

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

на результаты хозяйственных работ по оценке эффективности использования питьевой воды, подвергнутой обработке методом магнитно-акустического бесконтактного воздействия по технологии «Телос-Сибирь», в комплексном лечении ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.

Результаты исследований проведенных Брянским областным лечебно-диагностическим центром (БОЛДЦ) согласно договора № 14 от 1 июня 1998 года между БОЛДЦ и финансовой компанией ANT WAY с 1.06.98г. по 1.12.98г. свидетельствуют о хорошей переносимости и отсутствии побочных и аллергических явлений у пациентов, принимавших **обработанную воду (в течение 1,5 месяцев с 2-х недельным перерывом).**

У пациентов во время и после приема обработанной воды отмечается улучшение самочувствия с преимущественным уменьшением гастроинтестинальных жалоб (по сравнению с приемом необработанной).

Прием обработанной воды : способствует улучшению обменных процессов в ткани печени (уменьшаются размеры печени по данным ультразвукового сканирования) и в почках (снижение креатинина); стимулирует гемопоэз (увеличение ретикулоцитов); повышает резистентность организма (снижение палочкоядренных лейкоцитов и повышение иммуноглобулина А).

Прием обработанной питьевой воды может проводиться на фоне лечения лекарственными средствами.

В связи с этим целесообразно рекомендовать использование **питьевой воды, обработанной методом магнитно-акустического бесконтактного воздействия по технологии «Телос-Сибирь»**, в комплексном лечении соматической патологии пациентам, подвергшимся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, в качестве общеукрепляющего средства и для повышения адаптационных возможностей организма.

Главный врач БОЛДЦ

Дата « 12 »

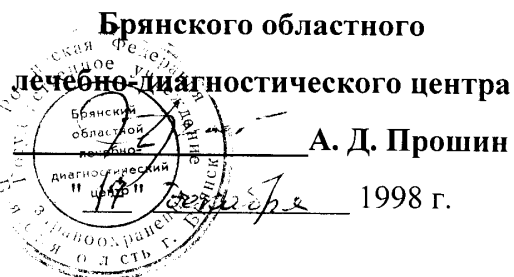


А.Д.Прошин

Брянский областной лечебно-диагностический центр

"Утверждаю"

Главный врач



Отчет

по хоздоговорной работе № 14 от 1.06.98 г.

**"Оценка эффективности использования во-
ды питьевой природной «Кавказские горные
родники», подвергнутой обработке методом
магнитно-акустического бесконтактного
воздействия по технологии «Телос-Сибирь»
в комплексном лечении ликвидаторов ава-
рии на Чернобыльской АЭС"**

Брянск-1998 г.

Список основных исполнителей

1. Прошин А.В. - главный врач БОЛДЦ
2. Дорощенко В.Н. -заместитель главного врача БОЛДЦ, к.м.н.
3. Соловов В.Д. - заведующий лечебно-реабилитационным отделением
БОЛДЦ
4. Петракова О.В.- ведущий программист БОЛДЦ
5. Лобарев С.С. - заведующий клинко-диагностической лабораторией
БОЛДЦ

Оглавление

1. ВВЕДЕНИЕ.....	4
1.1. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:.....	5
1.2. ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:.....	6
2. РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
2.1 ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ.	6
2.2 СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И ПОДХОДЫ ПРИ ИСПЫТАНИЯХ.	7
2.3 ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ.	10
3. КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ, ХРАНЕНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	12
4. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	13
4.1. МЕТОДИКА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЙ.	13
4.2. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ.....	15
4.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВСЕЙ ГРУППЕ НАБЛЮДЕНИЯ.....	16
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
5. ЛИТЕРАТУРА	22
7. ПРИЛОЖЕНИЯ	

1. Введение

В период с 1989 по 1997 гг. фирма «ТЕЛОС-СИБИРЬ» проводила работы по собственной оригинальной технологии с различными объектами и средами. Проводились работы с различными животными и с образцами клеточной ткани. Биологические объекты и питьевая вода подвергались воздействию магнитоакустических полей по технологии «ТЕЛОС-СИБИРЬ».

Как известно, чистая вода после воздействия различных физических факторов (в том числе магнитных полей) может менять свои физические и химические свойства наряду с приобретением аномальных характеристик постепенно и самопроизвольно исчезающими в течение иногда довольно продолжительного времени.

Биологические исследования, проведенные в различных научных учреждениях России, таких как Институт Биофизики Минздрава РФ, Институт Общей генетики РАН РФ, Институт Полиомиелита и клещевого энцефалита АМН РФ и других, на разных биообъектах (от клеточного материала до различных видов животных), показали выраженную и зависящую от режима воздействия биологическую активность облученной воды и продолжительную (более месяца) сохранность приобретенных свойств. На основании положительных результатов исследований по блокированию развития бактериальной флоры и повышению резистентности культур клеток и целостного организма к различным повреждающим факторам мы предполагаем возможность решения поставленной перед нами задачей.

