk factor. Thyroid hormones regulate the activity of methyltetrahydrofolatreductase enzyme which normally converts folic acid into its active form, i. e. tetrahydrofolic acid. Under normal conditions the latter mediates homocystein catabolism. Thus decrease of the thyroid gland activity – the so-called minimal thyroid failure – promotes accumulation of homocystein in the HID patients blood. 73 patient with HID participated in our study. Coronarography was performed in all patients. The age, gender, smoking history as well as BMI (weight and lenght) were taken into consideration. Thyroid-stimulating hormone (TSH) and homocystein level were assessed by an immunoassay with reagents of the third generation. Hyperhomocysteinemia was revealed in 51 % of HID patients and was associated with diabetes type 2 and smoking history. Patients with high homocystein level more often demonstrated severe damage of the coronary arteries. In HID patients with hypothyroidism the level of homocystein was significantly higher than that in patients with normal thyroid function.

Key words: homocystein, thyroid gland, hypothyroidism, Heart Ischemic Disease (HID), thyroid hormones.

© Коллектив авторов, 2009 г.
УДК 616.891-08.832.9

**В. В. Дискаленко, С. А. Карпищенко,
О. И. Даниленко, Л. М. Курмашова**

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ В ЛЕЧЕНИИ СОМАТИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Кафедра оториноларингологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

При обследовании и лечении соматического больного важное значение имеет изучение и оценка его психологических особенностей, о чем говорили еще классики отечественной клинической медицины С. П. Боткин, Г. А. Захарьин, Н. И. Пирогов, обосновавшие принцип лечения не болезни, а больного как страдающей личности. Однако в повседневной деятельности врача-специалиста его внимание больше всего приковано к проявлениям самого заболевания, а своеобразии личности пациента учитывается недостаточно. Между тем личностные реакции на болезнь являются важным фактором, влияющим на процесс излечения. Многие врачи в той или иной мере заботятся о душевном состоянии своих пациентов. Однако эта работа врача, в отличие от его действий как специалиста, нередко носит вторичный характер и основывается на интуиции, индивидуальной способности к сопереживанию, общей культуре, а не на знании и по-

нимании конкретных психологических проблем больного. От того, насколько успешно они будут решены, во многом зависит итог лечебных мероприятий. Об этом прекрасно сказал М. В. Черноруцкий: «Хочет врач или не хочет, психотерапия с ним неразлучна, и от врача зависит, какая это будет психотерапия».

Для более успешного решения психологических проблем соматических больных мы позволим себе дать ряд советов врачам, которые носили бы по возможности конкретный характер. Основным содержанием психологической работы с пациентом является формирование у него настроения, оптимального для процесса лечения и выздоровления. Для этого необходимо, во-первых, определить те характеристики внутреннего мира больного, которые препятствуют или способствуют излечению, и, во-вторых, найти способы воздействия, позволяющие актуализировать полезные для лечения свойства и уменьшить влияние тех качеств его личности или ситуативных реакций, которые могут повлиять на него негативно.

Как известно, наряду с общими закономерностями субъективного отражения болезни, зависящими в основном от индивидуального развития и восприятия, каждый человек имеет свои суждения о причинах возникновения, предсказаниях и лечении заболевания. Таким образом, психологическая картина соматического страдания преломляется в каждом конкретном случае по-своему, приобретая соответствующую индивидуальную окраску, зависящую от индивидуальных особенностей личности, своеобразия болезни, а также от ситуации, в которой оказывается больной.

В то же время имеются некоторые и общие для людей разного психологического склада изменения в душевном состоянии, возникающие под влиянием соматического заболевания. Эти изменения обусловлены как непосредственно телесным недугом (чувством боли, дискомфорта, плохим самочувствием), так и осознанием факта своей болезни, угрожающих перспектив и появлением в связи с этим соответствующих негативных переживаний.

Психологической сверхзадачей врача-клинициста является формирование у больного настроя, оптимальной установки для процесса лечения и выздоровления. Наиболее важными являются две группы установок: *по отношению к болезни и к себе как носителю этой болезни и по отношению к врачу как специалисту, обеспечивающему возможность исцеления.*

Оптимальная установка по отношению к болезни и к себе как заболевшему человеку предполагает верное знание сути болезни, перспектив развития заболевания и лечения, предлагаемого врачом. При этом наиболее благоприятными чувствами для излечения являются надежда на избавление от болезни, вера в то, что собственная внутренняя решимость справиться с заболеванием с помощью врача увенчается успехом. Поведенческий аспект такой оптимальной установки состоит в готовности активно работать в пользу своего здоровья, сотрудничая с врачом, выполняя все его предписания, принять неудобство, а подчас и страдание во имя будущего выздоровления. Такая установка присуща человеку компетентному, психологически зрелому, адекватному в чувствах и поступках. К сожалению, далеко не все пациенты обладают такими качествами, которые формируются в течение всей предыдущей жизни, поэтому лечащий врач, конечно, вряд ли в состоянии развить их за время своего контакта с больным. Однако повлиять на данную установку возможно, поступая следующим образом.

1. Сформировать у пациента адекватные представления о его болезни, ее истоках и перспективах «естественного» развития, о связи данного заболевания с общим состоянием организма и о сути предполагаемого лечения, его основных этапах, проблемах, с которыми может встретиться пациент на каждом из этих этапов, о возможных исходах лечения. Сделать это можно лишь в процессе беседы, которая должна носить не просто информационный, а психотерапевтический характер. Такая беседа требует времени, сосредоточенности на проблемах данного пациента, интеллектуальной и эмоциональной включенности врача. Понятно, что клиницисту, как правило, перегруженному лечебной работой, трудно соблюсти эти условия, поэтому некоторые врачи сводят к минимуму сообщаемую информацию. Между тем больные очень в ней нуждаются. Каждое слово, сказанное врачом, в последующем вновь и вновь осмысливается пациентом, обсуждается с родственниками, другими больными. Если информации оказывается недостаточно, она отыскивается самостоятельно. Полученные таким образом знания могут быть неверными вообще или не подходящими к данному конкретному случаю и становиться причиной

отрицательного психологического воздействия. Именно поэтому важно, чтобы врач был основным источником знания больного о своей болезни и ее излечении.

Надо учитывать также, что некоторые основные сведения целесообразно повторять, поскольку в ситуации эмоционального напряжения (например, во время первой встречи с врачом, когда больной впервые слышит свой «приговор») какие-то слова врача могут пройти мимо сознания пациента или выпасть из памяти. Повторение из уст врача таких сведений помогает больному лучше осознать их, смириться с неприятными обстоятельствами, укрепиться в надеждах. Такое «повторение пройденного» оказывается важным как психотерапевтическая процедура, особенно ценная для людей мнительных и неуверенных в исходе событий, что свойственно большинству людей, попавших в больницу. Использование специальной терминологии во время таких бесед не должно затемнять смысл сообщения. Для того чтобы сделать рассказ о болезни и предполагаемом лечении более приятным, хорошо использовать наглядные пособия в виде рисунков или макетов, как правило, имеющихся в кабинете врача.

2. Сформировать оптимальное эмоциональное отношение к болезни и процессу лечения, что означает, в первую очередь, внушить человеку веру в благополучный исход медицинского воздействия, уменьшить чувство тревоги и страха перед операцией и лечением. Чтобы сделать это, врач может применить самые разные приемы: прямое внушение, когда ясно и уверенно больному повторяются слова о благополучном излечении; приведение примеров, когда врач рассказывает об аналогичных случаях, завершившихся успехом и полным выздоровлением и др. В некоторых случаях больному следует припугнуть, если он недооценивает серьезность заболевания и склонен полагаться на естественное выздоровление.

Успешность формирования эмоционального настроя пациента зависит не только от слов, сказанных врачом, но и от того, с какой интонацией произнесены эти слова, с каким выражением лица и т. п. Этот так называемый невербальный компонент поведения врача «считывается» больным, интерпретируется им и влияет на его эмоциональное самочувствие. Слова утешения и поддержки, сказанные безразличным тоном, с отсутствием контакта глаз, нейтральным или раздраженным выражением лица, воспринимаются как формальные и неискренние.

3. Формирование поведенческого компонента установки, оптимального для излечения, что означает, прежде всего, создание настроя на сотрудничество с врачом в труде по восстановлению собственного здоровья. Это предполагает активность и внутреннюю мобилизованность больного, ощущение себя не объектом врачебных манипуляций, а субъектом деятельности, направленной на выздоровление. Безусловно, пациент в какие-то моменты своего пребывания в больнице является объектом медицинских воздействий, однако превращение этого настроя в превалирующий непродуктивно, поскольку в таком случае у человека снижается чувство ответствен-

ности в выполнении врачебных предписаний. Врач должен подчеркивать, что процесс излечения зависит во многом от самого больного, достаточно четко сообщить ему, что можно и что нельзя делать, предупредить о неблагоприятных последствиях нарушений рекомендаций врача.

Важная установка, влияющая на успешность процесса лечения, относится и к врачу. Для формирования такой установки целесообразно следовать тому, что американский психолог Э. Гоффман обозначил словом самопрезентация. Основным фактором успешности работы врача безусловно являются его внутренние качества – знания, умения, чувство ответственности и тщательность в осуществлении лечебных мероприятий. Судить о присутствии их у врача больной может в основном на основании внешних признаков поведения врача, окружающей его обстановки, в которой он работает. Об этом аспекте работы врача Гиппократ писал следующее: «Врачу сообщает авторитет, если он хорошего цвета и хорошо упитан, соответственно своей природе, ибо те, кто сами не имеют хорошего вида в своем теле, у толпы считаются не могущими иметь правильную заботу о других... Пусть он также будет по своему нраву прекрасным и добрым и как таковой значительным и человеколюбивым... Попешность и чрезмерная готовность, даже если бывают весьма полезны, презируются... Пусть он будет с лицом, исполненным размышления, но не суровым, однако тот врач, который изливается в смехе и сверх меры весел, считается тяжелым»¹.

Желаемая самопрезентация врача в процессе его профессиональной деятельности достигается несколькими способами.

Прямое представление врача как квалифицированного специалиста осуществляется через упоминание таких его характеристик, как образование, категория, полученные лицензии, пройденные курсы повышения квалификации, научные звания, изобретения и открытия в профессиональной сфере. За рубежом практикуется на стенах кабинета вывешивать копии дипломов и прочих свидетельств высокой квалификации его хозяина. У нас такой традиции нет, однако можно позаботиться об оформлении надписей, сделанных у дверей кабинета, о доске, рассказывающей о научных и практических достижениях специалистов, работающих в лечебном учреждении.

Косвенное самопредставление осуществляется рядом способов, из которых мы назовем лишь несколько.

Речь врача является для больных показателем его образованности и культурной принадлежности и поэтому становится признаком, по которому судят о его профессионализме. Грамматически правильно построенная, богатая, лишенная вульгаризма речь традиционно считалась признаком интеллигентности человека. В России понятие интеллигентности означало не только высокий уровень образования, но и нравственную оценку личности: человеколюбие, бескорыстие, готовность отдать свои

знания и силы людям, в этом нуждающимся. Все эти качества входят в тот благоприятный образ врача, который заставляет больного относиться с доверием ко всем его рекомендациям.

Неменьшее значение имеют и так называемые невербальные характеристики речи – интонация, звучание голоса, временные ее характеристики (молчаливость или многословие, тенденция выслушать собеседника или прерывать его и т. п.). Интонационные характеристики речи отражают отношение говорящего к слушающему. Больные чутко улавливают в голосе врача заботу или пренебрежение, внутреннюю уверенность в хороших прогнозах или формальность произносимых утешений.

Значительную долю информации о человеке мы получаем, наблюдая его движения и характерные позы, в которых проявляются глубинные особенности индивидуальности. Глядя на человека с расхлябанной походкой, болтающимися руками, постоянно пребывающего в расслабленной позе, мы невольно делаем вывод о том, что в своем деле он столь же небрежен. Такая сформировавшаяся установка может препятствовать появлению чувства доверия к нему как профессионалу, столь важного для пациента, отдающего в руки врача свое здоровье и саму жизнь.

Лицо является зоной, к которому приковано особенно пристальное внимание собеседников. Для пациента, слушающего слова лечащего врача, выражение лица доктора несет в себе важную информацию. Больше всего располагает к себе врач, чье лицо выражает размышление и внимание. Увеличивает ощущение доверия и симпатии контакт глаз, кивание головой, улыбка, прикосновение к руке или плечу пациента.

Нужно помнить также о том, что «короля играет его окружение». Именно поэтому профессиональная этика запрещает пренебрежительно отзываться о других врачах, даже если это продиктовано личной неприязнью, раздражением и иными чувствами и соображениями. Важно проявлять уважение к молодым специалистам, не допускать пренебрежительного или фамильярного обращения с ним, тем более в присутствии больных.

Высокие требования, которые предъявляются к врачу как профессионалу, должны быть подкреплены его высоким социальным статусом и прочным экономическим положением. На деле же это далеко не так. Преодолеть эти несоответствия можно лишь за счет внутренних духовных ресурсов врача, его психологической компетентности и умения справляться с проблемами повседневной жизни.

РЕЗЮМЕ

*В. В. Дискаленко, С. А. Карпищенко,
О. И. Даниленко, Л. М. Курмашова*

Психологический аспект в лечении соматического больного

В работе дан ряд советов врачам-клиницистам по изучению и оценке психологических особенностей соматических больных,

¹ Кассирский И. А. О врачевании. М., 1970. С. 26.

направленных на формирование у них настроения, оптимальных установок для процесса лечения и выздоровления. Рассматриваются две группы установок: по отношению к болезни и к себе, как носителю этой болезни, и по отношению к врачу, как специалисту, обеспечивающему возможность исцеления.

Ключевые слова: психология, соматический больной, эмоциональный настрой, поведенческая установка, лечение.

SUMMARY

*V. V. Diskalenko, S. A. Karpishenko,
O. I. Danilenko, L. M. Kurmashova*

Psychological aspect in management of therapeutic patients

In this paper the authors dwell upon some distinguishing features of psychological status of therapeutic patients and the ways of developing adequate motivations for treatment, its effectiveness and recovery. Two types of motivations are presented: motivation concerning the relation of the patient to oneself as the carrier of the disease and to the disease per se; motivation concerning the relation of the patient to the doctor as a specialist who is able to cure him/her

Key words: psychology, therapeutic patient, emotional mood, behavior motivation, treatment.

