

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ И НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАФЕДРЫ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ ЗА ПЕРИОД 1934-2015 гг.

Кафедра диагностики и частной патологии с терапией (будущая кафедра пропедевтики внутренних болезней) – одна из первых клинических кафедр – была организована в 1934 году. В силу многолетних научных традиций, заложенных руководителями кафедры проф. Д.И. Татариновым, проф. З.Ш. Загидуллиным, проф. Г.Н. Терегуловым, проф. Р.Г. Фархутдиновым, научные интересы кафедры, с момента ее создания, не ограничивались одной узкой областью терапии, а распространялись на наиболее актуальные направления теоретической и клинической медицины.

В годы Великой отечественной войны все сотрудники кафедры были вовлечены в оказание медицинской помощи раненым на полях сражений. Но и в это суровое время на кафедре велись работы по изучению состояния сердечно-сосудистой системы при пневмониях (З.Ш. Загидуллин), эффективности антибактериальной и сывороточной терапии бронхолегочных инфекций (Д.И. Татаринов).

На протяжении многих лет сотрудники кафедры вели интенсивное изучение эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. В работах Г.Н. Терегулова, Р.Г. Фархутдинова, Ф.С. Афлятонова, Л.Р. Кузыевой, Л.Н. Мингазетдиновой, Ш.З. Загидуллина изучена распространенность гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) среди работающих на крупных промышленных предприятиях и неорганизованного населения г. Уфы, в учебных заведениях.

Главным направлением научной деятельности кафедры в предыдущие годы было участие в выполнении государственной кооперативной программы по эпидемиологии основных неинфекционных заболеваний на репрезентативных выборках населения Уфы, что позволило получить многостороннее представление об истинной распространенности важнейших

болезней и их факторов риска с учетом экологической обстановки, социальных, производственных и других факторов, а также разработать научно обоснованные комплексные мероприятия по их профилактике с целью укрепления здоровья, снижения заболеваемости и смертности населения нашей республики.

Комплексное изучение уровня заболеваемости и смертности от ИБС среди мужского населения трудоспособного возраста, эпидемиологической ситуации в отношении факторов риска, а также определение фактического питания мужского населения в городе с развитой нефтехимической промышленностью - итог диссертационных работ Р.А. Хисамутдинова, Н.А. Поликарповой, Р.М. Хамидуллиной, выполненных в рамках Всесоюзной кооперативной программы «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны» под руководством зам. директора по научной работе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины проф. Г.С. Жуковского и проф. Ш.З. Загидуллина. Цель этих работ – рациональное планирование мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Эпидемиологические исследования показали высокую заболеваемость ИБС и атеросклерозом, инвалидизацию населения в молодом возрасте и преобладающую над другими причинами смертность от ИБС и осложнений атеросклероза, что приводит к большим социально-экономическим потерям и отражается на трудовом потенциале республики.

Эпидемиологическое обследование более 3000 мужчин 20-54 лет г.Уфа с помощью стандартизованных методов выявило высокую распространенность факторов риска ишемической болезни сердца: артериальную гипертонию – у 18%, нарушения жирового обмена - 25,3%, избыточную массу тела - 12,4% , курение - 59%. Факторы риска неодинаково распределены в различных возрастных группах мужчин, отмечена более высокая их частота среди молодых мужчин 30-39 лет в сравнении с другими регионами страны. Обнаружены взаимосвязи основных факторов риска и их корреляционные связи

с распространенностью ИБС.

При изучении характера питания населения выявлена разбалансированность по пищевым веществам, показана связь питания с развитием ИБС и её факторов риска. Атерогенный характер питания населения г.Уфы выразился в избыточном потреблении холестерина, жиров (37,5% калорийности суточного рациона), недостаточном потреблении углеводов за счет овощей и фруктов (27,8% суточной калорийности) при избыточном потреблении сахара (12,1% суточной калорийности), преобладании в рационе белков животного происхождения среди всех потребляемых белков над растительными.

Важные аспекты эпидемиологии ишемической болезни сердца, связанные с клинико-морфологическими аспектами внезапной смерти, были отражены в диссертационном исследовании Е.А. Гареевой (науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин). Установлена высокая распространенность внезапной смерти от ИБС, как ведущей причины преждевременной смерти населения РБ и г.Уфа, по данным судебно-медицинских материалов за десятилетний период. У внезапно умерших выявлено наличие комплексов клинических и морфологических факторов риска в различных сочетаниях с учетом половозрастных особенностей и клинических проявлений ИБС. На основании комплексного изучения клинических и морфологических характеристик и их сопоставлений предложена модель разработки дифференцированных лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий на индивидуальном и популяционном уровнях.

Большое место в научных изысканиях кафедры занимает изучение лечебных факторов курортов Башкортостана. Еще в 1937 году под руководством профессора Г.Н. Терегулова начато изучение уникальных факторов курорта Янгантау. Многолетние экспериментальные и клинические исследования, проведенные им, показали, что паровые и суховоздушные термы в комплексе с минеральной водой Кургазак обладают прекрасным лечебным эффектом при заболеваниях суставов и периферической нервной системы.

В последующие годы изучение различных аспектов целебного действия

природных факторов Янгантау было продолжено профессором Р.Г. Фархутдиновым. Установлено, что ванны Янгантау в сочетании с питьевой водой угнетают секреторную функцию и одновременно усиливают эвакуаторную деятельность желудка и, таким образом, обладают патогенетическим лечебным действием при хроническом гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Важным этапом в развитии курорта явилось обнаружение положительного эффекта суховоздушных ванн Янгантау при гломерулонефрите. Практическое внедрение разработанных лечебных методик свидетельствуют о достаточно высокой эффективности комплексной терапии с применением физических факторов Янгантау как при воспалительных, так и при иммунопатологических заболеваниях почек.

Одновременно продолжались работы по дальнейшему изучению использования бальнеологических факторов при воспалительных заболеваниях суставов, в т.ч. при ревматоидном артрите (Т.М. Зиянгиров, Ш.И. Ахметзянова, Х.Х. Ганцева). Работы, выполненные сотрудниками кафедры совместно с практическими врачами климато-кумысоелечебного санатория Юматово, обосновали возможность комплексной терапии больных с неспецифическими заболеваниями легких (Ш.З. Загидуллин, В.Л. Назифуллин).

Сотрудники кафедры внесли вклад в изучение научных проблем, возникших в связи с катастрофой при взрыве нефтепродуктопровода в районе железнодорожной станции Улу-Теляк в 1989 г. с большим количеством пострадавших, а также экологической катастрофой, вызванной загрязнением питьевой воды Уфы промышленными токсикантами в 1990 г. Проведено изучение особенностей термического поражения органов дыхания, характера нарушений вентиляционной функции легких, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, иммунного статуса и кроветворной системы с разработкой комплексной терапии этих поражений. Эпидемиологическое изучение влияния некачественной водопроводной воды позволило выявить характер и органотропность поражений, что способствовало разработке комплекса организационно-методических мероприятий по ускорению ликвидации

последствий катастрофы.

В настоящее время основные научные специальности НИР сотрудников кафедры следующие: внутренние болезни, кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, нефрология, клиническая иммунология, аллергология, восстановительная медицина, курортология и физиотерапия.

Большинство НИР проводятся в рамках активного сотрудничества с другими клиническими и теоритическими кафедрами БГМУ на стыке с научными специальностями: биохимия, микробиология, генетика, история науки, акушерство и гинекология, эндокринология, кожные и венерические болезни, фтизиатрия, хирургия, сердечно-сосудистая хирургия, патологическая физиология, токсикология, клиническая фармакология.

Активно развивается научное сотрудничество с медицинским факультетом Кельнского университета (Германия), НИИ пульмонологии (г.Москва), военно-медицинской академией имени С. М. Кирова (С.-Петербург), Российским научным центром восстановительной медицины и курортологии (г.Москва), Санкт-Петербургским, Казанским, Пермским, Челябинским, Самарским Владивостокским государственными медицинскими университетами, Оренбургской государственной медицинской академией, Дальневосточным научным центром физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН (г.Благовещенск), НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфимским государственным авиационно-техническим университетом, Башкирский государственным педагогическим университетом, Башкирским государственным университетом, санаториями «Янган-Тау» (Башкортостан), «Красноусольск» (Башкортостан) и многими другими.

Далее представлен аналитический обзор диссертационных исследований, выполненных за последние годы на кафедре соискателями из числа практических врачей, очными и заочными аспирантами, а также сотрудниками кафедры.

Функциональная диагностика : картирование электрического поля сердца

Значительный вклад в развитие новых медицинских технологий функциональной диагностики внес проф.Р.З.Амиров, работавший на кафедре в 1988-1990 гг. Ученый с мировой известностью, уроженец Башкортостана, проф.Р.З.Амиров впервые применил метод интегральной электрокардиографии (ИЭКТГ) для исследования функционального состояния сердца.

Результаты изучения рельефа электрического поля сердца у больных бронхиальной астмой обобщены в кандидатской диссертации В.Ф. Шакирова (1988) (науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, науч. консультант – проф. Р.З. Амиров). Определены ИЭКТГ - критерии хронического легочного сердца, показана взаимосвязь тяжести бронхиальной обструкции и нарушений электрического поля сердца на поверхности грудной клетки, которые не обнаруживаются с помощью стандартной ЭКГ.

Л.Е. Ахмедовой (1999) под руководством проф. Ш.З. Загидуллина проведено комплексное исследование 78 больных с блокадой левой ножки пучка Гиса с определением количественных показателей; уточнением характера изменений ЭПС у больных с блокадой ЛНПГ в зависимости от наличия или отсутствия очагово-рубцовых изменений миокарда левого желудочка; выявлением наличия и характера взаимосвязей внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда левого желудочка с рельефом ЭПС при блокаде ЛНПГ. Разработан комплекс показателей ИЭКТГ, характеризующих основные варианты изменений рельефа ЭПС в качестве дополнительных критериев для дифференциальной диагностики очагового поражения миокарда на фоне внутрижелудочковой блокады. Результаты проведенных исследований показали, что ИЭКТГ позволяет выявлять особенности рельефа электрического поля сердца при наличии блокады ЛНПГ, не определяемые на стандартной ЭКГ. Определены качественные и количественные ИЭКТГ параметры, характеризующие блокаду ЛНПГ.

Установлены ЭКГГ признаки гипертрофии миокарда левого желудочка при наличии полной блокады ЛНПГ у больных ИБС.

В другом диссертационном исследовании Р.Н. Муратова (1998), науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, впервые изучено состояние рельефа электрического поля сердца с использованием ИЭКГГ у больных ИБС с проявлениями в виде стабильной стенокардии разных функциональных классов и при сочетании с гипертонической болезнью. Установлены изменения параметров электрического поля сердца у больных ИБС, стабильной стенокардией, проявляющиеся в снижении максимальной амплитуды и суммы зубцов R и (+) T, уменьшении площади регистрации зубцов R, q, S, (-) T и сегмента (+) ST, увеличении максимальной амплитуды и суммы зубцов q, Q, QS, (-) T, сегмента (-) ST, увеличении площади регистрации зубцов Q, QS, (-) T, сегмента (-ST), снижении арифметической суммы максимума и суммы зубцов R, q, QS и S, снижении арифметической суммы и площади регистрации сегмента (-) ST и зубца (-T), степень выраженности которых находилась в зависимости от функциональных классов стабильной стенокардии, а также наличия сопутствующей гипертонической болезни, сопровождающиеся гипертрофией левого желудочка. Создан алгоритм оценки интегральной ЭКГГ с целью повышения точности и эффективности диагностики ишемической болезни сердца.

Б.Ш. Загидуллиным () изучено состояние электрического поля сердца в зависимости от локализации и степени поражения коронарного русла, динамики электрических процессов у больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Предложена оптимизация диагностики ИБС на основе комплексного динамического изучения данных интегральной электрокардиотопографии, коронарографии и показателей внутрисердечной гемодинамики при различных видах реваскуляризации миокарда.

В работе проанализированы результаты обследования 147 пациентов стабильной стенокардией напряжения II–IV функциональных классов, прошедших коронарографию, хирургическое лечение и реабилитацию в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения

кардиологических отделениях Республиканского кардиологического диспансера г.Уфа и отделении реабилитации санатория «Зеленая Роща». Результаты исследований показали, что использование метода ИЭКТГ при определении показаний к хирургическому лечению позволяет с высокой степенью достоверности выявлять признаки ИБС у больных с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий. Разработаны показатели интегральной электрокардиограммы для отбора больных на хирургическую реваскуляризацию миокарда, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать ишемические изменения в соответствующих зонах кровоснабжения: при поражениях передней межжелудочковой артерии – ΣST , $\Sigma-ST$, $\Sigma+ST$, ΣT , $\Sigma+T$, огибающей артерии – $\Sigma-ST$, ΣT , $\Sigma-T$, $\Sigma+T$, правой коронарной артерии – $\Sigma-ST$, $\Sigma+ST$, ΣT , $\Sigma-T$.

Автором было также показано, что для развития реперфузионного синдрома после хирургической реваскуляризации миокарда характерно снижение показателей ΣR , ΣT , $\Sigma+T$ и увеличение показателя $\Sigma-T$, а в группе коронарного шунтирования дополнительно - снижение показателей ΣST и $\Sigma+ST$. Для подгруппы больных с проведением ангиопластики и стентирования при однососудистом поражении коронарных артерий характерно более быстрое восстановление показателей электрокардиограммы до значений нормы, чем при выполнении коронарного шунтирования в группах с однососудистым и многососудистым поражением.

