

КМП и организовать условия для воздействия на систему для улучшения КМП.

В ходе исследования удалось выделить пять типов систем: от стабильно устойчивых с высокими показателями КМП до стабильно устойчивых с низкими показателями КМП. Первый тип системы – система стабильна вне зависимости от выбранного варианта стратификации данных; преобладают случаи надлежащего КМП; 2-й тип – система стабильна вне зависимости от выбранного варианта стратификации данных; преобладают случаи ненадлежащего КМП; 3-й тип – система стабильна по качеству работы отдельных врачей и нестабильна по качеству оказания помощи при разных заболеваниях; преобладают случаи надлежащего КМП; 4-й тип – система стабильна по качеству работы отдельных врачей и нестабильна по качеству оказания помощи пациентов с разными заболеваниями; преобладают случаи ненадлежащего КМП; 5-й тип – система нестабильна при разных вариантах стратификации; структура ненадлежащего качества имеет существенные различия в разных группах случаев.

Относительно простые методы анализа содержащейся в системе автоматизированной медицинской статистики информации, связанные с группировкой, ранжированием материала, и более сложные методы математического моделирования и прогнозирования, позволяют выявить закономерности, лежащие в основе принятия управлеченческих решений.

### **КОНЦЕПЦИЯ НАПРАВЛЕННОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Гаврильев С.С., Винокурова М.К., Павлова Е.С.,  
Яковleva L.P., Илларионова Т.С.  
ГУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия»  
Министерства здравоохранения  
Республики Саха (Якутия), Якутск, Россия  
Российский университет Дружбы народов,  
Москва, Россия

Данная концепция разработана нами впервые и представляет собой новое направление фармакологии противотуберкулезных препаратов (ПТП), имеющих перспективу в химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих резистентные микобактерии туберкулеза (МБТ).

Для лучшего распределения в органах и тканях организма подобраны ПТП с необходимыми фармакологическими свойствами: изониазид с глубоким проникающим свойством, канамицин с органотропностью к легочной ткани, канамицин и изониазид со свойствами хелатного соединения с ионами металлов (Ag), изменяющие фармакодинамический эффект.

При биотрансформации препаратов особое значение в направленной фармакокинетике имеет полное выключение их первичной элиминации в печени и воздействия на желудочно-кишечный тракт с сохранением цельных молекул препаратов для сохранения фармакодинамического эффекта.

С целью повышения биодоступности ПТП нами предложены следующие пути:

1. Обойти при назначении препаратов патологически измененные органы пищеварения (желудок, печень) путем ректального введения препаратов;

2. Усилить проникающее действие изониазида и лизазы через пневмофиброзный барьер с использованием биофизического воздействия, направленного на ускорение микроциркуляции тканей, увлекающей за собой молекулы препаратов вместо белков-переносчиков в глубокие слои и фиброзные участки легкого. Единственным базисом для получения направленного эффекта глубокого проникновения изониазида и других водорасторимых препаратов является их межреберное внутримышечное введение с непосредственным ультразвуковым или лазерным воздействием на место инъекции в проекции воспалительной зоны. Изобретения получили соответственно названия «Метод глубокого фенофореза изониазида», «Метод глубокого фенофореза лизазы», «Метод глубокого фотофореза изониазида».

3. Получить эффект максимального распределения и всасывания в бронхах солюбилизированного рифампицина и растворов канамицина и изониазида, содержащих ионы серебра, а также ректально введенного озона. Методы лечения гнойных эндобронхитов получили соответствующие Патенты РФ.

Предпосылками возникновения концепции являются:

1. Отсутствие эффективного предыдущего этапа химиотерапии распространенных форм туберкулеза легких.

2. Возникновение толерантности МБТ и самого макроорганизма к антибактериальным препаратам.

3. Сопутствующие заболевания органов дыхания и пищеварения, снижающие эффективность химиотерапии.

Желательными эффектами направленной фармакокинетики являются:

1. Прямая доставка цельных неэлиминированных молекул препаратов в очаг туберкулезного воспаления.

2. Максимальный захват препаратов специфическими рецепторами до насыщения с учетом их органотропности и проникающего свойства в живые клетки.

3. Развитие локальной первичной и вторичной фармакологической реакции, приводящей к фармакодинамическому эффекту.

4. Освобождение препаратов от первичной печеночной элиминации.

5. Освобождение препаратов от инактивации, разрушения ферментами желудочно-кишечного тракта.