© Коллектив авторов, 2009 г.
УДК 616.993.1-036.11:615.276.2]-08

**Е. Г. Рожкова, Е. А. Кожухова,
Т. В. Беляева, Г. Ю. Кнорринг**

ВЛИЯНИЕ ВОБЭНЗИМА НА ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ФНО α И ИЛ6 В ДИ- НАМИКЕ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ШИГЕЛЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В Санкт-Петербурге лидерами среди случаев шигеллезной инфекции являются дизентерия Зонне и Флекснера с преобладанием в последние годы шигеллеза Флекснера [10], которому свойственно относительно тяжелое течение с нередко тотальным поражением толстой, а также дистальных отделов тонкой кишок [2, 6]. Тяжелое течение шигеллеза сопряжено с риском развития различных осложнений, в том числе хирургических, вторичных, связанных с активацией условно-патогенной флоры (УПФ) патологий, тромбозом болей [2, 3], что диктует особую необходимость поиска новых эффективных терапевтических возможностей. Существенным образом течение шигеллеза определяется и резистентностью макроорганизма, о которой в определенной степени можно судить по характеру изменений уровня таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α и ИЛ6, контролирующих как формирование местной воспалительной реакции, так и системные клинические проявления [9, 16]. При этом сами шигеллы, в свою очередь, обладают способностью как подавлять активность защитных систем макроорганизма, так и использовать для упрощения инвазии его ответную воспалительную реакцию, в которую, как известно, вовлекаются цитокины [12, 14].

В клинических исследованиях Н. Ю. Жеребцова и соавт. (2006) при изучении ИЛ6 и ФНО α в сыворотке крови

детей и подростков в острый период шигеллеза выявили их высокие значения, а также показали прямые корреляционные связи между уровнем ФНО α и продолжительностью рвоты, длительностью синдрома диареи, концентрациями ФНО α и ИЛ-6 и выраженностью интоксикации, высотой и продолжительностью лихорадки, числом лейкоцитов и СОЭ в периферической крови [5]. Исследованиями R. Raqib et al. (1995) показано, что у пациентов с шигеллезом в биоптатах прямой кишки с нейтрофильной инфильтрацией и микроязвами локальный уровень ИЛ6 и ФНО α значительно выше, чем в биоптатах с катаральным воспалением [15], что не противоречит мнению о возможной связи таких серьезных патологических проявлений, как изъязвления с продукцией дополнительных количеств цитокинов макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами [11, 17]. Вышеизложенное может служить основанием для использования при лечении пациентов с острым шигеллезом терапии иммунокоррекции, в частности, с помощью полиэнзимного препарата вобэнзим с анонсированным иммуномодулирующим эффектом [4]. Оценивая клиническую эффективность вобэнзима на фоне основной стандартной терапии дизентерии, Т. В. Антонова и соавт. (2003) показали ускоренное купирование основных проявлений колитического и интоксикационного синдромов, отмечали санацию организма от возбудителя [1]. Уточнение показаний для включения ВЭ в комплексную терапию острого шигеллеза с точки зрения его воздействия на цитокиновый ответ при этой инфекции остается актуальной задачей.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и влияние вобэнзима на характер изменений уровня ИЛ6 и ФНО α при средней тяжести шигеллеза у взрослых.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексно обследовали 196 больных острым шигеллезом средней тяжести. У 31 больного определяли уровень ИЛ6 и ФНО α в сыворотке крови (в пикограммах на миллилитр, pg/ml) в динамике заболевания (1-я сыворотка – ИЛ6 (1) и ФНО α (1) в первые 72 часа пребывания в стационаре, 2-я – ИЛ6 (2) и ФНО α (2) через 8–9 дней) методом иммуноферментного анализа с использовани-

ем тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). В качестве контрольной группы обследовали 18 практически здоровых лиц в возрасте от 22 до 59 лет (11 мужчин и 7 женщин). Дополнительно в комплекс лечения наблюдавшихся больных рандомизированным методом включали таблетированный препарат вобэнзим (производитель – *Mucos Pharma, GmbH*, Германия), представляющий собой комбинацию высокоактивных энзимов растительного и животного происхождения. Вобэнзим назначали в первые 72 часа пребывания больного в стационаре по 5 таблеток три раза в день курсом 8 дней. Уровни цитокинов сравнивали между собой в группах, леченных (13 пациентов) и не леченных (18 пациентов) вобэнзимом больных. Клиническую эффективность препарата оценивали по срокам (день болезни) улучшения самочувствия, исчезновения патологических примесей в стуле, его нормализации, прекращения болевого синдрома. Значимость различий средних значений (медиан) оценивали по критериям Манна–Уитни и Вилкоксона в независимых и связанных выборках соответственно. В ряде случаев результаты логарифмировали. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Шигеллез Флекснера диагностировали у 78 %, дизентерию Зонне – у 22 % обследованных больных (средний возраст – 42,2 года с колебаниями от 15 до 84 лет). Преобладали мужчины (61 %). В стационар больные поступали на $5 \pm 0,4$ дня болезни. Большинство из них (69 %) имели различную сопутствующую патологию. Синдром колита документировали у 96 %, синдром гемоколита – у 67 % пациентов. В качестве этиотропного препарата 95,7 % пациентов назначали фторхинолоновые антибиотики – циплокс или таривид в стандартной терапевтической дозировке преимущественно перорально (более 90 % больных).

Как видно из данных таблицы, средний уровень ИЛ6 у больных в период разгара шигеллеза значительно (в 10 раз) превышал средний показатель у здоровых лиц ($p = 0,001$).

К периоду ранней реконвалесценции на фоне стихания клинической симптоматики наблюдали дальнейший рост уровня ИЛ6 с еще более выраженным (в 20 раз) отличием от показателя в контрольной группе ($p = 0,000$). При этом следует отметить, что почти у половины больных (47,6 %) уровень ИЛ6 и в разгар, и в период ранней реконвалесценции шигеллеза находился в пределах колебаний контрольных значений.

Значимой разницы между средними значениями ФНОα у больных шигеллезом и лиц контрольной группы мы не получили ($p > 0,05$). Однако у 32,3 % пациентов (у 10 из 31 больного) средние показатели ФНОα в разгар интоксикации были выше контрольного значения (Ме (25 %; 75 %): 60,4 (11,3; 244,4) и 6,2 (2,9; 13,6) pg/ml соответственно, $p = 0,001$). К периоду ранней реконвалесценции у этих пациентов уровень ФНОα оказался значительно выше,

чем у больных с колебаниями показателя в разгар заболевания в пределах нормальных значений (Ме (25 %; 75 %): 13,7 (6,9; 60,8) и 2,9 (0,5; 11,2) pg/ml соответственно, $p = 0,006$, и также превышал норму ($p = 0,017$). Уровень ИЛ6 у больных этой группы по сравнению со здоровыми лицами был значительно выше как в разгар интоксикации (Ме (25 %; 75 %): 6,5 (2,8; 46,7) и 2,6 (0,5; 3,0) pg/ml соответственно, $p = 0,024$), так и в период реконвалесценции (Ме (25 %; 75 %): 27,0 (14,9; 92,8) и 2,6 (0,5; 3,0) pg/ml соответственно, $p < 0,001$).

В зависимости от характера динамики цитокинов мы ранжировали наши наблюдения, выделив 4 группы пациентов: 1 – с приростом значений ИЛ6 (26 больных), 2 – с отсутствием прироста или снижением значений ИЛ6 (9 больных), 3 – с приростом значений ФНОα (16 больных), 4 – с отсутствием прироста или снижением значений ФНОα (19 больных). Сравнительный анализ частотных характеристик таких показателей, как пол больных, наличие сопутствующей патологии, в том числе ее обострение, факт и сроки включения ВЭ в комплексную терапию заболевания и характер изменений слизистой оболочки толстой кишки при ректороманоскопическом исследовании, значимой разницы в группах 1 и 2 (с наличием и отсутствием прироста ИЛ6 в динамике соответственно), а также в группах 3 и 4 (в зависимости от наличия и отсутствия прироста ФНОα в динамике шигеллеза) не выявил.

Однако сравнительный анализ количественных показателей выявил существенно большую (в 2 раза) продолжительность болей в животе у пациентов с приростом уровня ИЛ6 в динамике заболевания в отличие от больных с отсутствием прироста показателя (Ме (25 %; 75 %): 4,0 (3,0; 5,0) и 2,0 (1,0; 4,0) дней соответственно, $p = 0,031$). Патологические примеси в стуле исчезали существенно позднее у больных с отсутствием прироста ФНОα в динамике шигеллеза по сравнению с пациентами, у которых наблюдали прирост показателя (Ме (25 %; 75 %): 6,0 (5,0; 9,0) и 5,0 (4,0; 6,0) день болезни соответственно, $p = 0,028$). С другой стороны, в разгар заболевания более существенное снижение АД, отражающее выраженность интоксикации при шигеллезе, выявляли у тех, кто «ответил» приростом значений ФНОα к периоду реконвалесценции, по сравнению с пациентами со стабильными концентрациями ФНОα (систолическое давление Ме (25 %; 75 %): 110 (100; 115) и 120 (107; 130) мм рт. ст. соответственно, $p = 0,033$; диастолическое давление Ме (25 %; 75 %): 70 (60; 70)

Уровни ФНОα и ИЛ6 в сыворотке крови здоровых лиц и больных острым шигеллезом в динамике заболевания

Сравниваемая группа	Статистические показатели	ИЛ6(1), pg/ml	ИЛ6(2), pg/ml	ФНОα(1), pg/ml	ФНОα(2), pg/ml	
Здоровые (N=18)	Медиана	1,28	1,28	6,15	6,15	
	Процентили	25	0,49	0,49	2,88	2,88
		50	1,28	1,28	6,15	6,15
		75	3,04	3,034	13,63	13,63
Больные шигеллезом (N=31)	Медиана	12,36	25,88	4,35	6,60	
	Процентили	25	3,70	12,12	0,53	1,21
		50	12,36	25,88	4,35	6,60
		75	19,54	43,91	11,71	18,65

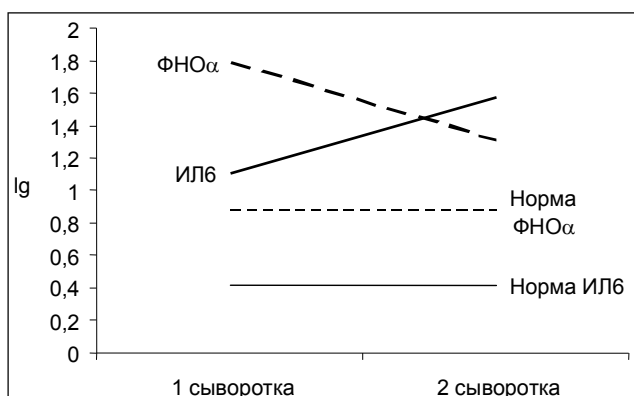


Рис. 1. Уровни ИЛ6 и ФНОα в динамике острого шигеллеза средней тяжести у пациентов основной группы с превышающими норму в разгар заболевания значениями ФНОα

и 70 (70; 80) мм рт. ст. соответственно, $p=0,031$), что не противоречит данным других исследователей [7, 8].

Более детальный анализ характера изменений изученных ЦК выявил, что отсутствие прироста ФНОα в динамике шигеллеза чаще отмечали у пациентов (71,4 % больных) с колебаниями уровня ИЛ6 в разгар инфекции в пределах нормальных значений по сравнению с теми (30,0 % больных), у которых показатель был выше максимального значения в контрольной группе ($p=0,052$). Средние значения ФНОα(2) у пациентов с уровнем ИЛ6(1) выше максимального значения здоровых лиц существенно превышали таковые у больных, у которых уровень ИЛ6(1) варьировал в пределах нормальных значений (Ме (25 %; 75 %): 22,40 (6,06; 186,30) и 3,81 (0,53; 11,84) pg/ml соответственно, $p=0,009$). При этом существенно эти две группы пациентов различались по продолжительности болезненности кишечника, которую у лиц с высокими значениями ФНОα(2) определяли дольше, чем у больных с колебаниями показателя в пределах нормальных значений (Ме (25 %; 75 %): 9,00 (6,75; 10,25) и 6,00 (5,00; 9,00) дней соответственно, $p=0,025$).

Анализ клинической эффективности вобэнзима не выявил значимых различий средних значений сроков ку-

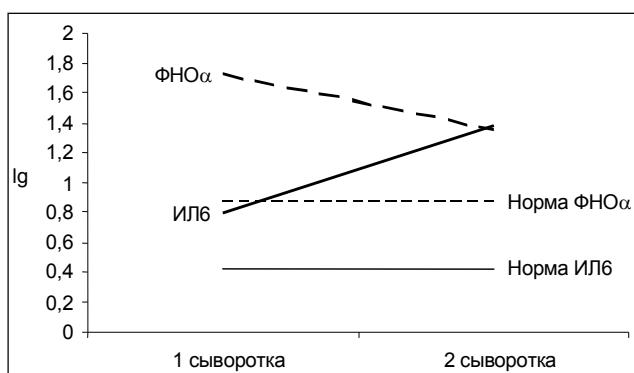


Рис. 2. Уровни ИЛ6 и ФНОα в динамике острого шигеллеза средней тяжести у пациентов группы сравнения с превышающими норму в разгар заболевания значениями ФНОα

пирования основных симптомов дизентерии в группе больных, не получавших (основная группа) и получавших (группа сравнения) препарат. Средние значения ФНОα и ИЛ6 в сыворотке крови сравниваемых групп также существенно не отличались ($p>0,05$). Однако динамика ФНОα и ИЛ6 оказалась различной в зависимости от средних значений цитокинов на высоте интоксикации (в первые 72 часа пребывания в стационаре). Так, из тех больных, у которых в острый период заболевания значения ФНОα превышали норму, а значения ИЛ6 колебались в пределах значений здоровых лиц, у пациентов основной группы (не получавших вобэнзим) в динамике наблюдали снижение значений ФНОα до нормы и повышение уровня ИЛ6 до значений, превышающих норму. Напротив, в группе больных, получавших вобэнзим, при повторном исследовании отмечали сохранение превышающего нормальные значения уровня ФНОα без значимой динамики. Уровень ИЛ6 в сыворотке крови также не менялся в динамике ($p=0,07$), однако в период ранней реконвалесценции его значения, как и в основной группе, превышали норму ($p=0,036$) (рис. 1; 2).

Итак, по нашим данным, вобэнзим оказывал влияние на динамику содержания ФНОα и ИЛ6 в сыворотке крови больных острой дизентерией, поддерживая значения цитокинов на определенном уровне.