Проблема восстановительного лечения больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, остается актуальной. Совместно с кафедрой госпитальной хирургии Б.А. Олейник (), науч. руководители: проф. В.В. Плечев и проф. Ш.З. Загидуллин, разработал подходы к оптимизации системы реабилитации больных ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда. В основу исследования были положены данные клинических, функциональных и эхокардиографических наблюдений за 163 больными, перенесшими хирургическую реваскуляризацию миокарда по поводу ИБС. Разработанная

система этапной реабилитации больных после хирургического лечения ИБС включает этапы: ранний госпитальный, включающий в себя отделение хирургии сосудов, поздний госпитальный – кардиологические отделения и санаторный в специализированном кардиологическом отделении санатория «Зеленая Роща». Результаты исследований позволили установить, что этапная система реабилитации больных после хирургической реваскуляризации миокарда в сочетании с периоперационным применением препарата оксиметилурацил снижает функциональный класс стенокардии на 28,20% и функциональный класс недостаточности кровообращения – на 24,72%.

Кардиология: ЧСС, If –каналы, искусственные пейсмейкеры

Совместно с Кельнским университетом (Германия) на кафедре активно развивается новое направление в области кардиологии - изучение механизмов функционирования и регуляции I_F - ионных каналов клеток проводящей системы сердца и селекция пейсмейкероподобных клеток из эмбриональных стволовых клеток с использованием методов клеточной и молекулярной биологии и генной инженерии (Н.Ш.Загидуллин, 2010, научные консультанты: проф. В.Н. Цыган и проф. А.Б. Белевитин).

Кардиальная проводящая система генерирует и синхронизирует сокращения сердца, её дисфункция может приводить к аритмиям и нарушениям проводимости различной степени тяжести, вплоть до внезапной смерти. Ионный канал (I_F) активизируется при гиперполяризации, регулируя ритм сердца, является определяющим для спонтанной диастолической деполяризации синатриального узла (СА). Четыре изоформы данного канала HCN 1-4 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel) различаются не только своим распределением в тканях сердца и нервной системы, но и кинетикой, амплитудой и другими электрофизиологическими свойствами, и являются переносчиком не только ионов K^+ и Na^+ , но и Ca^{+2} .

В последние годы интенсивно разрабатываются варианты трансплантации биологических пейсмейкеров (БП), созданы селективные блокаторы I_F канала, что требует глубокого понимания особенностей

механизмов его работы. Установлено, что изоформы кардиального тока I_f HCN1, HCN2 и HCN4 при трансгенной экспрессии, по данным микроэлектродных исследований, обладают различной кинетикой активации. Самая высокая скорость активации присуща изоформе HCN1, средняя - HCN2 и низкая - HCN4. Наибольшим сходством с нативным I_f обладает изоформа HCN2, что позволяет считать её оптимальным кандидатом для создания биологического пейсмекера путем трансфекции клеток-носителей.

Из эмбриональных стволовых клеток получены клетки, экспрессирующие зеленый флюоресцирующий белок EGFP (enhanced green fluorescent protein) под транскрипционным контролем кардиоспецифичного промотора гена ANP (atrial natriuretic peptide) по морфологическим признакам веретенообразной формы, обладающие электрофизиологическими характеристиками пейсмекерных клеток, которые могут быть использованы при создании биологических пейсмекеров. Инкубация ANP-EGFP-позитивных клеток с фактором дифференцировки эндотелином-1 направляет их дифференцировку в сторону пейсмекероподобного фенотипа и увеличивает их дозозависимое абсолютное и относительное количество. Нейрорегулин-1 не оказывает действие на дифференцировку предсердных кардиомиоцитов. Ретиноевая кислота способствует дифференцировке эмбриональных стволовых клеток в сторону фенотипа предсердных клеток.

Разработаны научные подходы к созданию биологических пейсмекеров на основе изоформы HCN2, обладающей электрофизиологическими свойствами нативного канала I_f , а также ANP-EGFP-позитивных пейсмекероподобных клеток, полученных из эмбриональных стволовых клеток, для их использования при лечении некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, синдрома слабости синусового узла.

Один из способов получения биологических пейсмекеров заключается в использовании эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), которые дифференцируются в различные ткани организма и, в том числе, в кардиомиоциты (КМиЦ), и представляют собой удобную модель для

исследования механизмов дифференцировки пейсмекерных клеток. Селекция КМЦ в направлении пейсмекерных клеток, в том числе с использованием факторов дифференцировки, таких как сосудистый цитокин эндотелин-1, нейрорегулин-1 и ретиноевая кислота, является перспективным направлением развития клеточных терапевтических стратегий для регенерации и/или репарации кардиальной проводящей системы и создания биологических пейсмекеров.

Сердечно-сосудистая система при беременности

В работе Л.А. Даминовой, проведенной совместно с кафедрой акушерства и гинекологии (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. У.Р. Хамадьянов), выявлены особенности динамики АГ у беременных, определены её влияния на развитие плода и разработаны оптимальные методы ведения пациенток с данной патологией.

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в разные временные периоды 300 беременных, из них 220 с АГ и 80 – с АГ и гестозом позволило установить, что современная гипотензивная терапия беременных с АГ позволяет не только эффективно контролировать артериальное давление, но и уменьшить частоту и тяжесть гестоза, увеличить доношивание беременности, снизить перинатальные потери и заболеваемость новорожденных.

В структуре факторов риска артериальной гипертензии у беременных наиболее часто выявляется отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, а также сочетание трех факторов риска, таких как избыточная масса тела, низкая физическая активность и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

Установлены четыре варианта течения артериальной гипертензии во время беременности: снижение АД до нормальных величин в I триместре и повышение после 20 недель – у 40,4% пациенток; стабилизация нормального АД на протяжении беременности – у 6,7%; сохранение повышенного АД в течение всего срока гестации – в 32,3% случаев; колебания АД без чёткой закономерности – у 20,6% женщин.

Артериальная гипертензия способствует развитию позднего гестоза. Гестоз диагностирован у 71% беременных с АГ. С повышением степени риска АГ увеличивается частота и тяжесть гестоза. У беременных с АГ низкого риска развитие гестоза легкой степени наблюдалось в 36,4%, тяжелой степени гестоза не отмечено. В группе пациенток с высоким и очень высоким риском АГ присоединение гестоза произошло в 77,1 и 100% случаев соответственно, за счет его тяжелых форм.

По данным суточного мониторирования артериального давления у беременных с АГ и гестозом в III триместре наблюдается повышение степени «нагрузки давлением», увеличение вариабельности систолического и диастолического АД, недостаточное снижение АД в ночные часы, увеличение частоты сердечных сокращений в дневное время.

Комплексная терапия беременных с артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с гестозом легкой и средней степени с включением бетаксолола в III триместре беременности по сравнению с лечением метилдопой обеспечивает более эффективное снижение АД, оказывает благоприятное влияние на состояние плода и хорошо переносится пациентками.

Сердечно-сосудистая система при миеломе

Важным разделом НИР кафедры, проводимой в последние десятилетия, явились исследования сердечно-сосудистой системы при некоторых заболеваниях внутренних органов, в частности, патологии крови и кроветворных органов (гемобластозы, множественные миеломы).

Множественная миелома (ММ) является одним из широко распространенных заболеваний крови и составляет около 10% гемобластозов.

Основным принципом современной онкогематологии является высокодозная химиотерапия с целью достижения полной ремиссии и у части больных длительной безрецидивной выживаемости. Однако агрессивная и длительная цитостатическая терапия увеличивает риск осложнений, среди которых одним из наиболее серьезных является токсическое поражение

сердечно-сосудистой системы. Важным аспектом химиотерапии больных ММ является поиск и разработка новых подходов к диагностике цитостатических повреждений сердца, позволяющих правильно оценить кардиотоксический эффект проводимого лечения и своевременно проводить адекватные кардиопротективные мероприятия.

Целью исследования практического врача РКБ им. Г.Г. Куватова Г.Р. Мурзиной (науч. руководители: проф. А.Б. Бакиров и проф. Ш.З. Загидуллин) явилась оптимизация ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений и прогнозирования токсического поражения миокарда в процессе полихимиотерапии у больных ММ. Результаты исследования позволили установить, что множественная миелома характеризуется существенным уменьшением фракции выброса левого желудочка и скорости кровотока в фазу раннего наполнения, нарушением двухфазного суточного профиля АД, снижением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Химиотерапия множественной миеломы приводит к снижению мощности спектра вариабельности ритма сердца, дисбалансу отделов вегетативной нервной системы в сторону парадоксального снижения вагусной активности и усиления симпатического влияния. У больных с быстро прогрессирующим течением заболевания развивается более значимое подавление рефлекторной вегетативной активности и переход регуляции сердечного ритма на более низкий – гуморально-метаболический уровень.

Кардиотоксические осложнения при химиотерапии у больных множественной миеломой возрастают в зависимости от варианта течения заболевания и по мере увеличения кумулятивной дозы цитотоксических препаратов. Длительное применение цитотоксических препаратов у больных с быстро прогрессирующим течением болезни оказывает более значимое кардиотоксическое воздействие на показатели систолического и диастолического артериального давления, величину конечного систолического объема левого желудочка.

Показатели вариабельности ритма сердца и их связь с гемодинамическими нарушениями позволяют прогнозировать токсические осложнения цитотоксической терапии у больных с множественной миеломой. Критическими показателями высокого ритма развития тяжелых кардиотоксических осложнений являются: стандартное отклонение величин интервалов RR (SDNN) менее 23 мс, общая мощность спектра (TP) менее 664 мс², симпатовагальный индекс (LF/HF), отражающий соотношение симпатических и парасимпатических влияний, более 2,64.

Функциональная диагностика

В диссертационном исследовании О.С. Усатовой (науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин) впервые проведена клиническая апробация сфигмографа СМ-1 производства НТП «Турбоавиа» (г.Уфа), обладающий рядом преимуществ перед отечественными и зарубежными прототипами и позволяющий проводить качественную регистрацию и анализ кривой объемной сфигмограммы (ОСФГ). Использование при количественном анализе кривой ОСФГ в дополнение к общепринятым параметрам (время снижения амплитуды основной волны ОСФГ в два раза, калибровочного диастолического и дикротического индексов, применение которых связано с использованием в приборе калибровочного сигнала) позволяет всесторонне оценить степень нарушений артериальной гемодинамики конечностей. Показано, что объемная сфигмография конечностей является информативным методом, позволяющий определить тип кровотока, провести топическую сегментарную диагностику поражения, охарактеризовать степень нарушения артериальной гемодинамики, дать оценку артериального кровообращения дистальнее уровня поражения. Определены сфигмографические критерии паттернов затрудненной перфузии и остаточного кровотока в зависимости от степени гемодинамической значимости поражения артерий. Комплексное использование объемной сфигмографии и ультразвуковых методов исследования позволяет оценить состояние периферической гемодинамики при её поражении, объемного кровотока в конечности с учетом как магистрального, по данным УЗДГ и ОСФГ, так и коллатерального сосудистого русла, по результатам ОСФГ в покое и

при нагрузочных пробах.

Разработана программа обследования больных с патологией артерий конечностей, позволяющая выявить их поражение на начальных этапах обследования, осуществить преемственность в оказании диагностической помощи в различных учреждениях здравоохранения, исключить дублирование обследования в ЛПУ различного уровня, наиболее обоснованно использовать дорогостоящую аппаратуру и время медицинского персонала.

Функциональная диагностика: оценка variability кардиореспираторного паттерна

Новым направлением функциональной диагностики является исследование динамики физиологических процессов с помощью современных математических методов. Развитие, течение и прогноз некоторых болезней органов дыхания, таких как бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и внебольничная пневмония (ВП), определяются в первую очередь совместным вовлечением в патологический процесс дыхательной и сердечно-сосудистой систем, составляющих целостную кардиореспираторную систему.

Целью цикла работ, проведенных проф. кафедры Р.Х. Зулкарнеевым (1997, 2007) совместно с аспирантами и практическими врачами С.А. Коликовой (2001) , В.Э. Бакировой (2006), М.С. Араслановой (2006) , Г.М.Абдрахмановой (2010) (науч.руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, консультат Р.Х.Зулкарнеев), явилось повышение эффективности функциональной диагностики с помощью комплексного анализа кардиореспираторной variability у больных бронхиальной астмой, ХОБЛ и внегоспитальной пневмонией.

В ходе исследований были разработаны:

- автоматизированный метод анализа variability кардиореспираторного паттерна, применение неинвазивной, без присоединения к дыхательным путям обследуемого различных масок и загубников, записи легочной вентиляции без побочного влияния процедуры регистрации на кардиореспираторный паттерн;

- модифицированная методика спектрального анализа variability сердечного ритма с целью исключения ошибки измерения спектральной мощности дыхательной аритмии у больных с тахипноэ;
- улучшенный алгоритм количественной объемной калибровки импедансной пневмограммы, обеспечивающий повышение точности калибровки в 1,5 раза;
- модификации функциональной ортоклиностатической пробы путем замены вызывающего утомление длительного стояния на положение сидя, что позволяет обследовать контингент больных с тяжелой легочно-сердечной недостаточностью.

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать следующие положения: кардиореспираторная динамика человека характеризуется выраженной variability параметров во времени. Наибольшая интенсивность флуктуации характерна для дыхательного объема с коэффициентом вариации до 40% и для продолжительности дыхательного цикла - 26%. Variability сердечного ритма существенно ниже, коэффициент вариации - 6,4%. Дыхательная и сердечная ритмика человека имеют различные уровни динамической сложности. В структуре дыхательного ритма динамическая память процесса существенно короче и изменения тенденций происходят значительно чаще, чем в структуре сердечного ритма. Этот факт отражает меньшую устойчивость, но более высокую адаптивность дыхательной системы к изменению условий внутренней и внешней среды.