Установлены факторы, составляющие сущность направленной фармакокинетики:

1. Прямое попадание молекул гидрофильных препаратов в большой круг кровообращения, минуя печень.

2. Межреберное введение водорастворимых препаратов.

3. Ингаляционное и интратрахеальное введение органотропных и ионизированных растворов препаратов.

4. Доставка озона в большой круг кровообращения для распределения в бронхолегочной ткани.

5. Достижение интегрированного эффекта препаратов во взаимодействии с биофизическими средствами, антиоксидантами и лекарственными растениями.

В течение ряда лет нами были разработаны следующие индивидуализированные методы направленной фармакокинетики:

1. Ректальный капельный способ введения противотуберкулезных препаратов – Рацпредложение №760 Российского отраслевого значения.

2. Межреберное введение изониазида с непосредственным ультразвуковым воздействием на место инъекции (метод глубокого фенофореза изониазида) – Авторское свидетельство на изобретение №1819605.

3. Межреберное введение изониазида с непосредственным лазерным воздействием на место инъекции (метод глубокого фотофореза изониазида) – Патент РФ №2204408.

4. Метод эндобронхиального введения солубилизированного рифампицина – Авторское свидетельство на изобретение №1804854.

5. Способ эндобронхиального лечения деструктивного туберкулеза легких с массивным бактериовыделением препаратами, растворенными в серебряной воде, – Патент РФ №2003335.

6. Способ лечения гнойного эндобронхита канамицином, растворенным в аммаргене – Патент РФ №2231379.

7. Способ лечения туберкулеза легких с сопутствующим гнойным эндобронхитом (с применением озона) – Патент РФ №2262938.

8. Способ лечения деструктивного туберкулеза легких, осложненного локальным пневмофиброзом, - Патент РФ №2284200.

**Цель исследования** – повышение эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями органов дыхания, пищеварения, выраженным пневмофиброзом, множественными кавернами, с прогрессирующим течением и массивным бакте-

рированием лекарственно-устойчивых популяций МБТ.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 621 больной деструктивным туберкулезом легких. Среди них неспецифические заболевания легких и бронхов встречались до 60% случаев, выраженный пневмофиброз – до 70%, хронические заболевания печени и желудка – до 63%, массивные деструкции – до 35%, прогрессирующее течение – до 17%, массивное бактериовыделение отмечалось у 24% больных, в том числе с лекарственной устойчивостью МБТ – 65%.

У больных проводились клинико-рентгенологические, бактериологические, иммунологические, биохимические, эндоскопические, экспериментальные и патоморфологические исследования. Для доказательства сущности направленной фармакокинетики ниже приводится сравнение уровней различных концентраций препаратов.

#### Результаты и их обсуждение

Нами установлена прямая зависимость фармакодинамического эффекта препаратов от уровня их концентрации в крови при различных методах введения. При этом отмечено преимущество ректального метода по наибольшей продолжительности создания высокой концентрации препарата в крови, перед внутривенным и пероральным приемами.

Особенно выгодно отличается уровень совместной концентрации изониазида и ПАСК в крови больных при ректальном их введении. При этом характерным является синхронно высокая концентрация их в крови, которая сохраняется в течение 24 часов.

При глубоком фенофорезе изониазида прямая доставка изониазида в легочную ткань повышает его концентрацию восьмикратно.

Высокий фармакодинамический эффект при применении канамаргена подтвержден экспериментально *in vitro* длительной бактерицидной активностью препарата в сравнении с аммаргеном соответственно 5 и 3 недели.

Создание высокой концентрации препаратов в крови, легких и бронхах сопровождается повышением эффективности лечения больных с осложненным деструктивным туберкулезом легких – прекращение бактериовыделения, включая полирезистентные популяции МБТ при всех методах направленной фармакокинетики ПТП (от 80,7 до 100%).

Высокая эффективность примененных нами методов направленной фармакокинетики ПТП объясняется механизмом лечебного действия данных методов, заключающихся в прямом попадании препаратов в большой круг кровообращения и усиления местной микроциркуляции при биофизическом воздействии, увлекающего вглубь легочной ткани и бронхов цельных моле-

кул неэлиминированных препаратов с созданием депо препарата в пораженном участке легкого.

## **ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ КРЫЛОНЕБНОГО УЗЛА ЧЕЛОВЕКА**

Горская Т.В., Цыбулькин А.Г.  
*Московский государственный  
медицинско-стоматологический университет  
Москва, Россия*

**Целью** нашего исследования является изучение строение и выявление индивидуальных различий в крылонебном узле человека.