ВЫВОДЫ

1. При остром шигеллезе средней тяжести у взрослых наблюдается варибельность динамики уровней провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ6.

2. В сыворотке крови больных острым шигеллезом значения ФНОα в период ранней реконвалесценции варьируют в зависимости от уровня ИЛ6 в разгар заболевания: у пациентов со значениями ИЛ6, превышающими максимальные значения здоровых лиц, средний показатель ФНОα в 7 раз выше, чем у больных с уровнями ИЛ6 в пределах «нормальных» значений.

3. Имеет место статистическая ассоциация между следующими клиническими проявлениями острого шигеллеза и уровнями ФНОα и ИЛ6 в сыворотке крови пациентов в динамике с заболеванием:

- у пациентов с приростом уровня ИЛ6 в динамике шигеллеза продолжительность болей в животе в 2 раза превышает таковую у больных без прироста показателя;

- более выраженные клинические проявления интоксикации в разгар заболевания и в то же время ускоренное исчезновение патологических примесей в стуле отмечаются у больных с приростом значений ФНОα по сравнению с пациентами без прироста уровня показателя в динамике шигеллеза;

- у больных с уровнем ФНОα, превышающим нормальные значения в период ранней реконвалесценции, отмечается более длительная (в 1,5 раза) продолжительность болезненности кишечника, чем у пациентов со значениями показателя в пределах колебаний у здоровых лиц.

4. Пациентам с превышающими норму значениями ФНОα и ИЛ6 в сыворотке крови показано включение

вобэнзима в комплексную терапию острой дизентерии для купирования болевого синдрома и ускорения исчезновения патологических примесей в стуле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова, Т. В. Системная энзимотерапия в лечении больных острой дизентерией / Т. В. Антонова [и др.] // VI Росс. съезда врачей-инфекционистов : материалы. – СПб., 2003. – С. 12.
2. Беляева, Т. В. Общие и частные вопросы нозовариантологии дизентерии / Т. В. Беляева // VI Росс. съезда врачей-инфекционистов : материалы. – СПб., 2003. – С. 34–35.
3. Борзунов, В. М. Клинико-морфологическая характеристика дизентерии / В. М. Борзунов [и др.] // Научн. конф. и VIII съезд Итало-Росс. об-ва по инфекционным болезням : тезисы докл. – СПб., 2002. – С. 54–55.
4. Вальд, М. Системная энзимотерапия в лечении инфекционных заболеваний : практ. рук-во для врачей / М. Вальд. – СПб., 1999. – 55 с.
5. Жеребцова, Н. Ю. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей и подростков : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Жеребцова. – Уфа, 2006. – 25 с.
6. Комарова, Д. В. Характеристика летальных случаев от инфекционных заболеваний в 2001 г по данным патологоанатомического отделения больницы № 30 им. С. П. Боткина / Д. В. Комарова // Актуальные инфекции XXI века: материалы конф., посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С. П. Боткина. – СПб., 2002. – С. 67–69.
7. Мартынова, Н. Н. Изучение цитокинового профиля у больных острыми кишечными инфекциями / Н. Н. Мартынова [и др.] // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы Росс. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 141.
8. Нагоев, Б. С. Субпопуляция Т-лимфоцитов и фактор некроза опухоли а у больных острой дизентерией Флекснера / Б. С. Нагоев, М. Ю. Маржохова // ЖМЭИ. – 2004. – № 4. – С. 72–74.
9. Фрейдлин, И. С. Кинетика воспаления и иммунного ответа / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунол. – 1999. – № 3–4. – С. 25–26.
10. Шестакова, Т. И. Бактериальные инфекции по материалам клинико-диагностической лаборатории городской инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина с 1999 по 2002 годы / Т. И. Шестакова [и др.] // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков : сб. работ к 300-летию юбилею города. – СПб., 2003. – С. 146.
11. Bloom, P. D. Mucosal immune responses to intestinal bacterial pathogens / P. D. Bloom, E. C. Boedeker // Semin. Gastrointest. Dis. – 1996. – № 3. – P. 151–166.
12. Chen, J. Interaction between enteric epithelial cells and Peyer's patch lymphocytes in response to Shigella lipopolysaccharide : effect on nitric oxide and IL-6 release / J. Chen [et al] // World J. Gastroenterol. – 2006. – № 24. – P. 3885–3900.
13. Hathaway, L. J. Human monocytes kill Shigella flexneri but then die by apoptosis associated with suppression of proinflammatory cytokine production / L. J. Hathaway [et al] // Infect Immun. – 2002. – № 7. – P. 3833–3842.
14. Phalipon, A. Shigella's ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system : a tool box for survival? / A. Phalipon, P. J. Sansonetti // Immunol. Cell Biol. – 2007. – № 2. – P. 119–129.
15. Raqib, R. Down-regulation of gamma interferon, tumor necrosis factor type I, interleukin 1 (IL-1) type I, IL-3, IL-4, and transforming growth factor beta type I receptors at the local site during the acute phase of Shigellosis infection / R. Raqib [et al] // Infect. Immun. – 1995. – № 8. – P. 3079–3087.
16. Vaisman, N. The involvement of IL-6 and IL-8 in acute invasive gastroenteritis of children / N. Vaisman [et al] // Citokine. – 2003. – № 6. – P. 194–197.
17. Wenneras, C. Blockade of CD14 increases Shigella-mediated invasion and tissue destruction / C. Wenneras [et al] // J. Immunol. – 2000. – № 6. – P. 3214–3221.

РЕЗЮМЕ

Е. Г. Рожкова, Е. А. Кожухова, Т. В. Беляева, Г. Ю. Кнорринг

Влияние вобэнзима на характер изменений уровня ФНО α и ИЛ6 в динамике средней тяжести острого шигеллеза у взрослых

Представлена характеристика течения средней тяжести острой шигеллезной дизентерии у 196 взрослых пациентов. Дана оценка направленности изменений уровней ФНО α и ИЛ6 у пациентов с острым шигеллезом в динамике инфекции (31 больной), в том числе получавших (13 больных) и не получавших в составе комплексной стандартной терапии полиферментный препарат вобэнзим. Выявлена статистическая ассоциация между характером изменений изученных цитокинов в динамике шигеллеза и болевым синдромом: продолжительность болей в животе и болезненности кишечника соответственно в 2 раза дольше у пациентов с приростом уровня ИЛ6 и в 1,5 раза дольше у больных с уровнем ФНО α , превышающим нормальные значения в раннюю реконвалесценцию. Прирост значений ФНО α в сыворотке крови пациентов ассоциирован с ускоренным исчезновением патологических примесей в стуле. С учетом выявленного влияния вобэнзима на характер изменений ФНО α и ИЛ6 в динамике острого шигеллеза пациентам с превышающими норму значениями цитокинов в разгар заболевания показано включение препарата в комплекс лечения для купирования болевого синдрома и ускорения исчезновения патологических примесей в стуле.

Ключевые слова: шигеллез, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, вобэнзим.

SUMMARY

E. G. Rozhkova, E. A. Kozhukhova, T. V. Belyaeva, G. Yu. Knorring

Wobenzim effect on dynamics of TNF α and IL6 sera levels in acute shigellosis of mild severity in adults

The paper describes the course of acute shigellosis of mild severity in 196 adult patients. The dynamics of TNF α and IL-6 blood serum levels was evaluated in 31 patients on standard complex treatment including 13 patients with wobenzim added to the therapy. The authors noticed association between the cytokin sera level dynamics in the course of the disease and the abdominal pain syndrome, that is, the duration of the abdominal pain syndrome and of the abdomen tenderness were respectfully 2 and 1.5 times longer in the patients with IL-6 level increase and in those with TNF α level increase at early stages of the convalescence period. The TNF α level increase was associated with rapid intestinal elimination of pathological admixtures. As wobenzim has been found to effect the character of TNF α and IL-6 changes in the course of acute shigellosis the authors recommend to include wobenzim into the complex therapy for patients with increased values of the cytokins at the height of the disease in order to control the pain syndrome and to hasten elimination of pathological admixtures from feces.

Key words: shigellosis, TNF α , IL-6, wobenzim.

© Коллектив авторов, 2009 г.
УДК 612.119-089.843-06:616.523

О. С. Панкратова, А. Б. Чужловин,
Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСОВ ГРУППЫ ГЕРПЕСА И РИСК ТИПИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, НМИЦ по молекулярной медицине, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) всегда ассоциирована с более или менее длительным периодом нейтропении и выраженным иммунодефицитом, который у некоторых пациентов сохраняется в течение нескольких лет [8]. Риск развития инфекционных осложнений повышается в связи с наличием основного заболевания, предшествующей интенсивной цитостатической терапией. ДНК-вирусы группы герпеса, прежде всего, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна-Барр, относятся к латентным возбудителям, персистирующим в организме большинства людей с раннего возраста. Реактивация вирусов этой группы может наступать при ослаблении антивирусного иммунитета, в том числе и при цитостатической терапии онкологических заболеваний. Ранее было показано, что реактивация вируса простого герпеса в посттрансплантационном периоде может оказывать влияние на развитие клинических осложнений и эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [5].

У 70–80 % серопозитивных (IgG+) реципиентов ГССК реактивация вируса простого герпеса происходит в первые три недели после окончания миелоаблативного режима кондиционирования [8]. Клинически это проявляется более тяжелым течением мукозита ротовой полости [2, 7].

Реактивация вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) в посттрансплантационном периоде часто сопровождается развитием лимфопролиферативных заболеваний – ЭБВ-ассоциированных лимфом [10]. Клиническая картина ЭБВ-ассоциированной лимфомы иногда может быть сходной с кишечной формой РТПХ, что приводит к необходимости гистологического исследования кишечника [4].

Вопросы комбинированной активации вирусов группы герпеса после алло-ТГСК, а также их возможная связь с развитием пневмонии, цистита и неврологическими осложнениями в посттрансплантационном периоде ранее не подвергались специальному анализу. В связи

с этим задачи настоящего исследования состояли в оценке частоты реактивации герпесвирусов (ВПГ-1, ЭБВ и ЦМВ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также в определении взаимосвязи между реактивацией трех видов герпесвирусов и развитием основных осложнений ТГСК (мукозита, геморрагического цистита, интерстициального пневмонита, менингита и других неврологических синдромов).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных

143 пациента с различными онкогематологическими заболеваниями, в том числе ОЛЛ (n=51), ОМЛ (n=37), ХМЛ (n=15), лимфомами (n=9), МДС (n=6), получали лечение в отделении трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2000 по 2007 гг., где им была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (64 % – от неродственных доноров, 36 % – от родственных) с режимом кондиционирования по миелоаблативным или немиелоаблативным протоколам. Больным трансплантировали костный мозг в 35 % или гемопоэтические стволовые клетки в 65 % случаев. Оценивали степень и динамику оРТПХ, регистрировали другие осложнения (пневмонии, неврологические нарушения, мукозиты, циститы).

Под герпетической сыпью понимали везикулярные высыпания на коже и слизистых, характерные для ВПГ-1-инфекции. В случаях геморрагического цистита мы считали их ВПГ-1-ассоциированными при определении ПЦР-позитивности крови и/или мочи на фоне развития клинических симптомов. При диагностике ВПГ-ассоциированных неврологических осложнений из анализа были исключены случаи нейротоксичности, связанной с кондиционирующей терапией, а также те ситуации, когда симптоматика была обусловлена прогрессией основного заболевания (нейролейкемия, очаговое поражение ЦНС, доказанное КТ, МРТ). Из нашего анализа были также исключены случаи циститов, вирусных пневмоний, менингитов, развитие которых было связано с доказанной реактивацией цитомегаловирусной инфекции.

Связь между реактивацией ВПГ-1-инфекцией и стадией мукозита оценивалась в раннем посттрансплантационном периоде с момента начала режима кондиционирования до 100 дней после трансплантации.

Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций

До проведения ТГСК всем больным, а также донорам (в случае ТГСК от родственного донора) определялся серологический статус по ВПГ и ЭБВ (наличие специфических антител классов IgG, IgM) а также проводилась ПЦР-диагностика ВПГ-1, ЦМВ, ЭБВ. В посттрансплантационном периоде от Д-0 до Д+100 проводилось еженедельное исследование с помощью методики ПЦР (лейкоциты крови, по показаниям – слюна, моча, цереброспинальная жидкость) для определения реактивации указанных вирусов. Критериями реактивации считалось 2 или более позитивных результата ПЦР в крови за 100 дней после ТГСК.

Образцы клеток, отмытые в растворе трис-ЭДТА, помещали в лизирующий раствор из набора «Рибосорб» «Интерлабсервис» (Москва). Из клеточного лизата выделяли нуклеиновые кислоты посредством реактивов из набора «ДНК-Сорб». Во всех вышеуказанных образцах ДНК проводилась идентификация ДНК инфекционных агентов, а именно – вируса простого герпеса типов I и II, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы «Интерлабсервис» (Москва) по инструкции производителя.

Постановку ПЦР проводили в амплификаторе «Терцик» (фирма «ДНК-Технология», Москва). Идентификацию продуктов реакций осуществляли после электрофореза в 2 %-ом агарозном геле с визуализацией бромистым этидием в УФ-трансиллюминаторе и документацией изображений посредством цифровой фотокамеры Canon PowerShot A70.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До трансплантации ГСК 98 % всех больных и доноров (по группе родственных трансплантаций) являлись носителями иммуноглобулинов класса G, специфичных для ВПГ-1, что свидетельствует о предыдущих контактах с данным вирусом и выработкой эффективного иммунного ответа.

Вирусы простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна–Барр выявлялись в клетках крови после ТГСК соответственно в 51 %, 57 % и 45 % случаев (в 2,3–2,5 раза чаще, чем до пересадки), что говорит об активации/реинфекции соответствующих вирусов на фоне посттрансплантационного иммунодефицита.

Реактивация инфекции вируса простого герпеса I типа (2 и более позитивных результата за срок до 100 суток) определялась в 17,7 % (8/45) случаев среди реципиентов родственных ГСК и в 32,2 % (29/90) среди реципиентов неродственных ГСК ($p=0,08$). Частота реактивации зависела от режима кондиционирования при миелоаблативном режиме выявляемость вируса простого герпеса-1 была достоверно выше, чем при немиелоаблативных схемах, т. е. 36,2 % (21/58) и 20,5 % (16/78) соответственно ($p=0,03$). Аналогичное превышение инфицированности при миелоаблативном режиме, однако лишь на уровне тенденции, было показано для ЭБВ ($P=0,12$).