При бронхиальной астме variability параметров кардиореспираторного паттерна существенно снижена. Уже в группе с лёгким персистирующим течением заболевания индивидуальный коэффициент вариации дыхательного ритма снижен до 20,5%, сердечного ритма - до 5,4%. Отмечаются признаки усиления парасимпатической модуляции сердечного ритма. Дыхательный паттерн претерпевает незначительные изменения, сохраняется нормальная центральная инспираторная активность. В динамике лечения отмечается нормализация variability сердечного ритма.

Ингаляция бронхолитиков, наряду с улучшением показателей функции

внешнего дыхания, приводит к временному увеличению кардиореспираторной variability. Ингаляция 400мкг β_2 -агониста фенотерола приводит к усилению симпатической модуляции сердечного ритма. Ингаляция 200мкг β_2 -агониста сальбутамола увеличивает коэффициент вариации продолжительности дыхательного цикла. Эффект ингаляции 40мкг ипратропия бромида в комбинации с 100 мкг фенотерола на variability сердечного ритма не отличается от эффекта 40мкг ипратропия бромида

При ХОБЛ снижение variability параметров дыхательного паттерна характерно, в основном, для тяжёлой стадии заболевания. В то же время variability сердечного ритма резко снижена во всех группах больных ХОБЛ. При лёгкой и среднетяжёлой стадии ХОБЛ коэффициент вариации сердечного ритма снижен до 3,7%, при тяжёлой стадии - 2,5%. У больных ХОБЛ преобладает симпатическая модуляция сердечного ритма, что проявляется увеличением отношения низко- и высокочастотных составляющих variability сердечного ритма. В отличие от бронхиальной астмы, при ХОБЛ существенно увеличивается показатель центральной респираторной активности - средняя скорость вдоха. Отклонения носят стойкий характер и не имеют тенденции к нормализации в процессе лечения. При проведении функциональной ортоклиностатической пробы у больных с нетяжелыми стадиями ХОБЛ существенно снижены адаптационные сдвиги кардиореспираторной системы, при тяжелой стадии ХОБЛ адаптационная реакция сердечной и дыхательной ритмики практически отсутствует.

При внебольничной пневмонии наблюдается существенное снижение кардиореспираторной variability, в том числе и при нетяжёлом течении заболевания. У больных с тяжёлым течением пневмонии индивидуальный коэффициент вариации дыхательного дыхательного объёма снижен вплоть до 22,1%, а дыхательного ритма - до 18,8%. Эти изменения наиболее выражены в первые сутки госпитализации. В динамике лечения у больных с нетяжёлым течением пневмонии нарушения кардиореспираторной variability нормализуются. При тяжёлом течении заболевания нарушения, несмотря на

тенденцию к нормализации, сохраняются на фоне улучшения клинико-лабораторных проявлений пневмонии. Отмечается преобладание симпатической модуляции сердечного ритма. У больных пневмонией в основном сохраняются адаптационные возможности кардиореспираторной системы при проведении ортоклиностатической пробы.

Параметры variability сердечной и дыхательной ритмики обладают сравнимой диагностической информативностью при оценке тяжести кардиореспираторных нарушений при заболеваниях органов дыхания. В структуре кардиореспираторного паттерна наиболее чувствительным показателем функционального напряжения дыхательной системы является продолжительность постэкспираторной паузы, которая снижается от 0,51с в контроле до 0,30с при тяжёлой бронхиальной астме, до 0,20с - при тяжёлой стадии ХОБЛ и до 0,16с - при тяжёлой пневмонии. Индивидуальный коэффициент вариации постэкспираторной паузы снижается от 84,3% в контроле до 42,7% при тяжёлой бронхиальной астмы, до 30,8% - при тяжёлой стадии ХОБЛ и до 26,7% - при тяжёлой пневмонии.

Дифференциальная диагностика преобладающих тяжёлых обструктивных или рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания может проводиться по величине отношения времени достижения пиковой скорости выдоха к продолжительности выдоха $T_{p\text{ref}}/T_e$, которое уменьшается при преобладании бронхиальной обструкции и увеличивается при преобладании рестриктивных процессов.

В целом, при заболеваниях органов дыхания увеличивается регулярность и снижается энтропия сердечного ритма, что отражает функциональную изоляцию сердца от внешних влияний. Для дыхательной ритмики характерны противоположные сдвиги: усиление нерегулярности и повышение энтропии дыхательного ритма, что косвенно отражает усиление информационного потока в дыхательной системе за счёт появления дополнительных патологических контуров регуляции дыхания.

Пульмонология

Целью работы Е.Г. Левиной, заведующей терапевтическим отделением ГKB №18 г. Уфы, явилась оптимизация антибактериальной терапии внебольничной пневмонии на основе комплексного изучения эффективности дифференцированных вариантов лечения и оценки иммунного статуса больных. В основу данной работы были положены результаты обследования и лечения 91 больного с внебольничной пневмонией с использованием клинических, бактериологических, иммунологических, биохимических и рентгенологических методов исследования.

Автором установлено, что наибольшая частота выделения из мокроты больных пневмонией в нашем регионе была характерна для *Streptococcus pneumoniae* (27,5 % случаев) и *Haemophilus influenzae* (12,1%). Наиболее высокая активность антибиотиков *in vitro* в отношении возбудителей внебольничной пневмонии наблюдалась у цефтриаксона и левофлоксацина. Чувствительность *S.pneumoniae* к цефтриаксону составила 90%, левофлоксацину-100%, *H. influenzae* - 99,9 и 100%.

У больных внебольничной пневмонией выявлены существенные нарушения в иммунной системе различной степени выраженности (снижение содержания Т-лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса, дефицит Ig A, активация фагоцитоза и повышение Ig M, повышение уровня противовоспалительных цитокинов- интерлейкина-1, интерферона γ).

Другим важным выводом диссертации явилось то, что монотерапия левофлоксацином не уступает, а по многим параметрам превосходит эффективность комбинированной терапии цефтриаксоном и эритромицином, в группе пациентов старших возрастных групп с тяжелым течением заболевания. Клиническая эффективность (результат - выздоровление) при лечении больных средней тяжести наблюдалась в 94,4% при лечении больных левофлоксацином, в 85,7% - комбинацией цефтриаксона и эритромицина, и в 68% - ампициллином.

Кроме того, на фоне антибактериальной терапии наблюдалась нормализация основных показателей иммунитета больных пневмонией,

наиболее выраженная у больных, в лечении которых применялся левофлоксацин. Закономерной динамикой иммунного статуса больного внебольничной пневмонией явилось увеличение содержания Т-лимфоцитов и прежде всего Т-хелперов, повышение уровня Ig A и снижение Ig M, снижение активированных изначально фагоцитарной активности и НСТ-теста, а также уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИФН γ и ФНО α , повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

В работе С.Я. Папковой (науч. руководитель – зав. кафедрой факультетской терапии проф. Р.М. Фазлыева, науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин) на основе комплексной оценки нарушения различных звеньев системы гемостаза у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и формы заболевания выявлены нарушения свертывания крови : повышенное содержание маркеров тромбинемии, угнетение фибринолитической и антитромбиновой активности крови. Нарушения были более выражены у больных, находящихся в астматическом состоянии, при прогрессировании бронхиальной астмы, установлена её связь с иммунной системой. Показано, что плазмоферез, включенный в комплексную терапию больных бронхиальной астмой, корригирует нарушенный гемостаз: нормализует сосудисто-тромбоцитарное звено, активирует фибринолиз, снижает интенсивность внутрисосудистой коагуляции. Одновременно данная лечебная процедура обладает модулирующим действием на гуморальное звено иммунитета: снижает уровень иммуноглобулинов E и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, способствует преимущественному синтезу В-лимфоцитами IgG, IgA, IgM, особенно у больных с тяжелой формой заболевания.

Генетика

В настоящее время не вызывает сомнения, что, наряду с внешними факторами, существенную роль в развитии заболеваний легких играет наследственная предрасположенность и сложная система взаимодействия между генотипом и средой. Как известно, индивидуальная восприимчивость

организма к патогенам определяется факторами окружающей среды и состоянием иммунной системы организма. Персистенция воспаления и снижение функции внешнего дыхания в результате обструкции дыхательных путей являются следствием гиперовоспалительного ответа на воздействие патогенных частиц, который может быть обусловлен либо повышенной продукцией воспалительных медиаторов и протеаз, либо дефектами эндогенных противовоспалительных и антипротеазных механизмов. Различия в воспалительном ответе могут быть объяснены наличием аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты протеолиза-антипротеолиза и цитокиновой сети. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что полиморфизм единичных нуклеотидов, влияющий на скорость транскрипции генов, стабильность м-РНК и, тем самым, приводящий к увеличению или уменьшению количества и уровня биологической активности синтезируемого пептида, вносит вклад в индивидуальные особенности развития защитных реакций организма и предрасположенность к ряду заболеваний. Изучение роли функционального полиморфизма генов-кандидатов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких приобретает особую актуальность.

Совместно с институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук Д.Г. Янбаевой (науч. руководитель – проф. Т.В. Викторова, науч.консультант – проф. Ш.З. Загидуллин) и О.В. Байнак (науч. руководители проф. Ш.З. Загидуллин и проф. Т.В. Викторова) проведены исследования по оптимизации диагностики и профилактики ХОБЛ на основе выявления новых факторов развития и прогноза тяжести заболевания в виде молекулярно-генетических и иммунологических маркеров. Обследование 240 больных ХОБЛ с использованием клинических, рентгенологических, функциональных методов с особым акцентом на молекулярно-генетический анализ образцов ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической венозной крови пациентов с оценкой цитокинового статуса, позволило установить новые научные факты:

- достоверное повышение частот генотипов TC и CC 3 экзона и генотипа AG 4 экзона гена микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 (I фаза биотрансформации ксенобиотиков) у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Генотип TT полиморфного локуса C481T гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (II фаза биотрансформации ксенобиотиков) NAT2 существенно реже встречался в группе больных ХОБЛ;
- генетические маркеры предрасположенности к ХОБЛ: инсерция в гомозиготном варианте 2G/2G полиморфного локуса -1607G/2G гена интерстициальной коллагеназы; гомозигота по мутации GG полиморфного локуса A252G гена лимфотоксина- α ; генотип A1A1 VNTR-полиморфизма гена рецепторного антагониста интерлейкина-1; комбинация CT-A1A1 генов интерлейкина-1 β рецепторного антагониста интерлейкина-1;
- ассоциация тяжелой формы хронической обструктивной болезни легких с гомозиготным генотипом по мутации GG полиморфного локуса A252G гена лимфотоксина- α и комбинацией генотипов GA-GG генов фактора некроза опухолей- α и лимфотоксина- α ;
- протективные генетические маркеры формирования ХОБЛ (полиморфные варианты генов интерстициальной коллагеназы, рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-1 β) и тяжелого течения заболевания (полиморфные варианты генов лимфотоксина- α , фактора некроза опухолей- α);
- у больных ХОБЛ воспаление сопровождается дисбалансом цитокиновой регуляции, проявляющееся увеличением способности клеток к продукции противовоспалительного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина-1, особенно у курильщиков и при тяжелом течении заболевания;
- повышенная способность иммунокомпетентных клеток к продукции противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 у больных ХОБЛ ассоциируется с генотипом A2A2 полиморфного локуса гена рецепторного антагониста интерлейкина-1.

В работе А.Р. Шалухиной, проведенной совместно с Институтом биохимии и генетики УНЦ РАН (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и

проф. Э.К.Хуснутдинова), представлены результаты анализа ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов (интерлейкина 4, α -цепи рецептора интерлейкина 4, интерлейкина 9, интерлейкина 10) с бронхиальной астмой (БА) у жителей Республики Башкортостан. Материалом для исследования послужили образцы ДНК 156 больных БА и 169 здоровых доноров, проживающих в РБ. Обнаружена ассоциация аллеля IL4*Т промоторного полиморфизма гена IL4 (-590C>T) с БА у татар, а также ассоциация IL4RA*Pе50/*Pе50 генотипа Pе50Val полиморфизма гена α -цепи рецептора IL4 с БА у русских. Показано, что генотипы IL4*C/*T и IL4RA*Pе50/*Pе50 ассоциированы со степенью нарушения вентиляционной функцией лёгких.

Свободно-радикальные процессы и оксидативный стресс.

Хемилюминесценция.

Накопление окислительных повреждений лежит в основе или способствует возникновению ряда заболеваний – атеросклероза, инфаркта миокарда, сахарного диабета, лучевой болезни, канцерогенеза, интоксикаций, воспалительных заболеваний и др.

Для оценки свободно-радикальных процессов, совместно с проф. Р.Р. Фархутдиновым – одним из ведущих специалистов в этой области на российском и международном уровне, на кафедре внедрен новый диагностический метод оценки хемилюминесценции различных сред организма с использованием созданного при сотрудничестве БГМУ-УГАТУ хемилюминометра ХЛМ-003.

Целью исследования зав. отделением пульмонологии ГКБ №21 г.Уфа, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней У.Р. Фархутдинова (науч. консультант – проф. Н.А. Кокосов), воплощенного в виде докторской диссертации, явилось повышение эффективности лечения больных неспецифическими заболеваниями легких, обоснование возможности использования технологий, основанных на регистрации хемилюминесценции

биологического материала в клинической практике для оценки состояния процессов СРО и выбора патогенетической терапии.

Результаты комплексного обследования 482 больных неспецифическими заболеваниями легких (внегоспитальная пневмония, хронический бронхит, бронхиальная астма) с использованием клинико-лабораторных, рентгенологических, инструментальных, бронхологических и биофизических методов исследования позволили прийти к ряду выводов и положений, имеющих важное научно-практическое значение. Прежде всего установлено, что у больных неспецифическими заболеваниями легких показатели ХЛ изучаемых биологических субстратов (цельной крови и её сыворотки, конденсата влаги выдыхаемого воздуха и мочи) отличаются от нормы.