Собственно механизм взаимодействия обработанной воды, как и теоретические воззрения специалистов на структурно-динамические процессы происходящие в воде и водных растворах при воздействии слабых физических факторов остаются на настоящий период гипотетичными и не позволяют сформулировать непротиворечивую концепцию взаимодействия особым образом структурированной воды и биологических объектов. Вместе с тем, полученные нами результаты позволяют утверждать, что посредством специальным образом структурированной воды возможно производить общую стимуляцию иммунитета, производить поисковую стимуляцию специфического иммунитета (вызывать появление в крови специфических антител).

При использовании воды в лечебных целях рекомендуется принимать по 200 мл два раза в день на голодный желудок до еды (за 20 мин.) в течение 4 - недель с 2 -х не-

дельным перерывом после половины срока с целью повышения эффективности действия за счет дробности приема. Эмпирическим путем установлено, что такой перерыв между двумя сессиями приема воды существенным образом увеличивает выраженность эффекта, вероятно за счет изменения динамики процессов адаптации - дезадаптации к действующему лечебному агенту.

Брянская область наиболее пострадавшая в результате аварии на ЧАЭС территория России. Силами областных и территориальных ЛПУ проводится работа по диагностике, профилактике и лечению радиационно-обусловленных заболеваний у населения, подвергшегося радиационному воздействию. На БОЛДЦ возложены функции по курированию этой работы на территории всей области. Сотрудники БОЛДЦ, согласно устава учреждения, принимают активное участие в научных работах, проводимых в рамках международных программ, посвященных минимизации медицинских последствий аварии на ЧАЭС (проекты: ВОЗа - "Айфека"; Фонда "Сасакава"; Федерации Красного Креста - "Чернобыльская программа" и т.д.)

Согласно договора № 14 от 1 июня 1998 года между Брянским областным лечебно-диагностическим центром (БОЛДЦ) и финансовой компанией ANT WAY с 1.06.98г. по 1.12.98г. была проведена работа " Оценка эффективности использования воды питьевой природной «Кавказские горные родники», подвергнутой обработке по технологии «Телос-Сибирь» в комплексном лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС».

Департаментом государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РФ вода питьевая «Кавказские горные родники» допущена к производству, поставке, реализации и использованию на территории Российской Федерации на территории Российской Федерации (№ 773г.06.013.П.00052Б.98 от 12.01.98г.). Госстандартом России 24.03.98г. выдан Сертификат соответствия на № 02579890.

1.1. Цель исследования:

Оценить эффективность использования воды питьевой природной «Кавказские горные родники» (обработанная вода) подвергнутой обработке методом магнитно-акустического бесконтактного воздействия по технологии «Телос-Сибирь» в комплексном лечении соматической патологии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС двойным слепым методом.

1.2. Задачи исследования:

1. Оценить эффективность использования обработанной воды в комплексном лечении соматической патологии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по субъективным данным.
2. Оценить эффективность использования обработанной воды в комплексном лечении соматической патологии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по данным параклинических исследований .
3. Определить степень выраженности и длительность проявлений побочных эффектов при приеме обработанной воды.

2. Разработка протокола исследования

2.1 Общие принципы построения протокола исследования.

Протокол исследования является основным документом, в котором отражены цели и задачи исследования, определены объемы и специфика исследования. Насколько тщательно будет проработан протокол исследования, настолько достоверными будут результаты проведенных работ. При разработке протокола исследования и проведении испытаний в основу были положены требования, изложенные в GCP [1]. Кратко остановимся на сущности понятия GCP.

В 70-х годах этого столетия на основании уже существующих национальных требований к качеству лекарственных препаратов и принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [10] сформировались и были закреплены в виде законов правила проведения испытаний. Со временем они получили название Good Clinical Practice (GCP) [6,7]. Принципы проведения испытаний также были разработаны и Всемирной Организацией Здравоохранения [9]. За эти годы международным сообществом было проведена большая и плодотворная работа по разработке унифицированных требований к правилам проведения испытаний [7]. Наконец 1 мая 1996 года международная экспертная рабочая группа закончила работу над единым документом. В письме, распространенном 20 июня от имени экспертной группы, содержится текст документа «Международные гармонизированные трехсторонние правила GCP» (ICH Harmonised Tripartite Guideline for GCP, или ICH GCP) [11] и призыв ко всем участникам процесса гармонизации придать ему силу закона в разных странах. С 1997 году он начал начать действовать в США, Европейском Союзе и Японии. В настоящее время в России прорабатывается закон о лекарственных препаратах с учетом международных

требований при проведении испытаний новых лекарственных препаратов.