По результатам 2592 анализов, проведенных в данном исследовании, наиболее существенный рост встречаемости ВПГ в крови и костном мозге отмечается в течение первой декады после ТГСК, т. е. этот вирус, очевидно, размножается после ТГСК в клетках, резистентных к цитостатической терапии, что предполагает возможность раннего развития соответствующей инфекции. По нашим наблюдениям, развитие клинически значимых герпетических поражений кожи отмечалось в основном в данные сроки.

При анализе полученных результатов были также обнаружены возрастные различия в выявляемости герпес-вирусов в крови, в частности, отмечается пониженная частота ПЦР-позитивных проб у больных младших возра-

стов (от 1 до 4 лет), с максимальной частотой реактивации ВПГ у реципиентов стволовых клеток в возрасте 10–14 лет (рис. 1). Аналогичное повышение частоты ЦМВ-позитивных проб отмечено в группах 5–9 и 10–14 лет. В более старшем возрасте частота реактивации ВПГ и ЦМВ достоверно снижается ($p=0,02$). В связи с этим мы сфокусировали дальнейший анализ на группе в возрасте менее 21 года.

В процессе последовательного корреляционного анализа по группе больных до 20 лет включительно (79 случаев) нами были выявлены некоторые существенные взаимосвязи между появлением осложнений ТГСК и длительностью активации герпесвирусов у больных.

Появление везикулярных высыпаний, типичных для ВПГ-1 инфекции, на коже и слизистых было отмечено у 7 из 131 пациента (5,3 %). Среди родственных трансплантаций герпетическая сыпь развилась у 6,5 % (3/46) пациентов и у двух 2/45 (4,4 %) была ассоциирована с реактивацией ВПГ-1-инфекцией по данным ПЦР крови или слюны; среди неродственных в 5 % (4/78) отмечалась сыпь и все случаи сопровождались реактивацией по ПЦР. В большинстве случаев характерные изменения на слизистой ротовой полости, мягкого и твердого неба, губ, кожи головы, лица появлялась до Д+30, только у 2 больных – на поздних сроках (Д+75 и Д+145).

Несмотря на то, что появление характерной герпетической сыпи наблюдалось лишь у небольшого количества пациентов, нам удалось выявить взаимосвязь между тяжестью и длительностью течения мукозита и частотой реактивации ВПГ-1 и/или ЦМВ. Степень выраженности мукозита (при его оценке по международной шкале) оказалась пропорциональной частоте встречаемости ВПГ в образцах крови (рис. 2). Уровни достоверности различий для ВПГ составили $p=0,02$; для ЦМВ $p=0,008$.

Развитие геморрагического цистита отмечено в 28/130 случаев (21,5 %) и наблюдалось значительно чаще у паци-

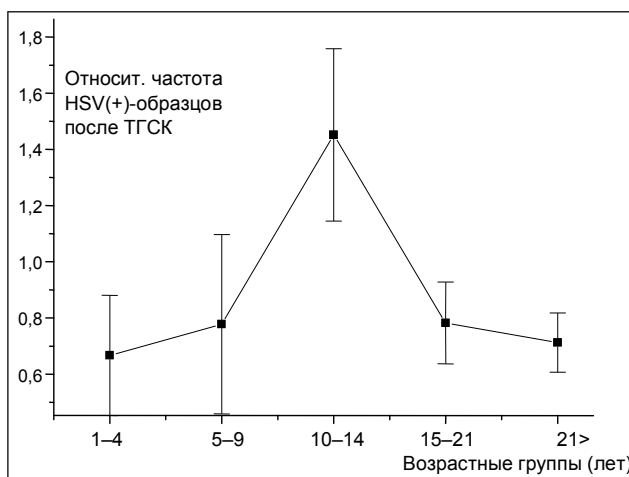


Рис. 1. Динамика средней выявляемости вируса простого герпеса-1 после ТГСК у больных разных возрастных групп после ТГСК. По оси ординат – возрастные когорты; по оси абсцисс – относительная частота выявления ДНК простого герпеса в крови

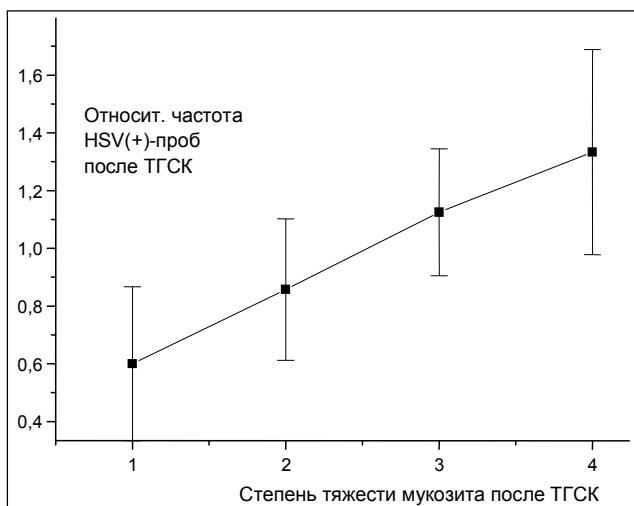


Рис. 2. Связь между степенью тяжести мукозита и числом положительных проб на ВПГ. По оси абсцисс – степень тяжести посттрансплантационного мукозита; по оси ординат – относительная частота выявления ДНК простого герпеса в крови

ентов после неродственной трансплантации ГСК – 29,8 % (25/84) по сравнению с реципиентами родственных стволовых клеток – 6,5 % (3/46, $p=0,007$). Наиболее часто геморрагический цистит развивался в раннем посттрансплантационном периоде – с Д+20 по Д+70 после ТГСК. Все случаи доказанного ЦМВ-ассоциированного цистита были исключены из анализа. По данным ПЦР-исследования крови и мочи, геморрагический цистит сопровождался реактивацией ВПГ-1 приблизительно в половине случаев (13/128, т. е. в 14,5 %). После аллогенной родственной ТГСК он был ассоциирован с ВПГ-1 только у 1 больного – 2,3 % (1/44), в то время как при неродственной ТГСК – в 14,3 % (12/84, $P=0,02$). Была обнаружена также взаимосвязь между риском развития геморраги-

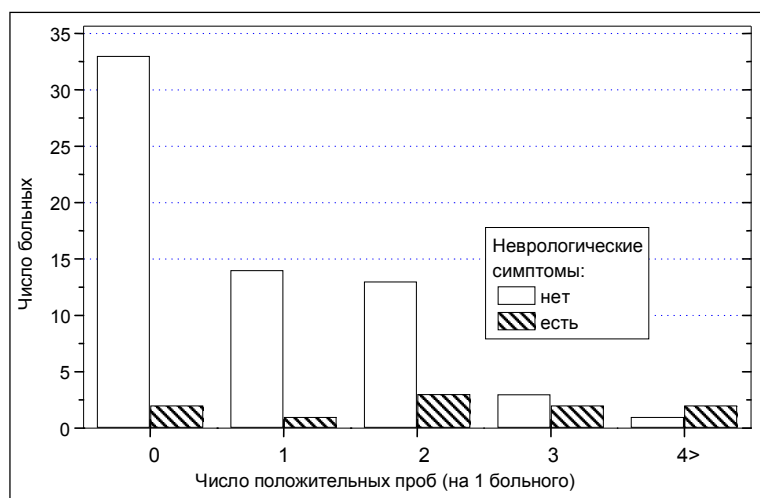


Рис. 3. Относительная частота больных с неврологическими симптомами при различной встречаемости ВПГ после ТГСК. По оси абсцисс – число положительных проб на 1 больного; по оси ординат – число больных в подгруппах

ческого цистита и количеством ПЦР-положительных проб на ЭБВ у пациента. Встречаемость этого осложнения оказалась значительно ниже среди свободных от вируса больных, нежели в случаях с 2, 3- или 4-положительными пробами на ВЭБ ($p=0,01$).

Особую сложность с клинической точки зрения представляла оценка взаимосвязи между реактивацией ВПГ-1-инфекции и осложнениями со стороны нервной системы. В исследование были включены все пациенты, у которых на основании совокупности неврологической симптоматики (минимальной степени угнетения сознания, положительных менингеальных знаков, патологических рефлексов, фибрилляции мышц, судорог, очаговой симптоматики) складывалось впечатление о менингите или энцефалите вирусной природы. В результате среди реципиентов родственных трансплантатов ни у одного из 43 пациентов появление неврологической симптоматики не было ассоциировано по времени с реактивацией ВПГ-1 по данным ПЦР крови, ликвора; среди реципиентов неродственных трансплантатов у 3,5 % (3/85) больных удалось по данным ПЦР предположить вирусную этиологию клинических изменений. На рис. 3 показано, что частота неврологической симптоматики значительно повышена при повторном (более 2) выявлении положительных проб на ВПГ.

Лабораторная диагностика пневмоний в посттрансплантационном периоде особенно сложна, так как во многих случаях на фоне выраженного иммунодефицита в период цитопении у пациентов развиваются инфекции смешанной этиологии бактериальной, вирусной, грибковой. Интерстициальные изменения в легочной ткани по данным компьютерной томографии легких считаются доказанной реактивацией ЦМВ при наличии нарастания количества копий ЦМВ по данным количественной ПЦР. В связи с этим случаи пневмоний, в которых была лабораторно подтверждена ЦМВ-ассоциированная или грибковая этиология изменений в легочной ткани, исключали из анализа как доказанные инфекции другой природы. Мы пытались оценить связь между клиничко-рентгенологическими изменениями и ПЦР-положительностью по ВПГ-1 в образцах крови или бронхиальных смывах. По нашим данным, только у 4 пациентов из всей группы больных (128 случаев) развитие пневмонии было ассоциировано с реактивацией ВПГ-1 по данным ПЦР. Среди родственных ТГСК это 2,3 % (1/44), среди неродственных ТГСК – 2,4 % (2/84).

Наши результаты не подтвердили ассоциаций между активацией герпесвирусов и риском развития острой РТПХ в целом. В то же время нам удалось выявить достоверную взаимосвязь между ВЭБ-инфекцией и риском развития кишечной формы РТПХ, которая ассоциирована с поражением кишечного эпителия и более тяжелым течением посттрансплантационного периода. Так, при 2–4-положи-

тельных пробах на ВЭБ после ТГСК частота кишечной РТПХ возрастает до 45 % ($P=0,01$).

Проведенное нами исследование подтверждает ранее известные данные о реинфекции/реактивации герпесвирусов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Помимо ЦМВ, в значительной части случаев отмечается активация ВПГ и ВЭБ, что подтверждается и нашими результатами.

По нашим данным, частота реактивации ВПГ с 0 до 60 дня после ТГСК составила от 22 до 24,7 %. Почти все пациенты и доноры были позитивны по IgG к ВПГ, т. е. в прошлом перенесли активную инфекцию. Следовательно, серологический статус не может быть отнесен к факторам прогноза реактивации вируса простого герпеса в посттрансплантационном периоде.

По данным ПЦР ДНК из лейкоцитов реактивация ВПГ-1 при более тяжелых стадиях мукозита наблюдалась чаще, чем при легких формах, что также было показано в ряде исследований [2, 7]. Более сильное изъязвление слизистой с участками некроза и геморрагическим компонентом, долго неэпителизирующиеся дефекты могут быть клиническими проявлениями данной инфекции в отсутствие характерной сыпи. Везикулярные элементы на коже и слизистых развились у 5,3 % пациентов (с одинаковой частотой среди родственных и неродственных трансплантаций), лишь в половине случаев сопровождаясь положительной ПЦР крови или слюны (ПИФ). В исследовании [7], проведенном среди детей с проявлениями HSV-1 инфекции, получающих химиотерапию по поводу онкогематологических заболеваний, только 9 % (7/75) образцов слюны и 3 % (2/75) образцов крови были позитивны по данным ПЦР на ВПГ-1. В связи с этим выполнение ПЦР непосредственно из вещества везикул кажется более обоснованным [3].

Весьма важной, на наш взгляд, является корреляция между активацией ВПГ и более длительным и тяжелым течением мукозита в нашей группе больных. Связь между активацией ЦМВ и более длительным течением мукозита была отмечена нами ранее [1]. Не исключено, что более тяжелое течение мукозита может быть связано с коинфекцией ЦМВ и ВПГ, которая отмечена и в нашей группе больных ($r=0,29$, $P<0,001$). Аналогичная корреляция отмечается также между выявляемостью ЭБВ и ЦМВ. Это приводит нас к предположению о совместной активации герпесвирусов в посттрансплантационном периоде.

Общеизвестно, что ВПГ, являясь нейротропным вирусом, может вызывать менингиты и энцефалиты. Действительно, частота неврологической симптоматики после ТГСК существенно возрастает в подгруппах с выраженной активацией ВПГ (2 и более позитивных результата за период наблюдения). Таким образом, повторное выявление ВПГ может являться фактором риска развития сопутствующих неврологических синдромов.

ВЫВОДЫ

1. Ежедневная ПЦР-диагностика ВПГ, ЭБВ и ЦМВ в крови и клетках костного мозга, а также, при необходи-

мости, в мочевых осадках и ликворе позволяет эффективно определять временную динамику активации этих инфекций и оценивать их роль как факторов риска развития основных осложнений ТГСК.

2. Повышенная частота выявления ВПГ после ТГСК имеет тенденцию к снижению в течение первых 3 месяцев, тогда как частота детекции ЭБВ и ЦМВ максимальна в сроки 1–2 месяца после ТГСК.

3. Частота выявления ВПГ и ЦМВ зависела от возраста больных, при минимальной вероятности их выявления в группе 1–4 года, возрастанием к 10–20 годам и снижением частоты в последующем.

4. Повышенный риск неврологической симптоматики отмечен у реципиентов с повторным выявлением вируса простого герпеса.

5. Выявление вируса Эпштейна–Барр в лейкоцитах крови ассоциировано с кишечной формой оРТПХ и повышенным риском развития геморрагического цистита после ТГСК.