Наиболее информативными показателями, отражающими особенности течения заболевания, являются спонтанная и индуцированная культурой стафилококка люминолзависимая хемилюминесценция цельной крови. Интенсивность генерации АФК в цельной крови у больных находится в прямой взаимосвязи с клиническими и лабораторными показателями воспалительного процесса. Высокая активность воспаления сопровождается усилением люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови больных, напротив, снижение показателей хемилюминесценции характерно для длительного, вялотекущего процесса.

У больных НЗЛ установлено повышение спонтанного свечения сыворотки крови, что является свидетельством интенсификации процессов перекисного окисления липидов в этом субстрате. Величина спонтанного свечения прямо коррелирует с содержанием в сыворотке крови молекул средней массы и ЦИК, напротив, светосумма железоиндуцированной хемилюминесценции находится в обратной зависимости от выраженности эндотоксикоза.

У больных НЗЛ интенсивность хемилюминесценции конденсата влаги выдыхаемого воздуха находится в обратной взаимосвязи с показателями легочной вентиляции. Повышение хемилюминесценции конденсата и

угнетение его антиокислительной активности характерны для неблагоприятного и хронического течения заболевания, тогда как нормализация этих показателей в процессе лечения является прогностически благоприятным признаком.

Лекарственные препараты, используемые при НЗЛ, способны оказывать влияние на процессы СРО, непосредственно изменяя скорость реакции, проявляя при этом как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства. В модельной системе генерирующей АФК, липопротеидах куриного желтка, цельной крови доноров раствор церулоплазмина угнетал хемилюминесценцию, проявляя антиоксидантные свойства, напротив, гипохлорит натрия усиливал хемилюминесценцию модельной системы, генерирующей АФК, и цельной крови доноров, оказывая прооксидантный эффект. Ингаляционные препараты: ингакорт, тайлед, интал плюс, беротек в модельных системах проявляли дозозависимые антиоксидантные свойства.

В условиях патологии, при НЗЛ, характер воздействия лекарственных препаратов на окислительный метаболизм фагоцитов может меняться. У больных изменение интенсивности люминолзависимой ХЛ цельной крови при тестировании с антибиотиками *in vitro* имеет индивидуальные особенности, что следует учитывать при выборе патогенетической терапии.

Использование у больных НЗЛ с высокими показателями люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови церулоплазмина и витамина Е способствовало улучшению клинического течения заболевания, положительной динамике лабораторных анализов, снижению интенсивности генерации активных форм кислорода и перекисного окисления липидов в крови, нормализации показателей местного иммунитета. Использование у больных НЗЛ с низкими показателями люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови галотерапии или гипохлорита натрия способствовало восстановлению функциональной активности клеток крови, повышению их микробицидного потенциала, улучшению состояния местного иммунитета.

В основе эффективности немедикаментозных и эфферентных методов лечения: разгрузочно-диетической терапии, энтеросорбции, плазмафереза, внутрисосудистого лазерного облучения крови существенная роль принадлежит их способности коррегировать продукцию активных форм кислорода в цельной крови у больных НЗЛ, устранять проявления эндотоксикоза.

Использование метода регистрации хемилюминесценции биологического материала у больных НЗЛ помогает уточнить механизмы развития и особенности течения патологического процесса в легких, позволяет оценить состояние компенсаторных механизмов, обосновать патогенетическую терапию и контролировать её эффективность, оптимизировать результаты лечения.

Среди антибиотиков наибольшая антиокислительная активность в модельной системе, где вызывалась генерация активных форм кислорода, выявлена у цефтизоксима, цефазолина, пенициллина и линкомицина. Цистенал, ципролет, цистон, нитроксолин, баралгин угнетали процессы СРО. Палин, наоборот, усиливал хемилюминесценцию, а фурадонин и пиобактериофаг не оказывали заметного влияния. Образование активных форм кислорода в фагоцитирующих клетках крови снижали цефтизоксим, пенициллин, линкомицин, цефазолин, гентамицин, карбенициллин, канамицин, ципролет, цистон, цистенал, баралгин, галидор, нитроксалин, а палин - увеличивал. Наибольшую антиокислительную активность в модельных системах, в которых протекали реакции перекисного окисления липидов, проявили цефтизоксим, оксациллин, ампициллин, карбенициллин, канамицин, гентамицин, пенициллин, баралгин, нитроксилин и галидор. Фурадонин и пиобактериофаг практически не влияли на перекисное окисление липидов, палин – усиливал. При введении экспериментальным животным канамицина, оксациллина, цефазолина, баралгина галидора, цистенала происходило угнетение процессов перекисного окисления липидов в гомогенате почек и снижение генерации активных форм кислорода в фагоцитирующих клетках крови.

Применение хемилюминесцентных методов открывает новые возмож-

ности для поиска веществ с антиоксидантными и прооксидантными свойствами, позволяет сравнивать их активность *in vitro* и *in vivo*, расширяет представления об их фармакологических свойствах. Регистрация хемилюминесценции крови и мочи может быть использована при оценке состояния СРО у больных хроническим пиелонефритом и для контроля за эффективностью проводимого лечения.

В современной химиотерапии бактериальных инфекций ведущее место занимают антибиотики. Новые подходы к терапии антибактериальными препаратами невозможно рассматривать в отрыве от свободно-радикального окисления (СРО), нарушение регуляции которого лежит в основе развития многих заболеваний, в т.ч. воспалительных процессов в лёгких. Большое разнообразие антибактериальных препаратов и их ведущая роль в лечении воспалительных заболеваний, в первую очередь, патологии органов дыхания, делают необходимым разработку простых модельных тест-систем, которые позволяли бы прогнозировать действие антибиотиков на СРО с учетом их прооксидантных и антиоксидантных свойств.

Целью диссертационной работы Н.Ф. Абдрашитовой (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. Р.Р. Фархутдинов) явилось комплексное экспериментально-клиническое исследование влияния широко используемых антибиотиков на *in vitro* и *in vivo* с использованием метода регистрации хемилюминесценции. Автором было показано, что в модельных системах, где происходила генерация активных форм кислорода, все исследуемые антибиотики в терапевтических концентрациях в той или иной мере понижали интенсивность свободно-радикальных процессов, то есть проявляли антиоксидантные свойства:

- а) в модели цитрат-фосфат-люминол пенициллин и цефазолин уменьшали интенсивность хемилюминесценции, связанной с генерацией активных форм кислорода в большей степени, чем линкомицин и гентамицин;
- б) в интактных и активированных протидиозаном фагоцитирующих клетках цельной крови здоровых лиц цефазолин, гентамицин, линкомицин понижали

исходные параметры люминолзависимой хемилюминесценции, отражающая образование активных форм кислорода, в наибольшей степени.

В субстратах, где инициировали добавлением Fe^{2+} свободно-радикальное окисление липидов, исследуемые антибиотики в терапевтических концентрациях уменьшали интенсивность свободно-радикального окисления, то есть проявляли антиоксидантные свойства:

- а) в суспензии липосом гентамицин и линкомицин подавляли свободно-радикальные реакции окисления липидов в наибольшей мере;
- б) в ткани печени лабораторных животных *in vitro* гентамицин и линкомицин понижали интенсивность свободно-радикального окисления, измеряемой с помощью Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, в большей степени, чем пенициллин и цефазолин.

В эксперименте на крысах Vistar, получавших в течение восьми дней курс внутримышечных инъекций антибиотиков в терапевтической дозе, установлено, что все исследуемые антибиотики, как и *in vitro*, в той или иной мере подавляли реакции свободно-радикального окисления в различных субстратах, то есть проявляли антиоксидантные свойства:

- а) в печени линкомицин и гентамицин понижали интенсивность Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции в большей степени, чем другие препараты;
- б) в почках линкомицин и гентамицин также проявляли антиоксидантные свойства в наибольшей мере;
- в) в плазме крови все антибиотики, без исключения, проявляли антиоксидантные свойства разной степени выраженности.

У больных острой пневмонией выявлены индивидуальные изменения реакций окислительного метаболизма фагоцитирующих клеток, оцениваемые по люминол-зависимой хемилюминесценции, при индивидуальном тестировании фагоцитов с исследуемыми антибиотиками *in vitro*, что необходимо учитывать при лечении антибактериальными препаратами в клинических условиях.

Клинические и экспериментальные данные последних лет убедительно свидетельствуют о важном значении процессов свободно-радикального окисления (СРО) в патогенезе неспецифических заболеваний легких (НЗЛ).

Целью исследования соискателя кафедры Ш.У. Фархутдинова (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. С.В. Сибиряк) явилась оценка клинических, иммунологических показателей, состояния процессов свободно-радикального окисления в крови больных хронической обструктивной болезнью легких и эффективности использования иммуномодулятора интерферона в их комплексной терапии.

На основании подробного клинического, бронхологического, функционального, биофизического (анализ процессов СРО), иммунологического обследования с использованием тестов I – II порядка 112 больных ХОБЛ в период обострения автором установлено, что обострение заболевания сопровождается развитием иммунологической недостаточности: снижением содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов крови, угнетением продукции цитокинов (ИЛ-4 и ИФН- γ), дисиммуноглобулинемией, нарушением клеточного состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости и уменьшением в ней содержания иммуноглобулинов (S-IgA, IgA и IgG). Обострение заболевания также сопровождается нарушением процессов свободно-радикального окисления в крови: снижением продукции активных форм кислорода и интенсификацией перекисного окисления липидов, что характеризуется угнетением хемилюминесценции цельной крови и повышением спонтанного свечения её сыворотки.

При тестировании *in vitro* интерферон повышал продукцию активных форм кислорода в цельной крови у здоровых лиц и не оказывал влияния на хемилюминесценцию липопропротеидов куриного желтка, где инициировали процессы перекисного окисления липидов.

Эффективность применения интерферона в комплексной терапии больных ХОБЛ проявляется уменьшением выраженности клинических симптомов

заболевания, снижением клинического индекса тяжести состояния и содержания молекул средней массы в сыворотке крови, улучшением основных показателей функции внешнего дыхания и состояния эндоскопической картины трахеобронхиального дерева.

Использование интерферона в комплексе лечения больных ХОБЛ способствует повышению в крови $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ – Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, G, фагоцитарной активности нейтрофилов, продукции ИФН- γ , увеличению в бронхоальвеолярной лаважной жидкости иммуноглобулинов А, G и S-IgA, количества жизнеспособных клеток и альвеолярных макрофагов, уменьшению содержания нейтрофилов. Применение интерферона у больных повышает продукцию активных форм кислорода в крови и функциональный резерв фагоцитирующих клеток, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, улучшает показатели хемилюминесценции крови.

Целесообразность ингаляционного применения интерферона у больных ХОБЛ обусловлена положительным влиянием препарата на продукцию ИФН- γ , синтез иммуноглобулинов А и S-IgA, клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости, генерацию активных форм кислорода клетками крови и их микробицидный потенциал.

Особое внимание начинает уделяться антиоксидантам природного происхождения, источниками которых служат растительные ресурсы, морская флора и фауна, лечебные грязи и др. Растения содержат естественный комплекс биоантиоксидантов (биофлавоноиды, их синергисты - аскорбиновую и лимонную кислоты, витамины А, Е, К, группы В, каротиноиды и т.д.), а также микроэлементы, влияющие на СРО (селен, медь, железо, цинк, марганец).

Для решения вышеуказанных вопросов на кафедре и ЦНИЛе университета Ю.Г. Азнабаевой предпринято диссертационное исследование (науч.руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, науч. консультант – проф. Р.Р. Фархутдинов), которое было основано на изучении 2% водных настоев 10 растительных сборов, приготовленных *ex tempore* на дистиллированной воде, в

опытах *in vitro* антиокислительных свойств фитосборов №1-10 в трёх разных концентрациях, в модельных системах, имитирующих основные свободно-радикальные процессы, протекающие *in vivo*, а также в экспериментах *in vivo*, выполненные на крысах-самцах линии Вистар, воздействия физической нагрузки на организм подопытных животных.

Результаты проведенных исследований позволили прийти к следующим заключениям:

Все изученные *in vitro* фитосборы в различной степени выраженности обладали дозозависимой антиокислительной активностью. Наиболее выраженным антиоксидантным действием обладали фитосборы 7 (легочный), 3 (седативный), 5 (иммунотонизирующий) и 8 (антисклеротический), которые в дозе 1 мг/мл в модельных системах, имитирующих образование активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов, подавляют свободно-радикальные процессы на 65-85%. Все исследованные фитосборы *in vitro* усиливали спонтанную хемилюминесценцию цельной крови. Наибольшее воздействие на генерацию активных форм кислорода в цельной крови оказали фитосборы 3 (седативный) и 5 (иммунотонизирующий).

Введение фитосборов 3 (седативный) и 7 (лёгочный) интактным животным вызывало снижение интенсивности перекисного окисления липидов в гомогенатах печени и плазме крови и стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов крови и их способность генерировать активные формы кислорода.

Растительные сборы 3 (седативный) и 7 (лёгочный) на фоне физической нагрузки снижали показатели свободно-радикального окисления, уровень изменений поведенческих реакций и обменных процессов у животных и в большей степени усиливали фагоцитарную активность лейкоцитов крови и их способность генерировать активные формы кислорода.

Целью исследования соискателя кафедры пропедевтики внутренних болезней М.А. Рыжиковой (науч. руководители: д. б. н. С.А. Сергеева и д. м. н. С.В. Сибиряк) явилась оценка характера воздействия лекарственного растительного сырья на процессы свободно-радикального окисления для

выявления среди них перспективных малотоксичных средств фармакологической коррекции нарушений окислительного метаболизма.