### **Материал и методы исследования**

Исследование проведено на 20 сериях крылонебных узлов человека в возрасте до 40 лет, окрашенных геметоксилин-эозином (10 серий), по Маллори (10 серий) с последующей трехмерной реконструкцией по гистотопограммам.

### **Результаты исследования**

Применение данного метода позволило определить, что крылонебный узел представляет собой расширенное продолжение большого каменистого нерва, который является единственным корешком узла. Большая часть перикарионов клеток узла составляет довольно плотное скопление, профиль которого на гистотопограммах приближается к овалу. Узел окружен выраженной соединительнотканной капсулой, пучки коллагеновых волокон которой являются непосредственным продолжением эпиневрия большого каменистого нерва. Вместе с тем коллагеновые волокна периневрия и эндоневрия последнего проникают в узел и пролегают далее между нейронами, формируя для каждого из них соединительнотканную капсулу. По всей поверхности узла они подкрепляются пучками коллагеновых волокон, внедряющихся в узел из его капсулы.

Большой каменистый нерв, при вступлении в крыловидно-небную ямку сквозь крыловидный канал, или уже в самой ямке, содержит среди нервных волокон сначала отдельные нейроны, а затем группы нервных клеток, вливающиеся в общую массу узла. При этом он разделяется сначала на относительно крупные, затем на более мелкие пучки, а те — на группы волокон, следующие в соединительнотканых прослойках внутри узла, среди его нейронов. Из массы нейронов крылонебного узла выделяются различной величины и формы «отростки», в которых по мере удаления от узла становится все меньше и меньше клеточных тел, так что остаются только пучки нервных волокон.

Как можно заключить, анализируя трехмерные реконструкции, указанные пучки волокон протягиваются к ветвям верхнечелостного нерва: задним верхним носовым и небным нервам. К последним ветви узла следуют как в сторону большого небного канала, так и в обратном на-

правлении, отчего т.н. узловые ветви верхнечелостного нерва можно рассматривать как начальные участки небных нервов. Они не только не проникают в узел, но пролегают от узла на значительном в сравнении с размерами объекта расстоянии, отделяясь от него волокнистой соединительной и жировой тканью.

По данным трехмерной реконструкции, передняя поверхность узла по форме напоминает треугольник, а весь узел — четырехгранный пирамиду (тетраэдр), в одну из вершин которой входит парасимпатический корешок, а из трех вершин выходят упомянутые ранее ветви узла. Диаметр большого каменистого нерва при вступлении в крылонебный узел на разных препаратах составляет 9,7 - 1,45 мм, диаметр восходящей ветви крылонебного узла к небным нервам составляет 0,6 — 1,3 мм, а нисходящей — от 0,7 мм до 1,2 мм, но она может быть множественной. К задним верхним носовым нервам обычно направляется ряд более тонких ветвей узла — от 100 до 300 мкм в диаметре.

Характерной особенностью крылонебного узла является то, что его прободает сосудисто-нервный пучок, состоящий из глубокого каменистого нерва и тонких артерий, происходящих из системы верхнечелостной артерии и являющихся источниками кровоснабжения узла. Указанный сосудисто-нервный пучок может только вдаваться в клеточную массу крылонебного узла, так что последний охватывает его с трех сторон, но чаще он окружен узлом со всех сторон. В любом случае пучок отделен от капсулы узла волокнистой соединительной и жировой тканью.

Индивидуальные различия в строении крылонебного узла, выявляемые на изученных нами препаратах, состоят, прежде всего в том, что в одних случаях почти все нейроны узла собраны в единое компактное образование, от которого отходят одиночные ветви по упомянутым выше направлениям. Такое строение узла можно назвать концентрированным. Его крайняя форма наблюдается на 7 препаратах. В других случаях это компактное образование имеет значительно меньший объем, и многочисленные нейроны выселяются из него, образуя многочисленные полностью отделившиеся группы большей или меньшей величины, отчего структура узла принимает дисперсный характер, что в наиболее выраженной форме отмечено на 13 объектах.

Кроме того, на ряде препаратов (14) констатируется размещение мелких групп нейронов среди пучков нервных волокон большого каменистого нерва уже в переднем отрезке крыловидного канала, тогда как на других объектах (6) указанный нерв не содержит нейронов, проходя некоторое расстояние уже в крыловидно-небной ямке. Это обстоятельство можно рассматривать, как проявление различной степени смещения крылонебного узла вперед. Узел также может быть вытянут в большей или меньшей степени в