Правила GCP – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся испытания, а также анализируются и сообщаются их результаты. При следовании этим правилам полученные результаты действительно отражают реальность, а пациенты не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации. Другими словами, GCP объясняет, как получать достоверные научные данные и заботиться при этом о благополучии участников медицинских исследований.

2.2 Статистические принципы и подходы при испытаниях.

Для любого испытания все основные вопросы по его проведению, а также основные характеристики предполагаемого статистического анализа должны четко определяться протоколом испытаний [2]. Ряд принципов, описанных ниже, использовались при разрешении вопросов минимизации смещения и максимизации точности результатов исследования. Используемый в этой работе термин ” **смещение**” обозначает систематическую тенденцию всех показателей, связанных с разработкой, проведением, анализом и интерпретацией результатов испытаний, отклоняться от своей истинной величины при оценке эффекта лечения. Наличие смещения может серьезно повлиять на способность делать правильные выводы из испытаний.

Источники смещения возникают в течение проведения и анализа испытания, например, нарушения протокола и исключение субъектов из анализа. Поскольку смещение может произойти незаметно и эффект его неизмерим прямым путем, важно оценивать ошибкоустойчивость результатов и основных выводов испытания. **Под ошибкоустойчивостью** понимают отношение к чувствительности общих выводов на различные ограничения данных, предположений, и аналитических методов в анализе данных. Ошибкоустойчивость подразумевает, что эффект действия препарата и основные выводы по результатам испытания не подвержены в значительной степени искажению. Поскольку преобладающие методы в разработке и анализе испытаний базируются на частотных статистических методах, в этой работе используются частотные методы, когда речь идет о проверке гипотезы и/или интервалах доверия.

Как известно, главной целью процесса разработки нового препарата является выяснение того, каковы диапазоны дозы и схемы его применения, при котором препарат показал бы себя одновременно эффективным и безопасным и приемлема ли связь

риск-польза. Также должны быть определены конкретные субъекты, для которых предназначен этот препарат, и специфические указания для его использования.

Для достижения этой цели обычно требуется упорядоченная программа испытаний. Испытания подразделяются на исследовательские и подтверждающие испытания. Так как препарат уже прошел исследовательские испытания, более подробно остановимся на требованиях, предъявляемых к подтверждающим испытаниям.

Под **подтверждающим испытанием** понимается контрольное испытание, в котором оцениваются ранее высказанные гипотезы. Как правило, подтверждающие испытания необходимы, чтобы обеспечить гарантированное подтверждение эффективности или безопасности препарата. Подтверждающие испытания призваны обеспечивать гарантированное подтверждение заявленных ранее действий и, следовательно, строгое соблюдение протоколов и стандартов. Неизбежные изменения должны объясняться и подтверждаться, а их действия проверяться. Каждое испытание должно обращаться только к ограниченному количеству вопросов.

Подтверждение заявленных ранее действий препарата требует, чтобы результаты подтверждающих испытаний продемонстрировали, что исследуемый испытываемый продукт имеет преимущества. Подтверждающие испытания должны быть достаточными, чтобы четко и окончательно ответить на каждый ключевой вопрос, относящийся к эффективности или безопасности заявленного препарата.

На ранних фазах разработки медицинских препаратов на выбор субъектов для испытания может сильно повлиять желание максимизировать возможность наблюдения специфических интересующих эффектов и, следовательно, они могут быть направлены на исследования действия препарата на узкую подгруппу населения (пациентов). Однако когда проводятся подтверждающие испытания, субъекты испытаний должны более тесно отражать основное население. Следовательно, на этих испытаниях полезно (насколько это возможно) ослабить критерии включения и исключения в пределах основного населения, поддерживая при этом достаточную однородность, чтобы можно было произвести более точную оценку эффектов лечения. Ни от какого индивидуального испытания не ожидается полного представительства будущих пользователей из-за возможного влияния географического положения, времени проведения, медицинских методов конкретных исследователей и клиник, и так далее. Тем не менее, влияние таких факторов должно быть по возможности уменьшено.

Первичная переменная (целевая функция) должна быть переменной, способной обеспечить клинически актуальное и убедительное подтверждение, непосредственно

связанное с основной целью испытания. Как правило, должна быть только одна **целевая функция**. Обычно это переменная **эффективности**, поскольку основная цель большинства подтверждающих испытаний - обеспечить хорошее научное подтверждение относительно эффективности заявленного препарата. Безопасность/ переносимость препарата также может быть целевой функцией, но в любом случае всегда будет важным аспектом. Вторичные переменные - это оценки, связанные с основной целью или оценки эффектов, отвечающие вторичным целям. Количество вторичных переменных должно быть ограничено и они должны относиться к ограниченному числу вопросов, на которые должно ответить испытание.