Для реализации настоящей цели на первом этапе исследования с помощью хемилюминесцентного метода был осуществлен фармакологический скрининг водных извлечений из высушенного лекарственного сырья аира, девясила, барбариса, березы, сушеницы, тысячелистника, пустырника, хвоща, шалфея, пижмы, бессмертника, расторопши, кукурузы в экспериментах *in vitro*. На этом этапе исследования были использованы различные модельные системы, где происходит генерация активных форм кислорода (цитрат-фосфат-люминол и фагоцитирующие клетки человеческой донорской крови), а также системы, где протекают реакции перекисного окисления липидов (взвесь липосом из куриного желтка и гомогената печени экспериментальных животных).

На втором этапе исследования в экспериментах *in vivo* фитопрепараты вводили внутрижелудочно экспериментальным животным (обоеполые беспородные белые мыши). Острое токсическое поражение печени проводили по методике Скакун и соавт. на крысах самцах линии Вистар. Условия содержания и кормления были идентичными для опытных и контрольных животных, которые получали физиологический раствор.

На основании исследования автором было установлено:

- изучаемые фитопрепараты, за исключением корневищ аира и корней барбариса, вносимые в различных концентрациях, обладали способностью тормозить выработку системой АФК, причем с увеличением концентраций данный эффект усиливался. Отвары из корневищ аира и корней барбариса в этой системе проявили прооксидантный характер воздействия, усиливающийся с нарастанием концентраций препаратов в системе.

- в модельной системе липосом из куриного желтка, почки березы и кукурузные рыльца в низких концентрациях проявили прооксидантный характер воздействия, но с увеличением концентрации в системе липосом эти препараты выступали как антиоксиданты. Остальные фитопрепараты проявили концентрационно-зависимые антиоксидантные свойства.

- в модельной системе гомогената печени экспериментальных животных водные извлечения из почек березы, травы тысячелистника, сушеницы, пустырника, цветков бессмертника в низких концентрациях обладали прооксидантными свойствами, а в высоких концентрациях обнаруживали антиоксидантный эффект. Настой из рыльцев кукурузы проявил концентрационно-зависимый прооксидантный эффект воздействия. Остальные фитопрепараты проявили антиоксидантные свойства, усиливающиеся с нарастанием концентраций в системе. При этом наиболее надежный эффект во всех трех системах проявляли настои из сырья пижмы и шалфея, которые рассматривались как активные антиоксиданты.

Вопросам изучения состояния СРО и оценки клинического значения хемилюминесцентных методов при лечении больных с хроническим пиелонефритом на госпитальном и санаторно-курортном этапах лечения посвящено исследование А.Р. Акбашева (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. Р.Р. Фархутдинов).

Целью работы явилась оптимизация диагностики и лечения хронического пиелонефрита (ХП) на основе комплексной оценки процессов СРО у больных в различные фазы заболевания и антиокислительных свойств лекарственных препаратов, применяемых при лечении воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Для реализации данной программы были изучены особенности ХЛ крови и мочи у 26 больных с обострением ХП на госпитальном этапе лечения в условиях нефрологического отделения и 76 пациентов ХП в фазе ремиссии в санатории «Янгантау», проведен анализ эффективности санаторно-курортного лечения больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей в этой здравнице, а также влияния на процессы СРО в модельных системах *in vitro* и у экспериментальных животных (140) *in vivo* препаратов, используемых при лечении пиелонефрита.

Комплексное исследование процессов СРО при патологии почек позволило установить, что у больных с обострением хронического

пиелонефрита происходит усиление хемилюминесценции цельной крови, характеризующее активность воспалительного процесса, усиливается хемилюминесценция плазмы крови, связанная с ускорением процессов перекисного окисления липидов, и снижается хемилюминесценция мочи. В ходе лечения, наряду с уменьшением проявлений воспалительного процесса, интенсивность свечения мочи повышается, а плазмы и цельной крови – снижается.

У большинства больных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии, поступивших на лечение в санаторий «Янгантау», лабораторные показатели не отличались от нормы. Хемилюминесценция цельной крови оставалась несколько повышенной, хемилюминесценция плазмы крови и мочи в большинстве случаев соответствовали нормальным величинам. Однократное воздействие газотермальных ванн курорта «Янгантау» в сочетании с минеральной водой «Кургазак» у здоровых лиц и больных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии вызывает незначительное усиление хемилюминесценции мочи и крови. Комплексное воздействие санаторно-курортных факторов санатория «Янгантау» на организм здоровых людей и больных с хроническим пиелонефритом к концу курса лечения оказывает нормализующее действие на хемилюминесценцию крови и мочи.

Показана достаточно высокая эффективность санаторного лечения с использованием современных диагностических технологий на бальнеологическом курорте «Янгантау» больных с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии. Разработаны дифференцированные методики комплексного санаторного лечения больных хроническим пиелонефритом.

Аллергология и иммунология

Важным направлением НИР кафедры является иммунология и аллергология. В докторской диссертации проф. Х.Х. Ганцевой (науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин) и кандидатской – Г.М. Бикининой (науч. руководители: доц. Х.Х. Ганцева и проф. Ш.З. Загидуллин) разработана концепция целевой медицинской

программы по аллергологии в крупном промышленном регионе. Она явилась научной основой для дальнейшего развития аллергологической службы в Республике Башкортостан. Было показано, что поллиноз, как аллергическое заболевание с преимущественным поражением системы органов дыхания, является широко распространенным – на территории РБ им болеет 7,1% населения. Эффективность специфической монотерапии составляла от 62 до 79,7%. В различных регионах республики спектр пыльцевой сенсибилизации различен: в северной зоне республики доминирует сенсибилизация к пыльце луговых трав (44,1%) и деревьев (41,7%), в центральной – деревьев (44,1%) и сорных трав (41,2%), в западной, – луговых трав (44,6%), в южной зоне – сорных трав (24,8 - 44,2%), деревьев (15,8 - 49,2%) и смешанная (15,4 - 37,0%), что определяет клинические особенности течения поллинозов в РБ.

Впервые установлено, что у больных поллинозом в стадии ремиссии сохраняются существенные клинико-функциональные и лабораторные изменения ряда органов и систем. 10,8% обследованных имели в анамнезе заболевания легких, у 70,8% выявлены функциональные нарушения верхних дыхательных путей, функция внешнего дыхания была нарушена у 56,5%, гемодинамика малого круга кровообращения - у 44,1%. В 28,6% случаев в анамнезе отмечены кардиологического заболевания, у 35,0% – изменения на ЭКГ, у 10,0% - на ЭХО-КГ, при велоэргометрическом контроле – сниженная (46,5%) и низкая (38,0%) толерантность к физической нагрузке. У 99,0% больных поллинозами обнаружен УЗИ синдромокомплекс поражения гепатобилиарной и панкреатической систем; в 50,7% случаев – дисбактериоз кишечника.

Одновременно у больных поллинозом в стадии ремиссии наблюдались изменения со стороны иммунного статуса: достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов преимущественно за счет уменьшения Т-хелперов и относительное увеличение Т-супрессоров, подавление поглотительной активности и способности фагоцитов к завершению фагоцитозу. Описанные закономерности с учетом выявленных нарушений со стороны вегетативной нервной системы (изменения

вегетативного тонуса имели место у 92,9%, вегетативной реактивности - у 78,3% и вегетативного обеспечения - до 85% обследованных) создают предпосылки для развития и прогрессирования интеркурентных воспалительных процессов и их хронизации на фоне функциональных нарушений. Все это дает основание впервые обозначить поллиноз как системное заболевание с полиорганными поражениями.

С учетом характера и степени выявленных нарушений, заинтересованности тех или иных систем в патологическом процессе комплексное лечение больных поллинозом в стадии ремиссии, наряду с специфической иммунотерапией, включало применение пяти дифференцированных комплексов: бактериального иммунокорректора – рибомунила, стафилококкового бактериофага, комбинированного ингаляционного бронхолитика «Дитек», лазеротерапии низкой интенсивности и бальнеологического лечения на курорте «Янгантау». Использование превентивного однократного курса комплексного лечения больных поллинозом позволило повысить эффективность специфической иммунотерапии с 62 - 79% до 80,0 - 94% в разных группах. При этом удельный вес отличных результатов возрос с 11 - 16% до 50 – 67 %.

Исследования проф. А.Н. Бикбулатовой (науч. консультанты: член-корр. РАМН И.С. Гушин и проф. Ш.З. Загидуллин) были посвящены разработке перспективного научного направления по диагностике аллергических заболеваний среди населения экологически неблагоприятного города и рабочих промышленных предприятий с обоснованием лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. Для этого впервые в сравнительном аспекте определены характер и особенности клинических проявлений аллергических заболеваний у населения промышленного города и у рабочих химического предприятия с учетом санитарно-гигиенических условий. Было установлено, что неблагоприятные экологические условия являются для жителей промышленного города одним из основных факторов, способствующих развитию аллергических заболеваний. Развитие аллергозов при контакте с химическими веществами характеризуется стадийностью и сопровождается на ранних стадиях активацией аутоиммунитета, а в более поздние сроки - формированием специфической сенсибилизации к

производственным аллергенам и подавлением неспецифических факторов защиты.

Показано, что ранними донозологическими изменениями при контакте с промышленными аллергенами являются увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, появление больших гранулодержащих лимфоцитов, относительная лимфопения и моноцитопения, снижение электрофоретической подвижности эритроцитов с выраженной асимметрией их распределения по кривой Лангража-Гаусса, при ингаляционном воздействии - уменьшение $ОФВ_1$. При этом иммунологическими критериями опасности развития аллергических заболеваний являются снижение общего числа Т-лимфоцитов за счет активных форм, увеличение числа зрелых В-лимфоцитов с высоким содержанием кислой фосфотазы и 0-клеток.

Клинические проявления аллергозов у рабочих, контактирующих с промышленными соединениями, характеризуются преобладанием в структуре заболеваемости астматических бронхитов, бронхиальной астмы ($29,0 \pm 2,6\%$) и контактно-аллергических дерматитов.

Важно отметить, что внедрение дифференцированного динамического наблюдения и комплекса лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий позволило снизить аллергическую заболеваемость среди лиц, контактирующих с химическими веществами, и предотвратить развитие тяжелых форм аллергозов, ведущих к инвалидности.

В работе Е.С. Галимовой (науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин) на основании большого клинического материала определена частота хронических неспецифических заболеваний легких у больных рефлюкс-эзофагитом, изучено влияние сочетанной патологии легких на течение рефлюкс-эзофагита. Создана математическая модель сочетания рефлюкс-эзофагита с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, которая позволяет прогнозировать исход клинического течения заболевания. Предложены новые способы диагностики: тракционная рентгенбаллонография, позволяющая рентгенологически диагностировать одновременно рефлюкс-эзофагит и патологию органов дыхания, модифицированная проба Bernstein -Bekez, облегчающая дифференциальную

диагностику рефлюкс-эзофагита. Разработаны новые терапевтические приемы (эндоскопическое введение гистосератоглобулина в терминальный отдел пищевода при тяжелых формах рефлюкс-эзофагита на фоне вторичного иммунодефицита, физиотерапевтический метод чрезкожной звуковой стимуляции пищеводно-желудочного прохода). Рекомендованы мероприятия медико-социальной, санаторно-курортной реабилитации больных рефлюкс-эзофагитом на фоне хронических заболеваний легких, что позволяет повысить эффективность лечения этой категории больных.

Гастроэнтерология

Современным аспектам гастроэнтерологии посвящен ряд кандидатских диссертаций. В исследованиях И.З. Вехновской, практического врача, заведующего терапевтическим отделением Клиники БГМУ изучено качество жизни больных дисфункцией желчного пузыря, сфинктера Одди и хроническим бескаменным холециститом – ХБХ (науч.руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, науч. консультант – докт. мед. наук М.Э. Гурылева). Оценка качества жизни используется не только для индивидуализации лечебных мероприятий, но и для определения эффективности лекарственных средств и методов лечения, прогноза заболевания, анализа «стоимость-эффективность». Проведено обследование 120 больных с патологией желчного пузыря с использованием клинических, биохимических и ультразвуковых методов исследования, фракционного хроматографического дуоденального зондирования с применением метиленовой сини и анализом содержания холевой кислоты, холестерина, фосфолипидов, билирубина, кальция в разных порциях, а для оценки качества жизни - стандартизованного опросника WHO-QOL-100 Установлено, что у больных с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди и обострением хронического холецистита отмечено преобладание гипертонической дискинезии сфинктеров Одди и Люткенса, гипотонически-гипокинетическая дискинезия желчного пузыря, а также повышение литогенности желчи и уровня кальция у пациентов с ХБХ по

сравнению с больными дисфункцией желчного пузыря.

У больных с патологией билиарного тракта качество жизни достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц как в целом, так и по шкалам физического, психологического благополучия и уровня независимости. При этом у больных с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди более выражено снижение показателей качества жизни по подшкалам боли, дискомфорта и зависимости от лечения.

У больных с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди после проведенного комплексного лечения с применением энтеросана по сравнению с общепринятой терапией отмечены достоверно более высокие показатели качества жизни по шкалам физического и психологического благополучия и по уровню независимости, а также снижение литогенности желчи по сравнению с исходным значением. Благоприятное действие отечественного препарата энтеросана, представляющего собой высушенную гомогенную массу из покровной пластины мускульного слоя желудка птицы, содержащую гликопротеиды, глюкозаминогликаны, желчные и нуклеиновые кислоты, сиаломуцины, обусловлено его ферментативным, холеретическим и протекторным действием. У больных с обострением хронического холецистита после проведенного лечения с добавлением энтеросана по сравнению с общепринятой терапией выявлены более высокие показатели качества жизни по шкалам физического и психологического благополучия и большее снижение литогенности желчи по сравнению с исходным значением, чем при общепринятой терапии.