6. Тяжесть посттрансплантационных мукозитов существенно связана с персистенцией цитомегаловируса и вируса простого герпеса в крови больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Остасевич, Д. А.* Терапевтические и биологические факторы, влияющие на клиническое течение мукозитов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Д. А. Остасевич [и др.] // Ученые записки СПбГМУ. – 2008. – Т. 15. – № 3. – С. 35–40.
2. *Bergmann, O. J.* Aciclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukemia : randomised, double-blind, placebo controlled trial / O. J. Bergmann [et al] // Br. Med. J. – 1995. – Vol. 310. – P. 1169–1172.
3. *Blot, N.* Treatment of an aciclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus infection with cidofovir in a child after an unrelated bone marrow transplant / N. Blot [et al] // Bone Marrow Transplantation. – 2000. – Vol. 26. – № 8. – P. 903–905.
4. *Claviez, A.* Epstein–Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disease after bone marrow transplantation mimicking graft-versus-host disease / A. Claviez [et al] // Pediat. Transplant. – 2000. – Vol. 4. – № 2. – P. 151–155.
5. *Ljungman, P.* Prophylaxis against herpesvirus infections in transplant recipients / P. Ljungman // Drugs. – 2001. – Vol. 61. – № 2. – P. 187–196.
6. *Morfin, F.* HSV excretion after bone marrow transplantation : a 4-year survey / F. Morfin [et al] // J. Clin. Virol. – 2004. – Vol. 30. – № 4. – P. 341–345.
7. *Ramphal, R.* Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer : a prospective cohort study / R. Ramphal [et al] // Pediat. Infect. Dis. J. – 2007. – Vol. 26. – № 8. – P. 700–704.
8. *Stifkin, M.* Viral prophylaxis in organ transplant patients / M. Stifkin [et al] // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – № 24. – P. 2763–2792.
9. *Styczynski, J.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT : guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia / J. Styczynski [et al] // Bone Marrow Transplantation. – 2009. – Vol. 43. – № 10. – P. 757–770.
10. *Weinstock, G. V.* Preemptive diagnosis and treatment of Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant : an approach in development / G. V. Weinstock [et al] // Bone Marrow Transplantation. – 2006. – Vol. 37. – № 6. – P. 539–546.

РЕЗЮМЕ

О. С. Панкратова, А. Б. Чухловин,
Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

Частота выявления вирусов группы герпеса и риск типичных осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Обследованы 143 больных с различными онкогематологическими заболеваниями, в том числе ОЛЛ (n=51), ОМЛ (n=37), ХМЛ (n=15), лимфомами (n=9), МДС (n=6). Пациентам проводилась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Больным трансплантировали костный мозг (35 %) или периферические стволовые клетки (65 %). Неродственные ТГСК проводились в 64 % случаев. Геноспецифическую ПЦР ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) проводили еженедельно до 100 суток после ТГСК. Оценивали выраженность ОРТПХ, регистрировали другие осложнения (пневмонии, неврологические нарушения, мукозиты, циститы). ВПГ, ЦМВ и ЭБВ выявлялись в клетках крови после ТГСК соответственно в 51 %, 57 % и 45 % случаев (в 2,3–2,5 раза чаще, чем до пересадки). Вид основного заболевания, пол и тип трансплантата не влияли на эти соотношения. В то же время частота выявления ВПГ и ЦМВ зависела от возраста больных, при минимальной частоте выявления в группе 1–4 года и возрастанием к 10–20 годам. Среди больных молодых возрастов (менее 21 года) была найдена корреляция между неврологическими симптомами и повторным выявлением ВПГ (P=0,002). Кроме того, тяжесть мукозита была связана с персистенцией ВПГ или ЦМВ (P=0,02 или 0,008). Риск развития кишечной формы острой ОРТПХ и частота посттрансплантационного геморрагического цистита также коррелировали с активацией ВЭБ (P=0,01). Таким образом, данное исследование предполагает наличие взаимосвязей между частотой выявления ВПГ, ВЭБ и ЦМВ и некоторыми общими осложнениями алло-ТГСК. Значимость герпесвирусных инфекций после ТГСК заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, герпесвирус, осложнения.

SUMMARY

O. S. Pankratova, A. B. Chukhlovin,
L. S. Zoubarovskaya, B. V. Afanasyev

Frequency of herpesvirus detection and risk of typical complications in allogeneic complications in allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells

We examined 143 patients with different oncohematological disorders including ALL (n=51), AML (n=37), CML (n=15), malignant lymphomas (n=9), MDS (n=6). Allogeneic transplantation of hematopoietic cells (HSCT) was carried out in all patients. Transplanted were either bone marrow (35 %) or peripheral stem cells (65 %). HSCT from unrelated donors were transplanted in 64 per cent of the cases. Cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) and Epstein-Barr virus DNA were detected by genospecific PCR weekly up to the 100th post-HSCT day. Dynamics of acute GvHD as well as other important HSCT complications (pneumonia, neurological disorders, mucositis, cystitis) were recorded in the posttransplant period. Results. HSV, CMV and EBV were detectable in blood leukocytes after HSCT, respectively, in 51 %, 57 % and 45 % of all cases (2.3–2.5 times more frequently than before HSCT). The type of the main disorder, the patients' gender, and the type of the transplant did not significantly influence these ratios. Whereas frequencies of HSV and CMV detection depended on the patients' age, with minimal detection rates at the age of 1 to 4 ys and maximal ones by 10 to 20 ys. Among younger subgroup patients (<21 years old), a correlation was found between neurological symptoms and repeated HSV detection (P=0.002). Moreover, severity of mucositis was associated with HSV and CMV persistence (P=0.02 или 0.008). Risk of intestinal aGvHD and frequency of posttransplant hemorrhagic cystitis proved to correlate with EBV activation (P=0.01) as well. Hence the present study suggests certain interrelations between frequencies of HSV, EBV, and CMV, and some common complications in allo-HSCT. Clinical significance of post-HSCT herpesvirus infections deserves further studies.

Key words: hematopoietic stem cells, transplantation, herpesvirus, complications.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 616.211-005.1-08:612.116.21

С. А. Карпищенко, М. А. Рябова,
Н. А. Щумилова, Е. В. Павлова,
И. А. Кравцова, С. И. Полькина,
О. Г. Кузнецова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КРИОГЕЛЯ В КАЧЕСТВЕ МАТЕРИАЛА ДЛЯ ОСТАНОВКИ НОСОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Клиника оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В настоящее время, благодаря широкому применению щадящих методик при выполнении оперативных вмешательств в полости носа и околоносовых пазух (ОНП), как

правило, после операции наблюдаются кровотечения не-большой интенсивности. При этом не требуется выполнение классической тампонады полости носа с помощью марлевых турунд. В подобных случаях, с целью гемостаза, широко используются пальчиковые тампоны, представляющие собой резиновую оболочку с перевязочным материалом внутри, тампоны из пористых материалов. Однако использование таких тампонов имеет ряд недостатков: травмирование слизистой оболочки носовой полости и болезненные ощущения при их установке и последующем удалении, блокирование оттока отделяемого из ОНП, необходимость фиксации, отсутствие гигроскопичности и механический характер гемостаза, что вызывает у больных дискомфорт. Использование раздувных тампонов при более интенсивных носовых кровотечениях в ряде случаев приводит к развитию местных трофических изменений слизистой оболочки полости носа с последующим некрозом и формированием деэпителизированных поверхностей.

В связи с вышесказанным сохраняется актуальность разработки новых щадящих подходов к способам оста-

новки носовых кровотечений, что имеет особое значение для больных с высоким риском патологического ринобронхиального рефлекса (при сопутствующей бронхиальной астме), патологией свертывающей системы крови и т. д.

Целью работы явилась разработка щадящего и эффективного способа остановки носовых кровотечений.

На кафедре общей и биорганической химии разработана композиция, представляющая собой мягкий высокопористый гидрофильный адсорбент, получение которого связано с криоструктурированием коллоидного раствора крахмала, в результате чего в клинической практике полученная композиция получила название криопреципитата, или криогеля (патент №1731220 от 11.10.93) [2]. В его состав входит крахмал, физиологический раствор и дистиллированная вода [1]. Полученную композицию нагревают при температуре $t = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают до загустения, затем разливают в пробирки для придания образцам определенной формы, удобной для последующего применения, и выдерживают в условиях морозильной камеры при температуре $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 суток. После предварительной разморозки дважды с интервалом в 1 сутки производят отжим приготовленных образцов, после чего криогель готов к применению в клинических условиях. Хранение тампонов осуществляется в морозильной камере при $t = -10\text{ }^{\circ}\text{C}$. В ходе микробиологических исследований выявлено, что криогель сохраняет свои асептические свойства в условиях хранения в морозильной камере в течение месяца с момента приготовления [3].

Конечным продуктом биодеструкции криогеля в организме является D-глюкоза, которая способствует восполнению энергетических затрат в клетках травмируемых тканей и, кроме того, создает высокое осмотическое давление в ране, что усиливает дренирующий эффект, благодаря которому удаляются продукты тканевого распада. Криогель оказывает охлаждающее действие, вызывает спазм сосудов, что способствует уменьшению и остановке кровотечения, а также создает неблагоприятные температурные условия для колонизации микроорганизмов. Кроме того, охлаждающее действие способствует дополнительному анальгезирующему эффекту.

На кафедре оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, а также в СПбГУЗ поликлиника № 110 криогель, с согласия пациентов, прошел апробацию в качестве материала для остановки носовых кровотечений (рационализаторское предложение № 1523 от 25.05.09).

Криогель в виде тампонов размерами 1×10 см устанавливался в полость носа (под нижнюю, среднюю, верхнюю носовые раковины, в общий носовой ход) путем проведения в сжатом виде с помощью штыкообразного пинцета между раскрытыми браншами носового зеркала. Материал использовался после предварительной 20-минутной разморозки при комнатной температуре, что обеспечивало дополнительный гемостатический эффект, обусловленный спазмом мелких сосудов слизистой оболочки полости носа в ответ на холодное воздействие.

Криогель применялся в качестве альтернативы тампонады полости носа при носовых кровотечениях после выполнении эндоскопических операций в полости носа и ОНП у 33 больных (в том числе после полипотомии, вскрытия ОНП, дакриоцистостомии), после септум-операций – у 5 больных, после полипозтотомии – у 2 больных. В амбулаторных условиях криогель использовался для остановки носовых кровотечений небольшой интенсивности у 6 пациентов с гипертонической болезнью.

Во всех случаях был достигнут адекватный гемостаз с помощью криогеля. Отмечена хорошая индивидуальная переносимость тампонады носа разработанной композицией, отсутствие субъективных ощущений, аллергических реакций и побочных эффектов. Надежный гемостаз наступал в течение 30–60 секунд. Криогель не препятствовал оттоку отделяемого из ОНП, полностью рассасывался в полости носа и самостоятельно удалялся путем отмаркивания в течение 1–2 суток. Необходимо отметить, что установка криогеля не составляет технической сложности и не требует дополнительных практических навыков у хирурга. Реактивные явления слизистой оболочки носа после установки криогеля были выражены существенно меньше, чем после выполнения обычной тампонады полости носа.

Таким образом, установка криогеля в полости носа обеспечивает надежный гемостаз, что позволяет применять его с целью остановки носовых кровотечений различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макошина, Е. С. Создание антимикробной полимерной композиции на основе криоструктурированного геля для использования в челюстно-лицевой хирургии / Е. С. Макошина, Е. Л. Старостина, А. В. Синицина // Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2003. – С. 127.
2. Пат. № 2329800. Фармакологическая композиция, обладающая антибактериальным и фунгицидным действием / Плужников М. С., Павлова Е. В., Кравцова И. А., Кузнецова О. Г., Шустерович Л. Г., Шумилова Н. А. – 11.10.93.
3. Старостина, Е. Л. Создание антимикробной композиции на основе криоструктурированного геля для использования в челюстно-лицевой хирургии / Е. Л. Старостина, Е. С. Макошина, А. С. Степанова // Сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – 2005. – С. 25.

РЕЗЮМЕ

С. А. Карпищенко, М. А. Рябова, Н. А. Шумилова, Е. В. Павлова, И. А. Кравцова, С. И. Полькина, О. Г. Кузнецова

Эффективность композиции на основе криогеля в качестве материала для остановки носового кровотечения

На кафедре общей и биорганической химии разработана композиция, представляющая собой мягкий высокопористый гидрофильный адсорбент. Получение ее связано с криоструктурированием коллоидного раствора крахмала. В клинической практике разработанная композиция получила название криогеля. Криогель прошел апробацию в качестве материала для остановки носовых кровотечений у 46 больных. Криогель применялся в качестве альтернативы тампонады полости носа при носовых кровотечениях

у больных гипертонической болезнью, после выполнении эндоскопических операций со вскрытием околоносовых пазух, септум-операций, полипотомии носа. Во всех случаях был достигнут адекватный гемостаз с помощью криогеля.

Ключевые слова: криогель, носовое кровотечение.

SUMMARY

S. A. Karpischenco, M. A. Ryabova, N. A. Schumilova, E. V. Pavlova, I. A. Kravtsova, S. I. Polkina, O. G. Kuznetsova

Efficiency of a cryogel composition in nasal bleeding control

The department of general and bioorganic chemistry developed a composition – a soft high-porous hydrophilic adsorbent. This composition was created by cryostructuring of the starch colloidal solution. In the clinical practice it was called cryogel. Cryogel was used for nasal bleeding control in 46 patients. Cryogel is an alternative to tompion plugging in nasal bleeding in patients with high blood-pressure, after endoscopic sinus surgery, removal of nasal polyps, in septoplasty. In all cases cryogel application resulted in adequate hemostasis.

Key words: cryogel, nasal bleeding.

© А. Б. Чухловин, 2010 г.
УДК 616-076

А. Б. Чухловин

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИ- ЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

ДНК как химическое вещество была открыта в 1869 г. швейцарцем Ф. Мишером, который начинал свою научную деятельность в швейцарском городе Базеле (рис. 1). Мишер провел первую работу с ДНК в Университете г. Тюбингена (Германия) в лаборатории Хоппе–Зейлера. Сначала он хотел работать с лимфоцитами, но затем ему посоветовали исследовать гнойные выделения с повязок септических больных. Таким образом, лейкоциты гнойного экссудата были первыми клетками, из которых была выделена ДНК, при последовательной кислотной и щелочной обработке [12, 15]. Выделенная вязкая субстанция была названа нуклеином, так как ее выделили из ядерной фракции клеток. Было очевидно, что ДНК содержит кислород, углерод, азот, фосфор в определенных соотношениях, находится в составе ядер, точнее – хромосом, и при размножении клеток она также делится между клетками. В те же годы Г. Мендель впервые описал количественные закономерности расщепления простых генетических признаков [14]. Однако конкретная роль ДНК в генной активности была не вполне ясной еще 60–70 лет, до тех пор, пока американцы Бидл и Тэйтум не занялись вопросами индукции генных мутаций у *Neurospora crassa*. Некоторые из мутаций (повреждение ДНК) приводили к инактивации важных энзимов и наследовались в соответствии с известными генетическими закономерностями [11]. Так появилась знаменитая концепция Бидла–Тэйтума «один ген – один фермент». Аналогичные исследования были проведены также и на бактериях (кишечная палочка, пневмококк и др.), и они подтвердили, что генетические свойства закодирова-



Рис. 1. Фридрих Мишер – открыватель ДНК (1844–1895)

ны в ДНК. Уже давно было известно, что ДНК состоит из пуриновых (аденин, гуанин) и пиримидиновых (цитозин, тимин) оснований. Оставалось лишь выяснить способ кодирования генетической информации в цепях нуклеотидов и тип компоновки ДНК.

В 1953 г. Уотсон и Крик, работая в Кембридже, выдвинули предположение о том, что ДНК имеет двунитевую структуру [18]. Такая структура основана на специфических связях между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями в антипараллельных нитях полимерной молекулы. Нить ДНК в хромосоме имеет форму двойной спирали, по аналогии со швейной нитью. Она держится за счет связей аденина и тимина, гуанина и цитозина. Эти слабые поперечные связи комплементарных оснований поддерживают обычную спиральную структуру ДНК в живых клетках (рис. 2).

Последовательность из тысяч пар АТ и ГЦ уникальна для каждого гена у каждого организма. Это и обеспечивает высокую специфичность ДНК-диагностики. Эти дискуссии Крик и Уотсон нередко вели в пабе «The Eagle», где сейчас висит мемориальная доска (рис. 3).

Двойная спираль ДНК расплетается (денатурирует) только при ее удвоении (при митозе), транскрипции (син-

тез РНК) или гибели клетки. Таким образом, комплементарность ДНК – основа молекулярно-генетической диагностики, о которой дальше пойдет речь.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ДНК-ДИАГНОСТИКЕ

Если требуется выявить какой-либо участок гена, мы заказываем у химиков-органиков (например, в фирме «Синтол», Москва) синтез короткой цепочки нуклеотидов, специфичной по отношению к искомому участку гена (ДНК-зонд). Специфичный ДНК-зонд является, таким образом, ключом к правильному молекулярно-генетическому диагнозу.

Исторически первым медицинским молекулярно-биологическим методом была ДНК-гибридизация. На рис. 4 показан ряд нейлоновых полосок (блотов), на которых в виде отдельных пятен несены специфические ДНК-зонды для 12 генетических маркеров. Исследуемые гены после реакции амплификации выявляются путем гибридизации на этих полосках. Индивидуальные наборы генных маркеров различаются с вероятностью >99 %, что позволяет применять метод для судебно-медицинской экспертизы и оценки приживления трансплантата после пересадки костного мозга.

В настоящее время, по мере миниатюризации генных технологий, пятна с ДНК-зондами наносят помощью робота-принтера на стекло, силикон и т. д., что дает возможность одновременного анализа сотен и тысяч генных маркеров. Этот вариант гибридизации – так называемый FISH – гибридизация *in situ* флуоресцентно-меченных ДНК-зондов прямо на клеточных мазках, которая применяется, например, как на рис. 5, для диагностики специфических мутаций при лейкозах.

Однако наиболее распространенный сейчас клинический метод – это полимеразная цепная реакция ДНК (ПЦР ДНК). По сути, это многократное копирование искомого участка гена. В ПЦР работает бактериальная ДНК-полимераза, и для реакции необходимы 4 вида нуклеотидов, как «кирпичики» для синтеза копий ДНК по имеющейся ДНК-матрице (рис. 6). Специфичность реакции обычно зависит от двух ДНК-зондов. Эти зонды (их еще называют праймерами) специфически связываются в начале и конце искомого участка гена, подлежащего копированию. Это копирование, или амплификация, идет в процессе многих циклов, где из 1 генокопии получается 2, затем – 4, 8, 16 и т. д. – теоретически до 1 000 000 за 40 циклов.

Наиболее простой и наглядный способ разделения и идентификации про

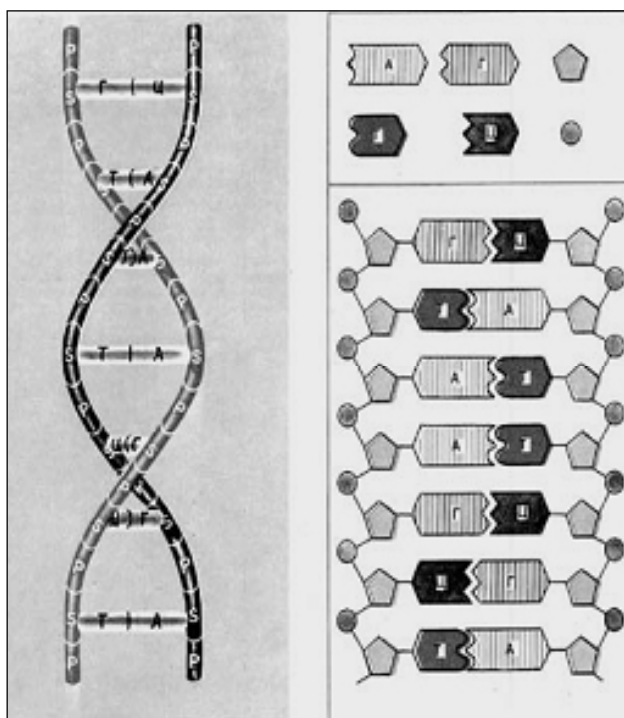


Рис. 2. Комплементарность ДНК – основа молекулярно-генетической диагностики



Рис. 3. Ф. Крик, Дж. Уотсон и мемориальная табличка на пабе «Орел» в Кембридже

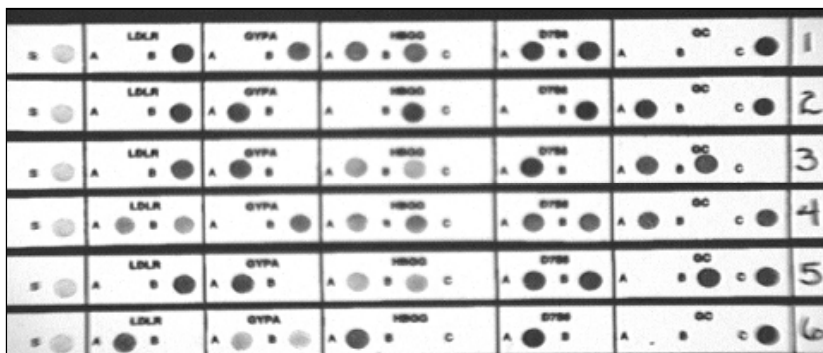


Рис. 4. Результаты дот-блот гибридизации ДНК по маркерам 5 генов человека (судебно-медицинская система AmpliType, США)

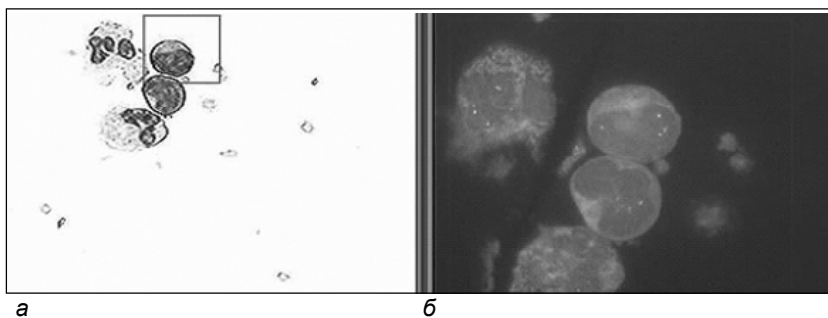


Рис. 5. Клетки костного мозга больного хроническим миелоидным лейкозом (а); выявление слитного гена bcr/abl с помощью метода FISH (б)

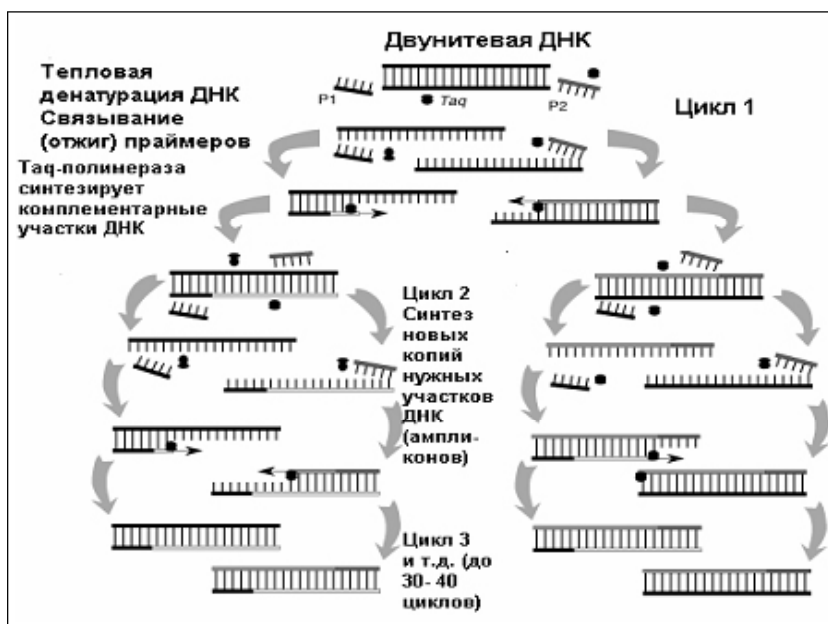


Рис. 6. Принципиальная схема протекания полимеразной цепной реакции ДНК

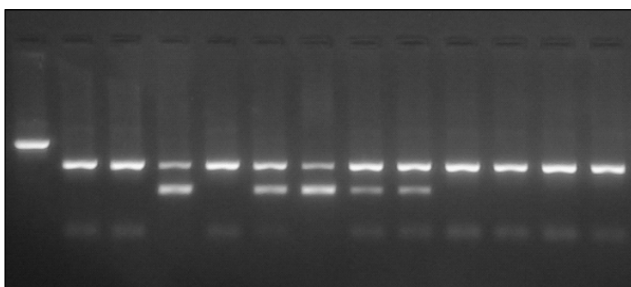


Рис. 7. Разделение продуктов ПЦР путем электрофореза в агарозном геле (ДНК *Chlamidia trachomatis*, положительные: № 4, 6, 8, 9; № 7 – ПК, № 1 – ОК)

дуктов ПЦР – электрофорез (рис. 7). На рис. 7 показан о 4 положительных результата (дорожки 4, 6, 8, 9), интенсивный сигнал в положительном контроле № 7 и его отсутствие на этих уровнях пробега продуктов ПЦР в отрицательном контроле (№ 1).

Аналогичным методом, но с применением дополнительной ферментной (рестриктазной) обработки можно оценить генетические различия между отдельными людьми (генетическая дактилоскопия), что также применяется в судебной медицине. Таким же путем (на первом этапе – геноспецифическая ПЦР, а на втором – дополнительная обработка рестриктазами) можно оценивать генетическое разнообразие в микробных сообществах, например, кишечной флоры.

Для оценки микробных сообществ, например, в полости рта, при добавлении сразу нескольких праймеров с разной специфичностью можно определять сразу несколько микроорганизмов (мультиплексная ПЦР), как, например, с помощью методики, предложенной Tran and Rudney [17], которую мы использовали для массовых эпидемиологических обследований маркерной микрофлоры десен [9].

Принцип количественной ПЦР основан на дозной зависимости ПЦР сигнала от содержания искомого гена в пробе (рис. 8). Количественная ПЦР от обычной (качественной) отличается тремя особенностями: 1) в реакции участвуют флуоресцентно-меченые ДНК-зонды; 2) флуоресценция в пробе растет по мере накопления ПЦР-продукта; 3) уровни свечения в каждой пробе отслеживаются в режиме реального времени в течение ПЦР, что позволяет называть ее «real-time PCR». Процесс количественной ПЦР теперь существенно объективизирован, и для него есть специальные приборы (ПЦР в реальном времени).

Наконец, наиболее элегантный метод молекулярной биологии – это определение последовательности ДНК с последовательной терминацией синтеза и модифицированными нуклеотидами [16].

Секвенирование по Сэнджеру основано на электрофорезе флуоресцентно-меченных нуклеотидов в изучаемой генной последовательности. При этом регистрируется ряд пиков, которые отражают наличие того или иного нуклеотида в данной точке гена (рис. 9).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОГЕНОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Наиболее частые объекты ДНК-диагностики в клинике – это анализ инфекционных патогенов и микрофлоры, ДНКовых и РНКовых вирусов, плохо культивируемая флора или медленно растущие организмы (анаэробные микробы, грибы).

Методы молекулярной диагностики часто применяются как раз для тех микроорганизмов, которые не подпа-

дают под изучение по общеизвестным правилам Коха (табл. 1). Исследование вирусов герпесгруппы наиболее актуально у иммунокомпромированных больных с резким подавлением иммунитета, например, после трансплантации костного мозга. Количественное определение цитомегаловируса в крови позволяет оценить его динамику после трансплантации и эффект антивирусного лечения. Общепринятая оценка вирусной нагрузки при вирусном гепатите требует применения количественной ПЦР, которая позволяет определить уровни вируса в плазме до и в процессе проводимого лечения [7].

Из данных табл. 2. видно, насколько разнообразны запросы некоторых клиник нашего института в диагностике тех или иных инфекционных агентов [10].

Помимо задач выявления и количественной оценки инфекционных возбудителей, важной проблемой клинической молекулярной биологии и является генотипирование отдельных патогенных микроорганизмов. Оно применяется в следующих ситуациях:

1) при исследовании клинических изолятов бактерий:

- выявление генов специфических токсинов;
- детекция генов, определяющих устойчивость к терапии;

2) при исследовании вирусов:

- детекция прогностически неблагоприятных генотипов;
- детекция генов, определяющих устойчивость к терапии.

Для выявления генов устойчивости бактерий в клинических изолятах для решения задач генотипирования разработаны диагностические наборы (табл. 3). У этих методик есть один недостаток: для выявления генов устойчивости надо иметь выделенный от больного клинический изолят этого микроба.

Генотипирование патогенных вариантов микроорганизмов несколько проще. В частности, в геноме *Helicobacter pylori* есть островок патогенности (*cag*), который и можно выявлять посредством ПЦР. При этом чаще встречаются штаммы *vac*, *ure* и реже *cag* – наиболее ульцерогенные.