В этом плане перспективными являются органопротекторы гепатосан и энтеросан, положительно влияющие на метаболизм холестерина в печени, особенно на фоне исходной холестеринемии, путем индукции фермента 7 α -ХС-гидроксилазы в гепатоцитах. Целью исследования профессора кафедры Н.А. Власовой, оформленное в виде докторской диссертации (науч. руководители: проф. В.А. Максимов и проф. А.Ж. Гильманов), явилось определение особенностей клинического течения и метаболизма холецистита у больных

ЖКБ на фоне гиперхолестеринемии и оценка значения органопротекторов для лечения и профилактики литогенеза.

На основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования 245 больных ЖКБ, проведенного на базе терапевтического отделения ГКБ №6 (ныне клиника БГМУ), автором установлено, что это заболевание, ассоциированное с гиперхолестеринемией, является более неблагоприятным по течению и прогнозу, чем холестериновый холелитиаз с нормальным липидным составом сыворотки крови. К особенностям клинического течения заболевания относятся более раннее камнеобразование у лиц обоего пола, увеличение частоты камнеобразования у мужчин, преобладание среди мужчин со сформированными конкрементами лиц с повышенным индексом массы тела.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, по сравнению с ЖКБ без нарушений липидного спектра крови, чаще выявляется холестероз желчного пузыря, билиарный сладж в виде эхонеоднородной и замазкообразной желчи, значительное снижение сократительной функции желчного пузыря при проведении нагрузочной пробы, а также развитие жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования.

Изменения качественного состава желчи у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией характеризуются достоверным повышением уровня холестерина, снижением содержания фосфолипидов, уменьшением уровня холевой кислоты и её суммарного дебита с развитием билиарной недостаточности I и II степени у 92,2% больных. Во II стадии заболевания указанные различия при наличии или отсутствии гиперхолестеринемии нивелируются, что свидетельствует о значимости нарушений липидного состава желчи для инициации процесса холелитиаза и перехода заболевания из I стадии во II.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией отмечено значимое нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и холестерина, которое проявляется совокупным изменением состава короткоцепочных жирных кислот

в различных биосубстратах. В кале определяется повышение содержания пропионовой и масляной кислот, указывающее на увеличение количества анаэробных популяций микроорганизмов, принимающих участие в дегидроксилировании желчных кислот, что выражается в преобладании дисбиоза II и III степени по данным микробиологического исследования. В сыворотке крови отмечается снижение содержания пропионовой кислоты и возрастание уровня масляной кислоты, свидетельствующие о нарушении утилизации данных метаболитов гепатоцитами. При этом нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот усугубляются с нарастанием стадии ЖКБ.

Лечение гепатосаном и энтеросаном больных с желчнокаменной болезнью приводит к повышению сократительной функции желчного пузыря, снижению литогенности желчи, регрессу билиарного сладжа и уменьшению степени билиарной недостаточности. Наибольшее нормализующее действие на качественный состав кишечной микробиоты, её метаболическую активность, а также на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот оказывает комбинированное назначение гепатосана и энтеросана, превосходящее по указанным эффектам препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Применение органопрепаратов у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией сопровождается гипохолестеринемическим и гиполипидемическим действием, наиболее выраженным при приеме гепатосана и его сочетании с энтеросаном. Комбинированный прием гепатосана и энтеросана обладает максимальной эффективностью по коррекции билиарной недостаточности, литогенных нарушений желчи, атерогенных сдвигов крови, моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, качественного состава и метаболической активности кишечной микробиоты и превосходит по указанным эффектам препараты урсодезоксихолевой кислоты.

При экспериментальной пищевой гиперхолестеринемии у крыс выявлено повышение активности микросомальной 7α -холестерол-гидроксилазы, свидетельствующее об усилении желчегенеза и ускорении катаболизма

холестерина, а также снижение уровня экспрессии гена Hmgcr, отражающее параллельное ограничение скорости синтеза холестерина в гепатоцитах. Действие гепатотропных лекарственных препаратов на модели экспериментальной гиперхолестеринемии у животных сопровождается дополнительной активацией 7 α -холестерол-гидроксилазы и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду гепатосан - карсил - энтеросан.

Результаты проведенных исследований сделать заключение, что повышенный уровень холестерина сыворотки крови может служить основанием для углубленного обследования больных с целью выявления латентного течения холелитиаза, диспансерного наблюдения за больными желчнокаменной болезнью с физико-химической стадией холелитиаза и необходимости профилактики камнеобразования.

Исследование А.Р. Шамсутдинова (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин, проф. О.В. Галимов), проведенное совместно с кафедрой факультетской хирургии, на основе комплексного клинико-функционального обследования больных с сочетанием болезней системы пищеварения с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) позволило выделить варианты течения данной патологии, показать их стадийность и взаимоотношающее влияние. Установлены разная диагностическая значимость и алгоритм последовательности применения современных методов исследования при обследовании больных с ХНЗЛ в сочетании с болезнями системы пищеварения. Показана высокая эффективность ранней комплексной реабилитации больных с сочетанными заболеваниями, в том числе после оперативного вмешательства на органах брюшной полости. Лечебный комплекс включает медикаментозную терапию, диетотерапию, разработанные способы коррекции болезней пищевода и желудка при помощи лазерной акупунктуры проекции зон Захарьина-Геда, дифференцированную комплексную методику лечебной физкультуры, диетическое питание с использованием слабоминерализованной воды «Миловская»,

В исследованиях Э.А. Михеевой и С.Ф. Ковальской, проведенных совместно с кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИПО (науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, науч. консультант – проф. Д.И. Мехдиев), подробно изучены вопросы диагностики, лечения и профилактики дивертикулярной болезни (ДБ) толстой кишки. Авторами установлено, что среди заболеваний толстой кишки ДБ в сочетании с другой патологией составляет от 20 до 50% случаев, при этом пик заболеваемости приходится на период 60-65 лет, причем среди женщин сочетанные заболевания встречаются в два раза чаще. В возникновении большинства сочетанных заболеваний толстой кишки имеют значение нарушение моторно-эвакуационной функции толстой кишки, повышение внутрикишечного давления, нарушение функций замыкательного аппарата прямой кишки, изменение регионарного кровообращения толстой кишки. Оптимизирован способ подготовки кишечника с применением фортранса, позволяющий повысить эффективность ранней диагностики, являясь малотравматичным и психологически достаточно комфортным. Разработана диагностическая программа с учетом принципов последовательности, целесообразности и информативности функциональных, рентгенологических, эндоскопических, ультразвуковых исследований толстой кишки, а также дифференцированная программа лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Нефрология

В области диагностики и лечения патологии почек и мочевыводящих путей пристальное внимание было уделено хроническому пиелонефриту и геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является классическим примером эндемической зоонозной инфекции, распространяющейся на весь Евразийский континент. ГЛПС по распространенности, уровню заболеваемости занимает ведущее место среди природно-очаговых заболеваний в Башкортостане. Этот очаг является самым крупным не только на территории России, но и в мире, и составляет 40-60 % от

уровня заболеваемости ГЛПС в нашей стране. Поражение почек с нарушением их функции является основным синдромом, определяющим тяжесть течения и прогноз болезни. Широкая распространенность, достаточно высокий уровень летальности (до 1%), наличие тяжелых осложнений, отсутствие высокоэффективной специфической терапии требует дальнейшего изучения вопросов патогенеза, клинико-лабораторной диагностики, этиотропного и патогенетического лечения ГЛПС.

Актуальность одного из ранних исследований на кафедре по проблеме ГЛПС Б.Ш. Янбаева (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. Е.В. Бобкова) была обусловлена необходимостью уточнения патологических механизмов его развития для определения прогноза тяжести течения заболевания и показаний для иммунокорректирующей терапии. Целью исследования явилась оценка характера и глубины иммунологических нарушений при ГЛПС для разработки клинико-иммунологических диагностических и прогностических критериев, определяющих тяжесть течения заболевания, обоснования показаний к иммуномодулирующей терапии. На основании комплексного обследования и лечения 179 больных ГЛПС, находившимся на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГКБ №21 г.Уфы, с применением иммунологических и цитогенетических методов выявлена ассоциативная связь между предрасположенностью к ГЛПС и HLA-антигенным составом лимфоидных клеток. В качестве маркеров предрасположенности могут рассматриваться антигены A2 и B5. Нарушения иммунного статуса при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания можно трактовать как временный иммунодефицит, определяемый количественным и качественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета, резким снижением иммунорегуляторного индекса и адсорбционной способности лимфоцитов, угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов.

Определены клинико-иммунологические критерии, позволяющие прогнозировать тяжесть развивающегося заболевания: короткий инкубационный период, сниженная адсорбционная способность лейкоцитов,

депрессия Т-клеточного звена иммунитета, низкий иммунорегуляторный индекс, угнетение фагоцитоза и высокое содержание IgM, выявляемые в начальном периоде.

Глубокие нарушения Т-клеточного иммунитета и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС являются показаниями для включения в комплекс терапевтических мероприятий иммунокорректоров, стимулирующих клеточное звено иммунитета. Своевременное применение человеческого лейкоцитарного интерферона в свечах приводит к повышению количества и нормализации функции Т-лимфоцитов, активизирует фагоцитоз, что способствует благоприятному исходу заболевания.

Среди всех клинических синдромов ГЛПС важное место занимает геморрагический диатез, особенно при тяжелом течении заболевания. В ходе многолетних исследований сотрудников центра гемодиализа РКБ им.Г.Г. Куватова Е.И. Гермаш (науч. руководители: канд. диссертации проф. Ш.З. Загидуллин и И.М. Загидуллина) и И.М. Загидуллина (науч. консультанты: проф. Е.А. Ткаченко и проф. Ш.З. Загидуллин) на основе анализа 423 случаев с тяжелым течением ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью (ОПН), разработана комплексная, патогенетически обоснованная терапия заболевания.

Основой лечения СЗК у больных ГЛПС является комплексная интенсивная посиндромная терапия с упором на многокомпонентную гемостазиотропную коррекцию с использованием плазмоинфузий, вазопротекторов и антипротеаз в сочетании с медикаментозным выключением болевого фактора и сравнительно длительным соблюдением постельного режима.

Острая почечная недостаточность - наиболее частое осложнение при ГЛПС. Однако, при адекватном диализном лечении летальный исход заболевания зависит от повреждения других жизненно важных органов и систем. Причиной смерти явились геморрагический некроз гипофиза и

надпочечников (у 66,7% умерших), очаговые кровоизлияния в головной мозг (у 25%), профузное желудочно-кишечное кровотечение, осложнившееся геморрагическим шоком (у 8,3%)

При применении гемодиализа и гемодиафильтрации в комплексном лечении больных ГЛПС, осложненной ОПН, купируются явления гипергидратации, нормализуются электролитный баланс и рН крови, снижаются азотемия и уровень эндогенной интоксикации. Использование гемодиафильтрации у больных ГЛПС по сравнению с гемодиализом позволило сократить количество диализных процедур на одного больного, уменьшить продолжительность олигоурического периода, сроки восстановления диуреза и нормализации азотемии, среднюю длительность стационарного лечения.

Патогенетическая терапия в период органной недостаточности в ряде случаев способствует ускоренной реверсии и тем самым уменьшает зависимость больных от диализа. В результате комплексной терапии, применяемой с 1990 года, частота летальных исходов уменьшилась с 6,1 до 2,6%.

В олигурический период острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом уровень железохемилюминесценции плазмы крови снижен, а люминолзависимой гемилюминесценции цельной крови - повышен. После сеанса гемодиализа у больных с ОПН при ГЛПС в большинстве случаев отмечается усиление свечения плазмы и цельной крови. По данным ультразвукового исследования олигурическая стадия ОПН при ГЛПС сопровождается значительным уменьшением почечного кровотока вследствие возросшего сопротивления в микроциркуляторном русле и выраженного интерстициального отека. Эти изменения сохраняются вплоть до периода реконвалесценции

Опыт диагностики спонтанных забрюшинных гематом у больных ГЛПС подчеркивает целесообразность инструментальной верификации осложнений. Возможности эхографии в оценке объема кровопотери, разграничении состоявшегося и продолжающегося кровотечений, а также уточнении степени

интенсивности забрюшинной экстравазации свидетельствуют о высокой объективной информативности этого метода. Использование эхографии и компьютерной томографии для диагностики и определений лечебной тактики при спонтанных забрюшинных кровотечениях (СЗК) у больных ГЛПС позволяет снизить число необоснованных оперативных вмешательств.

Целью исследования ассистента кафедры Г.М. Нуртдиновой, выполненной на базе РКБ им.Г.Г. Куватова и ГКБ №21 г.Уфа (науч. руководители – проф. В.Л. Назифуллин и канд. мед. наук Д.Р. Вагапова), явилось изучение состояния провоспалительной цитокиновой системы (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α) у 106 больных ХП в фазе обострения и разработка рациональной схемы иммуномодулирующей терапии с использованием отечественного иммуномодулятора – ликопада.

Результаты этой работы позволили установить, что у больных ХП в стадии обострения наблюдаются признаки снижения неспецифической резистентности: уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов, их окислительно-восстановительного и микробицидного потенциала. В стадии обострения хронического пиелонефрита имеет место снижение функции Т- и В-звеньев иммунитета (уменьшение числа CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, функциональной активности Т-лимфоцитов, концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G и М), что свидетельствует о нарушении индуктивной и эффекторной фаз иммунного ответа. Высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α у больных хроническим пиелонефритом являются информативным критерием активности воспалительного процесса в почках.

Включение ликопада в комплексную терапию больных хроническим пиелонефритом способствует более быстрому клиническому улучшению и нормализации лабораторных показателей в сравнении с традиционной терапией, оказывает выраженное иммуномодулирующее влияние на все звенья иммунитета и приводит к нормализации уровня провоспалительных цитокинов

(интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α). В группе больных, получавших комплексную терапию, число рецидивов снизилось на 16%.