Генотипирование вирусов может проводиться с целью оценки прогноза заболевания, так как вирус папилломы 16, 18 и ряда других типов отличается онкогенностью. Наряду с этим, показана роль генетических факторов организма больного в процессе вирусинцированного онкогенеза [8]. Генотип 1b вируса гепатита С связан с большей вероятностью развития цир-

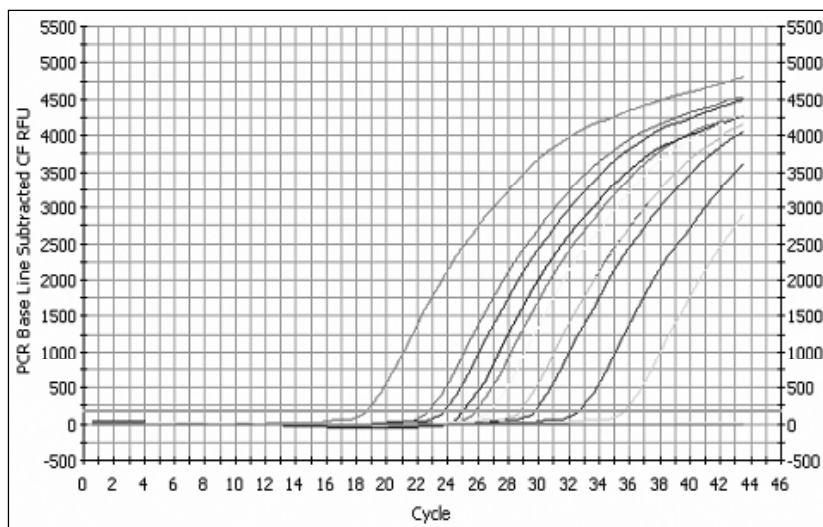


Рис. 8. Накопление продуктов ПЦР зависит от копииности цитомегаловируса: чем больше число копий данного гена в пробе, тем скорее начинается нарастание продукта (по приросту флуоресценции в образце)

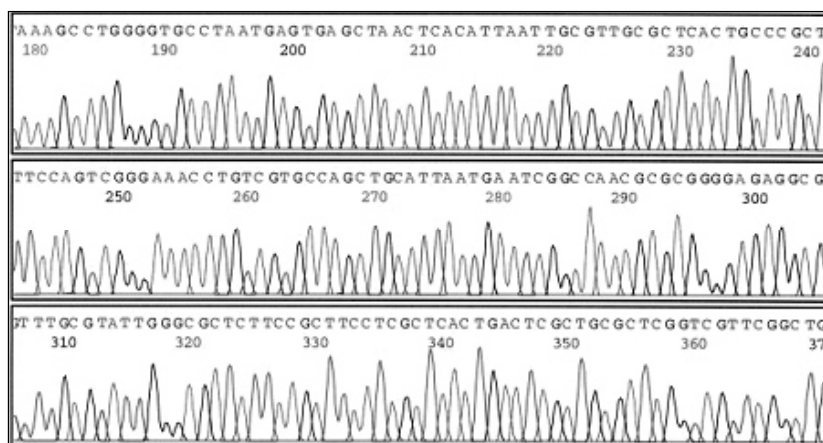


Рис. 9. Типичный результат определения последовательности нуклеотидов в гене (прибор ABI PRISM 377)

роза печени у больных, что также отражено в ряде работ [7].

Оценка мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 решается с помощью секвенирования соответствующих

Таблица 1

Диагностика инфекционных агентов в микробиологической лаборатории

Наиболее актуальные инфекции	Гепатит В, С, герпесвирусы, аденовирусы, кандидоз, аспергиллез и др.
Цель исследований	Оценка риска инфекционных осложнений и контроль лечения
Материал	Периферическая кровь, костный мозг, ликвор, мочевые осадки, отделяемое слизистых, БАЛ и др.
Методы	Культивирование возбудителя
Основной принцип	Комплексный подход в лабораторной диагностике: выявление антигенов (ЭИЭ, ИФА); детекция специфических антител; ПЦР ДНК (качественная, количественная)

генов, и эти исследования пока имеют узкоспециализированный характер [3].

Таблица 2

Комплексные схемы ПЦР-исследований в клинике			
Клиническая группа	Определяемые возбудители	Цель исследования	Кратность исследований
Гематология/онкология	Вирусы группы герпеса <i>Toxoplasma gondii</i> ; вирусы гепатитов В и С	Дифференциальная диагностика, контроль терапии	Еженедельно
Нервные болезни	Герпесвирусы <i>Borrelia spp.</i> ; <i>Toxoplasma gondii</i> ; <i>Chlamidia trachomatis</i>	Дифференциальная диагностика	2–3 раза
Гастроэнтерология	Вирусы гепатитов В и С <i>Helicobacter pylori</i>	Дифференциальная диагностика, контроль терапии	Ежеквартально
Пульмонология и фтизиатрия	Герпесвирусы <i>Chlamidia pneumoniae</i> ; <i>Chlamidia trachomatis</i> ; <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Дифференциальная диагностика	2–3 раза
Гинекология, дерматология	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> и др. так называемые "скрытые" инфекции Папилломавирус Герпесвирусы <i>Toxoplasma gondii</i>	Дифференциальная диагностика, контроль терапии	2–4 раза
Стоматология	Пародонт. бактерии (<i>P.gingivalis</i> и др.)	Дифференциальная диагностика	2–3 раза

Таблица 3

Примеры выявления патогенных субтипов и лекарственной резистентности бактерий				
Заболевание	Бактерии	Фактор патогенности	Доступность тест-систем	Производитель
Дифтерия	<i>C.diphtheriae</i>	Экзотоксин	Коммерческий набор	ДНК-технология
Холера	<i>V.cholerae</i>	Энтеротоксин Гены <i>ctxA</i> , <i>ctxB</i>	Коммерческий набор	ДНК-технология
Колібактериоз	<i>E.coli</i>	Энтеротоксин	Коммерческий набор	Интерлабсервис
Хеликобактериоз	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>cagA</i> , <i>babA</i> , <i>vacA</i> ,	Коммерческий набор	Литех
Уреаплазмоз	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Parvo vs. T-960	Коммерческий набор	ДНК-технология
Туберкулез, лекарственная устойчивость	<i>M.tuberculosis</i>	Мутации генов <i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i>	Коммерческий набор (ПЦР с последующей гибридизацией)	ИМБ РАН
Устойчивость к антибиотикам	Уреаплазма и др. микробы	Продукты генов <i>tetM</i> и <i>ErmB</i>	Коммерческий набор	Литех

Неизбежен и вопрос о контроле качества ПЦР в ДНК-диагностике. Его принципы в целом такие же, как и при оценке других анализов. Существует три уровня контроля качества молекулярной диагностики:

- внутрилабораторный контроль;
- межлабораторный контроль;
- системы внешнего контроля качества (оценка эффективности внутрилабораторного контроля).

Пока система внешнего контроля качества клинических тестов по ДНК-диагностике имеет весьма ограни-

ченный характер (в основном заболевания, передающиеся половым путем, гепатит С и *M.tuberculosis*). Поэтому определенной гарантией качества в большинстве молекулярно-биологических тестов являются гарантии и контрольные образцы от фирм-производителей и регистрационные документы на наборы и, разумеется, собственный опыт работы с различными диагностическими системами.

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является особой ситуацией, при которой происходит резкая индуцированная миелодепрессия, глубокий иммунодефицит, с высоким риском развития инфекционных осложнений и необходимостью контроля остаточной злокачественной болезнью. Начиная с типирования HLA-антигенов у донора и реципиента здесь на каждом этапе необходимы многочисленные повторные молекулярно-биологические исследования (табл. 4).

Специфические мутации, ассоциированные с лейкозом или лимфомой, требуют молекулярной диагностики (обычно методом ПЦР), в последнее время – с помощью гибридизации на микрочипах [5, 6].

Таблица 4

Молекулярно-генетические исследования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	
1. Диагностика минимальной остаточной болезни	
2. Цель исследований:	
– выявление опухолевых клеток после предыдущей цитостатической терапии;	
– детекция злокачественных клеток после трансплантации и оценка их содержания;	
– выявление и количественная оценка уровней минимальной остаточной болезни ("молекулярной ремиссии")	
3. Материал:	
– костный мозг;	
– лейкоциты крови;	
– лимфоидная ткань и др.	
4. Маркеры: специфические "слитные" гены (<i>fusion genes</i>) и специфические мутации при лейкозах/лимфомах (напр., BCR/ABL при ХМЛ)	

Таблица 5

Цели и задачи предиктивной медицины

Область применения: "мультигенные" болезни с полигенным наследованием

Задача: выявление групп риска по данному синдрому

Примеры генных вариантов при различной патологии:

- тромбоз (фактор V Лейден);
- липидный обмен (аро E и др.);
- воспаление (IL-1, IL-6, TNF и др.);
- метаболизм соединительной ткани/опухолевый рост (MMP);
- психоэмоциональные реакции (5-HTT);
- фармакогены (MDR-1, GST и др.)

Необходимость отдельной детекции клеток донора и реципиента костного мозга включена в проблему оценки химеризма – особого состояния, вызванного сосуществованием в одном организме клеток донора и пациента. Генный химеризм можно учитывать по убыванию маркерного гена больного после трансплантации. В частности, хорошим подходом является определение уровней донорского химеризма по генам У-хромосомы у мужчин при пересадке им донорских клеток с женским генотипом (XX), что можно применять в 25 % аллогенных трансплантаций кроветворных клеток.

При смешанном химеризме (т. е. частичном замещении клеток больного клетками донора) следует говорить о повышенном риске рецидива лейкоза. Естественно, для оценки степени химеризма и уровней минимальной остаточной болезни при лейкозах и лимфомах нужны методы количественной ПЦР.

ВОПРОСЫ ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ И ГЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ

Теперь перейдем к вопросам предиктивной медицины, а именно – к оценке различных функциональных вариантов генов, контролирующих отдельные патологические процессы [1]. Предиктивная медицина – оценка предрасположенности к отдельным заболеваниям по наличию у больных функциональных вариантов патогенетически значимых генов (табл. 5).

После полной расшифровки к 2001 г. генома человека весьма расширилось применение молекулярных методов в целях диагностики онкогенов и антионкогенов, генных мутаций и, в особенности, генных полиморфизмов (частые варианты нормальных генов). Последние относятся к так называемым «генам предрасположенности», исследование которых относится к задачам предиктивной медицины [2].

Функциональный вариант гена – чаще всего наличие изменения в регуляторной части гена (например, наличие двух гуанинов вместо одного), что ведет к усилению активности данного гена и его усиленной активации в стрессовых ситуациях (воспаление, опухоль и др.). В частности, в отечественных клиниках широко применяется определение неблагоприятных полиморфизмов генов так называемой «тромбофильной группы» и генов цитохрома P-450, влияющих на метаболизм антитромботических препаратов [4, 13].

В заключение следует еще раз подчеркнуть перспективность исследований, в частности, генных предрасположенностей с помощью микрочипов, на которых можно отслеживать сразу десятки и сотни генных маркеров (этим занимаются многие группы в разных странах, а в России – лаборатория генетики, руководимая чл.-корр. РАМН, профессором В. С. Барановым в институте им. Отта РАМН). В частности, ими применяются биочипы для оценки групп генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, для выявления мутации гена BRCA1 (гена риска рака молочной железы) и для

диагностики различных вариантов генных транслокаций при лейкозах.

Таково, в очень краткой форме, будущее молекулярных исследований, когда можно будет подвергать исследованию одновременно тысячи генетических маркеров конкретного индивида, с целью оценки возможных рисков для его здоровья или перспективы его излечения при заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, В. С. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов. – СПб., 2000.
2. Баранов, В. С. Геномика и молекулярная медицина / В. С. Баранов // Молекуляр. биология. – 2004. – Т. 38. – № 1. – С. 110–116.
3. Бобкова, М. Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ и лабораторные методы ее определения / М. Р. Бобкова // Клин. лабор. диагностика. – 2002. – № 1. – С. 25–32.
4. Вавилова, Т. В. Анти тромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля / Т. В. Вавилова // Клин. лабор. диагностика. – 2004. – № 12. – С. 21–32.
5. Имянитов, Е. Н. Роль ДНК-диагностики в современной онкологии / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон // Вестник РАМН. – 2003. – № 10. – С. 3–8.
6. Колчинский, А. М. Биочипы в лаборатории А.Д.Мирзабекова / А. М. Колчинский [и др.] // Молекуляр. биология. – 2007. – Т. 41. – № 5. – С. 757–764.
7. Радченко, В. Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С / В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, В. К. Козлов. – СПб.: МАПО, 2004. – 168 с.
8. Сафронникова, Н. Р. Факторы онкологического риска при папилломатозной инфекции / Н. Р. Сафронникова, М. И. Зарайский, А. Б. Чухловин // Вопросы онкол. – 2003. – Т. 49. – № 4. – С. 450–454.
9. Соловьева, А. М. Эпидемиологические исследования распространенности периодонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А. М. Соловьева [и др.] // Стоматология. – 2005. – Т. 84. – № 5. – С. 14–20.
10. Чухловин, А. Б. Генодиагностика возбудителей инфекционных заболеваний и поиск специфических «генов риска» / А. Б. Чухловин, А. Арег Тотолян // Клин. лабор. диагностика. – 2005. – № 7. – С. 21–36.
11. Beadle, G. W. The genetic control of biochemical reactions in Neurospora / G. W. Beadle, E. L. Tatum // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1941. – Vol. 27. – P. 499–506.
12. Dahm, R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA / R. Dahm // Developm Biol. – 2005. – Vol. 278. – P. 274–288.
13. Lane, D. A. Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease / D. A. Lane, P. G. Grant // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 1517–1532.
14. Mendel, G. Versuche uber Pflanzenhybriden / G. Mendel // Verh. Naturforsch. Brunn. – 1866. – Vol. 4. – P. 3–47.

15. *Miescher, F.* Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen / F. Miescher // *Med. Chem. Unters.* – 1871. – Vol. 4. – P. 441–460.

16. *Sanger, F.* DNA sequencing with chain-terminating inhibitors / F. Sanger, S. Nicklen, A. R. Coulson // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1977. – Vol. 74. – № 12. – P. 5463–5467.

17. *Tran, S. D.* Improved Multiplex PCR Using Conserved and Species-Specific 16S rRNA Gene Primers for Simultaneous Detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, and *Porphyromonas gingivalis* / S. D. Tran, J. D. Rudney // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 3504–3350.

18. *Watson, J. D.* Molecular structure of nucleic acids : A structure for deoxyribose nucleic acid / J. D. Watson, F. H. C. Crick // *Nature.* – 1953. – Vol. 171. – № 4356. – P. 737–738.