В исследовании соискателя кафедры М.Н. Кляшевой, проведенного на базе ГКБ №21 г.Уфа и РКБ им.Г.Г. Куватова (науч. руководитель – проф. Ш.З. Загидуллин, науч. консультант – канд. мед. наук Д.Р. Вагапова) на основе изучения состояния иммунной системы у 120 больных хроническим пиелонефритом в активной фазе предложены рациональные схемы иммуномодулирующей терапии. Использование оксиметацила в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом приводит к быстрой положительной динамике клинических и лабораторных проявлений болезни, улучшению иммунного состояния, преимущественно, его клеточного звена (увеличение содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD₃), Т-хелперов (CD₄), цитотоксических клеток (CD₈), натуральных киллеров (CD₁₆) и В-лимфоцитов (CD₂₂)).

Включение циклоферона в лечение больных хроническим пиелонефритом способствует быстрому стиханию клинических и лабораторных симптомов заболевания и оказывает модулирующее влияние на иммунитет, в основном, на неспецифическую резистентность и гуморальное звено (повышение функциональной активности нейтрофилов, комплементарной способности, уровней сывороточных иммуноглобулинов M,G).

В последние годы, не отрицая значения гипергликемии, патогенез диабетической нефропатии стали связывать с нарушением метаболизма гликозаминогликотов (ГАГ), особенно гепарансульфата (ГС), функции базальной мембраны, мезангиального матрикса и сосудов как в гломерулах, так и в тубулярной части нефрона. Целью исследования заочного аспиранта кафедры И.В. Моруговой (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. М.В. Шестакова) явилась оценка изменений в содержании гликозаминогликанов и их фракций в сыворотке крови и моче у больных СД на разных стадиях ДН и больных хроническим гломерулонефритом. Для решения поставленных цели и задач в открытом, сплошном исследовании было

обследовано 125 больных СД и 25 больных хроническим гломерулонефритом с помощью клинических, биохимических исследований с определением содержания гликозаминогликанов.

Результаты проведенных исследований позволили установить, что у больных СД на всех стадиях диабетической нефропатии в сыворотке крови снижается содержание общих гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, содержание гепарансульфата возрастает, а в моче уменьшается содержание и суточная экскреция всех фракций гликозаминогликанов, что свидетельствует о нарушении их метаболизма.

У больных хроническим гломерулонефритом снижается уровень общих гликозаминогликанов и их фракций в сыворотке крови и моче, содержание гепарансульфата в моче не изменяется. Изменения в содержании гликозаминогликанов и их фракций в сыворотке крови и моче у больных сахарным диабетом в стадии протеинурии и у больных хроническим гломерулонефритом носят однонаправленный характер, однако при хроническом гломерулонефрите более значительно снижается содержание гиалуроновой кислоты в сыворотке крови и моче, а также общих гликозаминогликанов в моче. У больных сахарным диабетом и хроническим гломерулонефритом возрастает отношение содержания гликозаминогликанов и их фракций в сыворотке к уровню их в моче за счет большего снижения концентрации гликозаминогликанов в моче, что может служить диагностическим критерием нарушения функции почек.

Клиническая фармакология и фармэкономика

В современных условиях приоритетным направлением отечественного здравоохранения является проблема рационального использования лекарственных средств на основе комплекса маркетинговых исследований потребности населения и предложений на фармацевтическом рынке.

Разработке методических подходов к маркетинговому анализу и стратегии

планирования лекарственного обеспечения пульмонологических больных на региональном уровне посвящено исследование С.Р. Арутюнян (науч. руководитель – зав. кафедрой фармэкономки БГМУ проф. Г.Ф. Лозовая, науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин). На основании комплексных маркетинговых исследований изучено влияние различных факторов на потребление лекарственных средств (ЛС), применяемых в пульмонологии; определены зависимости заболеваемости от возраста, пола, социального положения, длительности лечения, позволяющие прогнозировать потребность в ЛС. Методом экспериментальных оценок с привлечением ведущих высококвалифицированных специалистов РБ выявлены наиболее эффективные и безопасные ЛС для комплексного лечения пульмонологических заболеваний (пневмонии и хронического бронхита). Они были рекомендованы для включения в перечень основных ЛС с учетом предложения их на фармацевтическом рынке РФ и РБ, указанием международного непатентованного наименования, торговых наименований, формы выпуска, страны и фирмы производителя. С целью рационализации использования бюджетных ассигнований для лечения стационарных больных на основании предложенной модификации матрицы «Бостон консалтинг групп» определена стратегия планирования затрат по фармакотерапевтическим группам лекарственных средств для пульмонологических отделений стационаров.

Широкое распространение и высокая социальная значимость болезней органов дыхания, в частности, пневмоний, а также не снижающаяся летальность от них обуславливают необходимость изучения эпидемиологической ситуации, проведения анализа адекватности диагностического обследования и лекарственной терапии у больных с внебольничной пневмонией (ВП) и подбора наиболее рационального антибактериального лечения. Целью исследования Г.М. Баишевой, проведенного совместно с кафедрой фармакоэкономики (проф. Г.Ф. Лозовая) явилось проведение анализа диагностики и лечения ВП на всех этапах оказания медицинской помощи и разработка пути их улучшения в крупном промышленном городе (г.Уфа). Автором выполнен анализ распространенности

заболеваний органов дыхания по данным обращаемости в различные типы лечебно-профилактических учреждений, адекватности диагностического обследования и лекарственной терапии ВП у 960 больных, прошедших стационарное лечение в пульмонологических отделениях г.Уфа, фармакоэкономический анализ с использованием методов анализа стоимости заболевания, стоимость-эффективность, стоимость-минимизация, ABC/VEN-анализ.

Результаты данной работы позволили установить, что болезни органов дыхания занимали первое место, составляя 33,4% в структуре всей заболеваемости населения Республики Башкортостан, шестое место (5,6%) как причина инвалидности и четвертое (5,0%) – по летальности. Пневмонии в г.Уфе занимали пятое место в структуре заболеваемости органов дыхания. Мужчины болеют пневмонией в 1,5 раза чаще, чем женщины. Чаще всего заболеваниям дыхательных путей подвержены пенсионеры (36,5%) и рабочие (25%). Предложенные математические модели позволяют прогнозировать заболеваемость пневмонией на неделю и месяц.

Вследствие проведения образовательных программ по лечению внебольничных пневмоний отмечена положительная тенденция в антибактериальной терапии пневмоний: снизилось назначение гентамицина на 39%, сульфаниламидов – на 12%, повысилось использование цефалоспоринов II и III поколений, макролидов и фторхинолонов.

По данным ABC/VEN-анализа в структуре фактических расходов на медикаментозное лечение больных с внебольничной пневмонией стоимость необходимых препаратов составила 60,3%, важных – 5,5%, несущественных – 34,2%. При проведении фармакоэкономического анализа предложены схемы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, которые при своей клинической эффективности позволяют сэкономить финансовые средства лечебно-профилактических учреждений.

Физиотерапия

Одним из главных векторов научной деятельности кафедры является разработка актуальных проблем восстановительной медицины, физиотерапии и курортологии.

Лечение неврологических проявлений дистрофических заболеваний позвоночника является одной из самых актуальных проблем практического здравоохранения. Целью диссертационной работы доцента кафедры Л.П. Чернышовой (научные руководители: проф. Э.И. Аухадеев и проф. Ю.О. Новиков) явилась разработка комплексного патогенетического лечения неврологических проявлений дистрофических заболеваний позвоночника с применением новых методик физической реабилитации.

Эффективными методами лечения при компрессионном механизме вертебрального синдрома являются криотерапия, магнитотерапия, тракционное лечение, импульсная терапия, ЛФК; для дисфиксационного механизма – корсетирование, электростимуляция, гидромассаж, ЛФК; при дисгемическом варианте – дарсонвализация или ультратонотерапия, He-Ne лазер, магнитотерапия, импульсная терапия, вакуум-электрофорез с никотиновой кислотой, эуфиллином, массаж, гидромассаж, ЛФК; для лечения асептико-воспалительного механизма – э.п. УВЧ, ультразвук или фонофорез, IR - лазер, углекислые ванны, ЛФК.

Использование сочетанных методик физиотерапии (ультразвука и импульсной терапии), а также комбинированных (криотерапия или магнитотерапия с ультразвуком) при лечении миофасциальной патологии дает эффективные результаты, что нашло отражение при сравнительной оценке показателей экстравертебрального синдрома. Применение дифференцированных комплексов реабилитации с учетом ведущего механизма формирования вертебрального синдрома, экстравертебральных проявлений этапа обострения позволило добиться эффективных результатов, что подтверждается данными катамнестического обследования, длительностью ремиссии.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение в Российской Федерации традиционно является составной частью государственной политики и важным разделом работы федеральных и региональных исполнительных органов в сфере здравоохранения, где тесно переплетены и взаимосвязаны медицинские, социальные и экономические факторы. В этой связи особую актуальность приобретают проблемы разработки и оптимизации организационно-методических основ восстановительной медицины и курортологии, совершенствования организации лечения и управления деятельностью санаторно-курортного комплекса (СКК) с системных позиций.

С этих позиций диссертационное исследование директора санатория «Красноусольск» Ф.Х. Мазитова (науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин) было посвящено разработке организационно-методических основ системного подхода к совершенствованию медицинской помощи в области восстановительной медицины и управления СКК на примере санатория «Красноусольск». В процессе выполнения данной работы применялся комплекс методов: системный анализ, структурно-функциональный, исторический, архивный, социологический, социально-экономический, клинические, инструментальные, иммунологические, непосредственного наблюдения и математико-статистический.

Основные положения данной работы можно сформулировать следующим образом:

- применение системного подхода к анализу санаторно-курортного комплекса как трехуровневого объекта управления позволило построить рациональную систему управления СКК, изучить внутреннее строение этой системы, оценить влияние различных структур на ее свойства и возможность достижения цели, а также влияние поведения внешней среды и различного рода неопределенностей на эффективность функционирования системы в целом. Установлено, что соблюдение системных законов и принципов при организации восстановительного лечения и управления процессом

функционирования СКК позволяет повысить эффективность его деятельности.

- комплексная оценка природных лечебных факторов курорта «Красноусольск» с системных позиции позволяет отнести его к разряду равнинной бальнеоклиматической здравницы и широко использовать круглогодичную климатотерапию. Альгофлора лечебных грязей, используемых на курорте «Красноусольск», содержит многообразие видов и разновидностей водорослей. Показано, что после использования грязи в лечебных процедурах наблюдается сокращение видового разнообразия водорослей всех отделов. Соотношение видов водорослей лечебных грязей возвращается к исходным значениям к 11-му месяцу самоочищения. Годовая эксплуатация в целях лечения минеральных вод и грязи озера Сирямь-Туба не превышает 10% от разведанных запасов, что свидетельствует о наличии значительных резервов увеличения использования природных лечебных факторов курорта «Красноусольск» не только в условиях санатория, но и в широкой сети лечебно-профилактических учреждений.

- предложена системная модель организации и планирования лечебно-диагностического процесса, которая позволяет оптимизировать все этапы лечения от диагностики болезни до технологии лечения, правильно спланировать этот процесс, использовать накопленный опыт и знания в лечении болезней и своевременно реагировать на отклонения от намеченного плана. При восстановительном лечении больных, перенесших оперативное вмешательство после желчнокаменной болезни, схемы дифференцированного применения природных и преформированных лечебных факторов курорта «Красноусольск» эффективны на фоне базового применения питьевых сульфатно-кальциевых слабоминерализованных минеральных вод и минеральных хлоридных натриевых ванн. Их комплексное использование сопровождается достоверной позитивной динамикой выраженности воспалительного, холестатического и цитолитического синдромов. В купировании болевого синдрома более эффективно применение электрофореза отжима лечебной грязи на область правого подреберья и эпигастральную

область, в купировании синдрома кишечной диспепсии - аппликационное грязелечение.

- методики грязелечения являются базовыми высокоэффективными технологиями санаторной реабилитации больных ревматоидным артритом. Курсовое лечение грязеразводными ваннами имеет преимущества перед грязелечением по сегментарно-локальной методике в восстановлении нарушенного цитокинового профиля, а также показателей клеточного и гуморального иммунитета.

- структура комплексной информационной системы санаторно-курортного комплекса отражает структуру трехуровневой организационной системы оптимизации процессов лечения и управления деятельностью СКК и содержит функциональные подсистемы, объединенные в единое информационное пространство для обеспечения поддержки процессов принятия управленческих решений. Информационная система содержит также подсистему оценки качества предоставляемых услуг путем формирования интегральной оценки качества.

- социальная и финансово-экономическая стратегия функционирования санаторно-курортного комплекса в современных условиях рынка позволяет в течение длительного времени поддерживать высокий уровень его конкурентоспособности благодаря эффективной инновационной медицинской деятельности и развитию материально-технической базы, а также динамичной политике ценообразования и рациональному использованию денежных средств. Проведение социологического опроса отдыхающих позволяет получать важную информацию о различных сферах деятельности санатория, что способствует проведению необходимых организационных мероприятий по оптимальному и эффективному использованию всех ресурсов санатория.

Применение системного подхода к анализу деятельности СКК позволяет повысить эффективность:

- управления СКК за счет оптимизации структуры её системы управления, правильного формирования кадровой политики, укрепления материально-

технической базы, рациональной организации финансово-экономической деятельности;

- организации лечебно-диагностической деятельности за счет внедрения инновационных технологий диагностики и лечения, оптимизации использования как природных ресурсов, так и лечебных процедур, создания единой базы знаний о технологиях и методах лечения, реализованной в информационной системе;

- реализации долгосрочной комплексной программы стратегического развития санатория с учетом влияния внутренних и внешних факторов, а также динамики изменений экономической ситуации на рынке санаторно-курортных услуг.

Оптимизация лечебно-реабилитационных технологий при дифференцированной иммунореабилитации в санаториях Республики Башкортостан больных ХОБЛ с вторичной иммунной недостаточностью была целью исследования В.Л. Назифуллина (науч. консультанты: проф. Ш.З. Загидуллин и проф. В.В. Сперанский). Работа была основана на комплексном обследовании с использованием клинико-лабораторных, рентгенологических, функциональных и иммунологических методов исследования 313 больных ХОБЛ, прошедших все этапы санаторно-курортной реабилитации в пульмонологическом отделении ГКБ №21 г.Уфа (стационарный этап) и в здравницах РБ – климато-кумысолечебном санатории «Юматово» и бальнеологическом санатории «Янгантау».

Автором показано, что иммунный и эндокринологический статус больных хроническим бронхитом в фазе неполной ремиссии характеризуются вторичной иммунологической недостаточностью, дисфункциональными нарушениями со стороны надпочечников и половых желез, дистиреозом (субклинический гипотиреоз по T₃).

Реабилитация больных хроническим бронхитом с вторичной иммунологической недостаточностью в санаторных условиях с применением

естественных паровых терм и кумысолечения способствует достижению выраженного терапевтического эффекта с полной и стойкой клинико-иммунологической ремиссией. Бальнеолечение с применением естественных паровых терм при дифференцированной иммунореабилитации в условиях курорта «Янгантау» оказывает иммуномодулирующее действие при хроническом бронхите с вторичным иммунодефицитным состоянием. Больным хроническим бронхитом с нормальным и сниженным иммунорегуляторным индексом показан однократный курс реабилитации, больным хроническим бронхитом с выраженным дисбалансом в регуляторном звене иммунной системы - двухкратный курс восстановительного лечения в благоприятный период года (май-сентябрь).

Кумыс – продукт, обладающий широким спектром стероидных и тиреоидных гормонов. Кумыс является средством гормонального обеспечения нейрогуморальной регуляции иммунного гомеостаза. У больных с различными формами хронического бронхита (ХНБ и ХОБ) выявлены различия в эффективности однократного и повторного санаторно-курортного кумысолечения, доказано его иммуномодулирующее и устраняющее стероидогенную недостаточность и дистиреоз действия.

Вопросам оптимизации комплексной реабилитации больных хроническим бронхитом с использованием кумысолечения, разработке и внедрению в кумысолечение новых технологий посвящена работа Р.В. Ахмадуллина (науч. руководители: проф. Ш.З. Загидуллин, доц. В.Л. Назифуллин).

Автором установлено, что при хроническом бронхите вне обострения или в фазе неполной ремиссии, наряду с изменениями клинико-функциональных показателей, наблюдается развитие вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющееся угнетением его клеточного и гуморальных звеньев; предложен комплекс информативных клинических и иммунологических показателей для оценки эффективности комплексной санаторно-курортной реабилитации с включением кумысолечения больных хроническим бронхитом, которое обладает иммуномодулирующим эффектом. Разработаны и внедрены патентозащищенные

технологии по способу производства молочного продукта, созданию консорциума микроорганизмов в качестве основы для производства заквасок, кумыса и бактериальных концентратов, способу производства кумыса из сухого кобыльего молока, созданию технологической линии для производства кумыса. Главным результатом внедрения современных технологий изготовления кумыса из сухого кобыльего молока является появление возможности и активной реализации проекта круглогодичного кумысолечения болезней внутренних органов.

Установлено, что у больных ХНБ саногенный эффект кумысолечения с достижением полной и стойкой клинико-иммунологической ремиссии наступает после однократной санаторной иммунореабилитации. Показано, что у больных ХОБ саногенный эффект кумысолечения с достижением полной и стойкой клинико-иммунологической ремиссии и устранением дисфункциональных нарушений со стороны надпочечников и половых желез, дистиреоза наступает после повторного курса санаторной иммунореабилитации. Введение в лечебно-реабилитационный комплекс больных ХОБ кумысолечения с индуктотермией существенно повышает клиническую эффективность санаторной иммунореабилитации больных хроническим бронхитом с вторичной иммунологической недостаточностью.

Определены наиболее информативные клинико-иммунологические и гормональные критерии оценки эффективности санаторной иммунореабилитации больных хроническим бронхитом:

- при ХНБ – коэффициент эффективности, балльная система оценки основных клинико-лабораторных, инструментальных и функциональных параметров, показатели клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры), специфический гуморальный фактор защиты (IgG), неспецифический фактор общей защиты организма (ФАЛ), показатели тканевого повреждения и сенсибилизации организма (ЦИК, IgE);

- при ХОБ – коэффициент эффективности, балльная оценочная система, показатели клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры) и гуморального (В-лимфоциты, IgG) иммунитета, неспецифический фактор

защиты (НСТ-тест), показатели тканевого повреждения и сенсibilизации организма (ЦИК, IgE) и гормонального гомеостаза (кортизол, тестостерон, эстрадиол).

Организация здравоохранения

В исследованиях М.В. Матвеевой, проведенных совместно с кафедрой организации здравоохранения (науч. руководитель – проф. И.М. Харисова, науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин), дана комплексная социально-гигиеническая характеристика больных с заболеваниями системы кровообращения на региональном уровне, впервые с учетом изменившихся социально-экономических условий жизни определены факторы риска, оказывающие наибольшее влияние на возникновение болезни системы кровообращения, а также определена оценка и дифференциация этих факторов риска по их распространенности и управляемости, впервые составлена оценочно-прогностическая таблица для выявления среди населения групп высокого риска возникновения болезней системы кровообращения, что позволило разработать вопросы первичной и вторичной профилактики по снижению заболеваемости болезнями системы кровообращения среди населения крупного промышленного города.

В работе Н.М. Макарьевой, проведенной совместно с кафедрой организации здравоохранения и социальной медицины, рассмотрены вопросы оптимизации службы функциональной диагностики на региональном уровне в условиях реформирования здравоохранения (науч. руководитель – проф. И.М. Харисова, науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин), в которой впервые на основе анализа комплекса показателей представлены уровень, структура и динамика функциональных диагностических исследований, обеспеченности населения соответствующими услугами, технической оснащенности лечебно-профилактических учреждений различных уровней в РБ; научно обоснована потребность применения различных методов функциональной диагностики на основании численности и заболеваемости населения по различным нозологическим

формам; обоснована необходимость внедрения новых медицинских технологий в лечебно-профилактические учреждения разных уровней для повышения эффективности лечебно-профилактического процесса; предложен модуль организации проведения различных форм последипломного образования медицинских работников по функциональной диагностике; разработаны этапность, объем диагностического исследования и стандарты оснащения подразделений функциональной диагностики в зависимости от уровня лечебно-профилактических учреждений.

В области организации здравоохранения одним из главных направлений долгосрочной стратегии устойчивого развития мирового сообщества являются исследования по медицинской географии, в задачу которых входит в том числе поиск связей между географическими свойствами территории и здоровьем населения. В связи с этой целью исследования А.Ф. Халиковой, проведенного на кафедрах организации здравоохранения (науч. руководитель – проф. И.М. Харисова), профилактики внутренних болезней (науч. консультант – проф. Ш.З. Загидуллин) и в НИИ министерства чрезвычайных ситуаций (науч. консультант – докт. техн. наук В.Е. Гвоздев), явилось повышение научной обоснованности и улучшение информационного обеспечения разработки лечебно-профилактических программ на основе комплексного ретроспективного и проспективного анализа и прогнозирования показателей здоровья и заболеваемости важнейшими болезнями населения крупного региона и представление полученных результатов в виде тематических подборок картографических материалов с использованием современных геоинформационных технологий.

При сборе информации и выполнении данного эпидемиолого-картографического исследования, охватывающего территорию Республики Башкортостан, как модели медико-географического анализа, были использованы следующие методы:

- математико-статистические, совмещенные с применением современных геоинформационных технологий, включая методы корреляционного анализа

для количественной оценки взаимосвязей между классами болезней и отдельными нозологическими формами среди основных заболеваний внутренних органов, а также математико-геоинформационного моделирования для выявления тенденций заболеваемости населения,

- методы эпидемиологического анализа, касающиеся сбора, обработки и представления медицинских информационных материалов, демографических показателей, заболеваемости и инвалидности населения республики;
- комплексной медико-географической оценки территории;
- картографический (геоинформационный), как метод выявления, анализа, синтеза и группировки пространственно-временных зависимостей,
- исторический метод с использованием максимально доступных данных.

Методология проведенного исследования базировалась на использовании медико-географических подходов, в первую очередь, картографического метода и математико-картографического моделирования. Значительная часть данных исследований выполнена на основе компьютерных технологий с использованием различных пакетов прикладных программ, реализующих методы математической статистики. В работе использованы различные методы качественной и количественной оценки картографического материала и способы картографического отображения.

На основе систематизированного комплексного эпидемиолого-картографического исследования крупного региона - Республики Башкортостан - с использованием современных геоинформационных технологий с углубленным ретроспективным анализом инфекционной заболеваемости, демографических показателей, данных заболеваемости представлена пространственно-временная характеристика наиболее распространенных неинфекционных и инфекционных болезней.

Установлена возможность оценки степени загрязнения атмосферы в отдельных районах крупного промышленного города путем использования данных космических наблюдений с помощью спутников с системой высокого разрешения, обеспечивающих достаточно высокую информативность

интегральной характеристики региона при зондировании Земли с получением экологических карт, которые создают основу для дальнейшего анализа взаимосвязей между состоянием окружающей среды и здоровьем населения.

Изучение распространенности заболеваемости основных неинфекционных болезней различных классов на основе картограмм с учетом балльной оценки их уровней по данным впервые выявленной заболеваемости показало её вариабельность в различных социально-экономических регионах и зонах республики. В целом, наиболее высокие уровни заболеваемости патологией внутренних органов обнаружены в северо-западном, северо-восточном и горном юго-восточном регионах, наименьшие - в центральном, южном и юго-западном.

Проведенные исследования представлены в виде блока в схеме системы управления и контроля эпидемиологической обстановки в регионе, включающей, с одной стороны, четкие вертикальные взаимосвязи по принятию стратегических и тактических решений, и, с другой, автоматизированные подсистемы информационного обеспечения стратегического планирования, оперативного управления и контроля эпидемиологической обстановки.

Заключение

С момента основания неустанным трудом уже нескольких поколений сотрудников кафедры выполнен большой объем научно-исследовательских работ. Защищено более 80 диссертаций, в том числе более 50 за последние 30 лет. Ежегодно выходят в свет научные монографии, защищаются патенты, публикуются статьи в рецензируемых, в том числе международных, научно-медицинских журналах, сборниках научных трудов. На базе кафедры активно функционирует исследовательский центр, на базе которого проводятся международные клинические исследования.

Итоги научных исследований сотрудников кафедры были доложены на международных, всесоюзных, всероссийских и республиканских конгрессах,

съездах, симпозиумах и конференциях. В первую очередь следует отметить Международные конгрессы Европейского респираторного общества и Европейского общества кардиологов.

Знаменательным событием последних лет стало участие сотрудников кафедры в организации и проведении XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания в г.Уфе в 2011 г. Ежегодные Конгрессы проводятся по инициативе главного терапевта и пульмонолога МЗ РФ академика А.Г.Чучалина. Председателем Конгресса был избран зав.кафедрой проф.Ш.З.Загидуллин. В рамках Конгресса проведено 15 школ пульмонолога по проблемам болезней органов дыхания, 62 симпозиума, 2 интернет-сессии, 20 лекций ведущих специалистов, 2 круглых стола, клинические разборы, конкурс молодых ученых и многое другое. Следует отметить, что Конгресс вызвал необычайно широкий резонанс среди как медицинской общественности страны, так и нашей республики. За дни проведения форума его посетили более 4800 участников, зарегистрировано 800 делегатов со всех регионов страны, начиная с Калининграда и заканчивая Дальним Востоком, а также зарубежные ученые из США, Германии, Норвегии, Бельгии.

Обширная программа Конгресса включала обсуждение наиболее актуальных проблем детской и взрослой пульмонологии, среди которых необходимо отметить диагностику, лечение и реабилитацию важнейших заболеваний бронхо-легочной системы: пневмонии, в т.ч. гриппозной этиологии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, врожденных аномалий легких, ведущих респираторных синдромов (дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, легочная гипертензия), туберкулеза легких, рака легких, внедрение современных технологий в грудной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, профилактику болезней органов дыхания, разработку комплексных профилактических, в т.ч. антисмокинг-программ, вопросы экологической пульмонологии и др.

Следует отметить активное участие в работе форума ученых нашего университета и практических врачей Республики Башкортостан. Ведущие представители научных школ РБ приняли участие в проведении 3 школ пульмонолога, 25 симпозиумов, они прочитали 4 лекции, были сопредседателями 19 симпозиумов, представили 44 доклада от 73 соисполнителей.

НИР сотрудников кафедры неоднократно получали грантовую поддержку РГНФ, РФФИ, АН Республики Башкортостан. В 2014 г. Проф.Н.Ш.Загидуллин получил грант Президента Российской Федерации.

За заслуги в развитии медицинской науки зав.кафедрой проф.Ш.З.Загидуллин удостоен почетного звания «заслуженный деятель науки Российской Федерации», проф.Н.Ш.Загидуллин удостоен медали АН России им.М.В.Ломносова для молодых исследователей, проф.Ш.З.Загидуллин, проф.Р.Х.Зулкарнеев и проф.Н.З.Загидуллин стали лауреатами премии в области медицины им.Г.Н.Терегулова АН Республики Башкортостан.