РЕЗЮМЕ

А. Б. ЧУХЛОВИИ

Клиническая значимость молекулярно-биологической диагностики

Статья посвящена клиническим аспектам ДНК-диагностики. История исследований в этой области прослеживается с открытия ДНК Ф. Мишером. Описываются основные подходы в молекулярной биологии, причем особое внимание уделяется применению полимеразной цепной реакции ДНК в качестве основного метода клинической молекулярной диагностики. Обсуждаются многие области современной ДНК-диагностики в клинике, включая судебно-медицинские приложения, выявление инфекционных патогенов (как качественные, так и количественные подходы), генотипирование патогенных подвидов и резистентности к лекарствам.

Исследования в области генетики человека касаются выявления и количественного определения онкогенов, оценки химеризма при трансплантации, а также диагностики функциональных генных полиморфизмов. Обсуждаются новые диагностические подходы, в особенности – применение технологий биочипов для серийного выявления генетической предрасположенности при ряде заболеваний.

Ключевые слова: ДНК-диагностика, история, методы, клиническое применение, инфекции, онкогены, генные полиморфизмы.

SUMMARY

A. B. Chukhlovii

Clinical significance of molecular biology diagnostics

The work deals with clinical aspects of DNA-diagnostics. The history of studies is dated back to discovery of DNA by F. Miescher. The main molecular biology approaches are mentioned, with special attention being paid to polymerase chain reaction as the main technique in clinical diagnostics. A number of fields in modern clinical DNA diagnostics are discussed, including forensic studies, detection of infectious pathogens (both qualitative and quantitative approaches), genotyping for pathogenicity and drug resistance. Human genetic studies include detection and quantitation of oncogenes, chimerism assessment in transplantation, as well as detection of functional gene polymorphisms. Some novel approaches are discussed, in particular, microarray techniques for screening genetic predisposition for certain clinical disorders.

Key words: DNA diagnostics, history, methods, clinical applications, infections, oncogenes, gene polymorphisms.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Роспечати». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29579**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 234-27-78

Факс: (812) 234-01-25

© В. Н. Трезубов, Е. А. Федотова, 2010 г.
УДК 616.314-009.832

В. Н. Трезубов, Е. А. Федотова

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ ПОЛНОЙ ПОТЕРИ ЗУБОВ

Кафедра ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

После потери зубов и развивающихся по этой причине атрофических процессов в челюстях и мягких тканях, покрывающих их, наблюдается иная топография элементов жевательного аппарата. Это делает беззубый рот в качественном отношении совершенно отличным от полости рта, сохранившей зубы. В связи с этим изменяются характер специальной подготовки полости рта к протезированию, проведение протезирования и его эффективность. Изучение особенностей клинической анатомии беззубого рта является одним из важных условий, обеспечивающих успех протезирования.

Клиническая картина беззубого рта зависит от причины, вызвавшей потерю зубов, времени, которое прошло с момента их удаления, возраста пациента и ряда других индивидуальных особенностей организма (перенесенные заболевания, операции на челюстях и т. д.). В связи с этим представляет интерес изучить различные особенности клинической картины при полной потере зубов.

Обратившись для первичного или повторного протезирования, обследованные нами пациенты (152 человека: 94 женщины и 58 мужчин в возрасте от 48 до 78 лет) жаловались на затрудненное пережевывание пищи, связанное с потерей зубов или стиранием их искусственных аналогов, эстетический недостаток, нарушение фиксации, балансирование протезов, неприятный привкус, затруднения при звукопроизношении. Имелись отдельные жалобы на утомление и боль в жевательных мышцах, хруст, щелканье, боль в височно-нижнечелюстных суставах (ВНЧС), слизистой оболочке полости рта. Подобные жалобы предъявили 129 из 152 обследованных (84,87 %). Остальные 23 человека (15,13 %) конкретных жалоб не имели, считая, что пора заменить протезы, служившие 5 лет и более, или желавшие дублировать их.

Старые протезы не устраивали большинство (67 из 118; 56,8 %) пациентов, лечившихся повторно из-за ухудшения их фиксации, стираемости искусственных зубов, возникших эстетических нарушений, утомляемости жевательных мышц, появившихся нарушений ВНЧС, боли под протезами, нарушений дикции.

Внешний осмотр обследованных дал следующие результаты. Заметная выраженная асимметрия лица обнаружена у 17 человек (11,18 %), легкая ее степень – у 62 пациентов (40,70 %). Отсутствие видимой асимметрии имело место у 73 остальных человек (48,03 %).

Нормальное соотношение вертикальных размеров трех отделов лица определено лишь у 24 пациентов (15,79 %), у остальных 128 человек (84,21 %) нижняя часть лица представлялась укороченной. Подбородочные и носогубные складки были умеренно выражены у 43 человек (28,29 %), еще у 107 пациентов они были углублены (70,39 %). И только у 2 больных (1,32 %) указанные образования представлялись сглаженными.

Заеды в углах рта обнаруживались у 37 человек (24,34 %). Нормальная амплитуда движений нижней челюсти при открывании рта была характерной для 71 пациента (46,71 %). Еще у 67 человек (44,08 %) она была увеличенной и у 14 субъектов (9,21 %) – уменьшенной. Плавные, равномерно-поступательные движения нижней челюсти были характерны для 61 больного (40,13 %). Толчкообразные, прерывистые – для 38 пациентов (25,0 %), с боковыми смещениями – для 44 человек (28,95 %), зигзагообразные – для 9 субъектов (5,92 %). Величина боковых смещений составляла от 2 до 6 мм (сред. – $3,4 \pm 1,2$ мм).

Привычной стороной жевания были попеременно обе (96 человек; 63,16 %), одновременно обе (29 чел.; 19,08 %), только правая или только левая сторона искусственных зубных рядов (27 чел.; 17,76 %). Пальпация жевательных мышц не вызывала боли и спазма у 129 человек (84,87 %), вызывала напряжение у 17 пациентов (11,18 %) и боль – у 6 человек (3,95 %). Нормальный тонус жевательных мышц определен у 111 человек (73,03 %), повышенный – у 19 (12,5 %) и пониженный – у 22 пациентов (14,47 %).

Осмотр полости рта пациентов показал следующее. Слизистая оболочка имела бледно-розовый цвет у 99 человек (65,13 %), ярко-розовый – у 28 пациентов (18,42 %), имелась очаговая гиперемия у 13 больных (8,55 %), разлитая гиперемия – у 10 субъектов (6,58 %). Бледность и анемичность слизистой оболочки наблюдалась у 2 обследованных (1,32 %), синюшности, мраморного оттенка не отмечалось. Как правило, слизистая оболочка была влажной (117 чел.; 76,97 %) и только у 35 человек определена сухой или малоувлажненной (23,03 %).

Плотность слизистой оболочки протезного ложа была высокой у 103 обследованных (67,76 %). Еще у 49 человек слизистая оболочка выглядела разрыхленной (32,24 %). Ее податливость характеризовалась высокой степенью у 43 пациентов (28,29 %), низкой или полным отсутствием – у 109 человек (71,71 %). Прикрепление уздечек губ, щек и языка происходило в большинстве случаев ближе к вершине альвеолярных гребней, реже – на вершине или на середине высоты альвеолярных гребней. Лишь в единичных случаях прикрепление имелось у основания альвеолярных частей. Процентное соотношение мест прикрепления не определялось, так как у одного и того же субъекта оно могло осуществляться на разном уровне.

Наличие продольных складок в боковых отделах нижней челюсти отмечено у 21 человека (13,82 %), полипоз переднего отдела твердого неба – у 7 (4,61 %) и наличие рубцов на слизистой оболочки протезного ложа – у 5 человек (3,29 %).

Полная потеря зубов имела место только на верхней челюсти – у 37 человек, только на нижней – у 74 человек, на верхней и нижней одновременно – у 41 пациента.

Равномерная атрофия альвеолярного отростка отмечена на 47 верхних челюстях (60,26 %). При этом она была незначительной у 4 верхних челюстей (5,13 %), умеренной – еще у 28 из них (35,90 %), значительной – в 15 случаях (19,23 %). Кроме того, у 31 верхней челюсти атрофия альвеолярного отростка была неравномерной (39,74 %). Причем наиболее выраженной она была, как правило, в боковых отделах – у 28 из 31 верхних челюстей (90,32 %). У оставшихся 3 (9,68 %) она больше проявлялась в переднем отделе.

Равномерная атрофия альвеолярной части отмечена на 52 нижних челюстях (45,22 %). При этом она была незначительной у 3 нижних челюстей (2,61 %), умеренной – еще у 14 из них (12,17 %), значительной – в 35 случаях (30,44 %). При хорошей выраженности альвеолярного отростка определялись массивные альвеолярные бугры. Кроме того, у 63 нижних челюстей атрофия альвеолярного края была неравномерной (39,74 %). Причем наиболее выраженной она оказалась, как правило, в боковых отделах – у 60 из 63 нижних челюстей (95,24 %). У оставшихся 3 (4,76 %) она больше проявлялась в переднем отделе.

Высокий свод неба определен лишь у 6 верхних челюстей (7,70 %), средняя его высота была у 48 челюстей (61,54 %) и уплощенный небный свод встретился нам в 24 случаях (30,76 %). При этом небный валик (торус) различной степени выраженности и формы определялся на 28 верхних челюстях (35,9 %). У оставшихся 50 – средняя часть твердого неба была по большей части уплощенной, реже срединный небный шов представлялся втянутым (64,1 %). Нижнечелюстные валики различной степени выраженности и формы наблюдались на 21 нижней челюсти из 115 (18,26 %). Из них 13 были симметрично двусторонними, 8 – односторонними. Абсолютных показаний к их хирургическому устранению не было.

Встретились три варианта формы ската альвеолярного отростка верхней челюсти: отвесная, пологая, с нишей (навесом). Поскольку нередкими были комбинации указанных форм, встречающиеся на одной челюсти, их статистика не проводилась.

Небольшие ниши на вестибулярной поверхности переднего отдела альвеолярного края нижней челюсти встретились только в 2 случаях (1,74 %). Отвесной была форма альвеолярной части на 26 нижних челюстях (22,61 %). Чаще же имел место пологий скат альвеолярного края нижней челюсти (87; 76,65 %).

Вершина альвеолярного гребня на верхней челюсти была, как правило, закругленной (71; 91,03 %). Лишь изредка встречался уплощенный гребень (7; 8,97 %). На нижней челюсти чаще встречалась заостренная вершина альвеолярного гребня (78; 67,83 %), реже – закругленная форма (30; 26,09 %), совсем редко – уплощенная форма (7; 6,08 %).

Кроме того, на нижней беззубой челюсти пальпировалась подбородочная ость, имевшая сферическую форму, размера мелкой дроби (56; 48,70 %), в виде заостренного шипа (38; 33,53 %), небольшого гребешка (11; 9,57 %) или веретенообразные очертания (8; 6,96 %). На двух челюстях (1,74 %) ее не удалось пальпировать. В боковых отделах на внутренней поверхности нижней челюсти пальпировались челюстно-подъязычные линии в виде закрутленного (84; 73,04 %), а также заостренного (31; 26,96 %) гребня. В дистальных отделах на нижней челюсти определялись слизистые бугорки, отсутствующие только в трех случаях (2,61 %). Чаще они были плотными (74; 64,35 %), реже – податливыми и подвижными (38; 33,04 %).

Таким образом, клиническая анатомия полости рта отличается большим разнообразием. Клиническая анатомия верхней и нижней беззубых челюстей весьма специфична. Для эффективного протезирования пациентов с полным отсутствием зубов необходимо детальное изучение симптоматики этого патологического состояния.

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки» Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова – официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках» СПбГМУ, является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, иллюстрации, обсуждение результатов, список литературы. Аналогичную структуру имеют и краткие сообщения.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (авторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дискетах, подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (дискета 1,44 МВ или CD) с распечаткой текста на бумаге в **двух экземплярах**. Работы должны быть напечатаны через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 25 мм.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ-1-5-68.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; *микрофотографии и рентгенограммы* – на глянцевой бумаге (холодный глянец). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписанные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих электронную версию, необходимо представлять ее **в виде отдельного файла в форматах *.tif, *.pcx, *.bmp, *.xls** и т. п. на дискетах или CD.

Для оригинальной статьи суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала.

Краткое сообщение (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает ФИО автора (соавторов), место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и подпись автора (соавторов). В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке – среди работ отечественных авторов.

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]).

Резюме, объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6) **на русском и английском языках**.

РАЗНОЕ

1. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
2. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
3. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
4. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки – через одну неделю.

5. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
6. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

Оформленные в соответствии с настоящими Правилами рукописи следует направлять по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 234-27-28, 499-70-81
факс: 8(812) 233-45-88
e-mail publicher1@mail.ru
www.spbmedu.ru

Главный редактор – академик РАМН, профессор *Н. А. Яцук*.

Зам. главного редактора – профессор *Е. В. Соколовский*

Отв. секретарь – проф. *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

REGULATIONS FOR AUTHORS

The Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU Record), is the official journal of the I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU). It publishes reports on a broad spectrum of medical and related issues, either fundamental or applied, as well as reviews and tutorials. The general criteria for publication of a manuscript submitted to the IPP-SPSMU Record, is novelty and significance in theoretical and/or practical aspects. High priority is given to a manuscript that had not been published elsewhere other than as an abstract. A usual type of the manuscript is a Regular Article, which incorporates Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, and List of References. The analogous sections should be presented in a Short Communication type of an article. Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles should be agreed with the Editorial Office beforehand unless requested by the Editorial Board itself, or reported on and approved for publication at a regular meeting of the Scientific Board of the IPP-SPSMU.

The Editorial Board assigns manuscripts to two external experts for reviewing. On the basis of the written reviews and the decision of the Editorial Board, a manuscript is to be either accepted or rejected; it can be also sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewers comments.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in such journal issues and contents sequences that are considered optimal for the Journal.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page

The title page bears name(s) of author(s), title of the manuscript, institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary

On a separate sheet summary should be prepared, in 200 words or less, followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission

The disk (1.44 MB) file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

MISCELLANEOUS

1. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
2. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within two months and two weeks after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
3. Author and reviewer royalties for papers published and revised in the IPP-SPSMU Record are not provided for.
4. The manuscripts rejected by the IPP-SPSMU Record are not to be returned to the contributors.

Submission Address:

IPP-SPSMU Record
I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7(812) 234-27-28 or 7(812) 499-70-81
Fax: 7(812) 233-45-88
E-Mail publicher1@mail.ru
www.spbmedu.ru