Одним из основных способов, позволяющим уменьшить ошибки испытаний является использования слепого метод и случайная выборка, и они должны быть характеристиками большинства контролируемых испытаний. Большинство таких испытаний используют **двойной слепой подход**, при котором препарат расфасован в номерные капсулы, указана схема приема препарата и никто из участников испытания (врач и пациент) не знает, принимает ли пациент препарат или плацебо.

В каждом испытании принимает участие большое число сторон: пациент, исследователь, вспомогательный персонал, статистики, группа обработки и анализа данных. Любой из участников, невольно или преднамеренно, может исказить данные и повлиять тем самым на результаты исследования. Например, пациент, знающий, что он получает активный препарат, может более настойчиво искать у себя признаки улучшения и давать "позитивную" интерпретацию настоящим или мнимым изменениям в своем состоянии. Или врач-исследователь, заведомо убежденный в преимуществах одного из сравниваемых видов лечения, может субъективно трактовать те или иные наблюдения. Поэтому в сравнительных исследованиях как можно меньше участвующих сторон должны знать, какое лечение получает каждый конкретный пациент. Тем самым значительно снижается возможность преднамеренных искажений, а непреднамеренные искажения распределяются между группами примерно в равной пропорции и нивелируют друг друга.

Если в сравнительном испытании несколько групп получают различное лечение, задача организаторов исследования правильно распределить пациентов между ними. Группы должны быть эквивалентны по продолжительности и тяжести заболевания, полу, возрасту, сопутствующим состояниям и терапии и т.д. – тогда испытание будет сбалансированным. В противном случае сравниваемые между собой виды терапии бу-

дуг применяться в различных по составу группах, т.е. как бы у разных популяций пациентов. Это не позволит сравнить эффекты разных методов лечения и сделать правильные выводы. Процесс распределения пациентов между группами, использующий элементы случайности, позволяющий добиться эквивалентности групп между собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных, называется **рандомизацией**.

Существует множество методов "случайного" распределения препаратов между пациентами – подбрасывание монеты (орел/решка), вытаскивание карты из колоды (красная/черная масть), по датам рождения (четная/нечетная) и т.д. Ни один из этих методов не дает адекватного формирования исследуемых групп. В настоящее время единственным признанным методом рандомизации является использование компьютерных кодов. Специальная компьютерная программа на основании случайных чисел генерирует последовательность распределения пациентов по группам. В настоящей работе распределения пациентов по группам проводилось с помощью программы EXCEL.

2.3 Клиническая характеристика обследованных и протокол исследования.

Описанные выше принципы легли в основу разработки протокола и программы исследования. Согласно договора № 14 от 1 июня 1998 года между Брянским областным лечебно-диагностическим центром и финансовой компанией ANT WAY подлежало наблюдению и обследованию 80 ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и лиц приравненных к ним, получавших с лечебной целью питьевую природную воду «Кавказские горные родники», в том числе 50 принимали воду обработанную по технологии «Телос - Сибирь». Объем выборки для проведения исследования был предложен Заказчиком. По условиям договора исследование проводилось двойным слепым методом, коды находились у «Заказчика» и были внесены в бумажные носители и компьютерную базу данных 24 ноября 1998 года.

У 90% ликвидаторов аварии на ЧАЭС встречается более 3-4 хронических заболеваний. Поэтому выбрать пациентов с одним заболеванием и провести анализ эффективности использования данного метода в лечении той или иной соматической патологии в данной ситуации не представляется возможным

Сотрудниками Брянского областного лечебно-диагностического центра, совместно с представителями Совета директоров фирмы «Телос-Сибирь» и финансовой компании ANT WAY 25 июня 1998 года утвержден Протокол « Клинико-

параclinical evaluation of the effectiveness of using natural drinking water «Caucasian mountain springs», subjected to processing by technology «Tolos-Siber» in complex treatment of liquidators on the ChAES at the base of the BOLDZ» by which the effectiveness of the preparation (Appendix 1). The protocol of the examination was developed in accordance with internationally accepted requirements and consists of 12 major blocks:

- A. Main identifying data of the patient.
- B. Data on therapy during observation.
- C. Data of clinical examination before and after water intake.
- D. Data of clinical examination before and after water intake.
- E. Hematological analysis of blood.
- F. Biochemical analysis of blood.
- G. Ultrasonic examination of the liver.
- H. Immune status.

The examination included the following:

- collection of medical history,
- patient's complaints every week of water intake according to the approved protocol,
- weight measurement before and after water intake,
- measurement of pulse, systolic and diastolic blood pressure every week of water intake.
- general blood analysis (hematocrit, number of leukocytes, hemoglobin, erythrocytes, thrombocytes, segmental neutrophils, rod-shaped neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils, immature forms of leukocytes, reticulocytes, СОЗ) before intake, after 2 weeks and after 1.5 months from the start of water intake.
- biochemical blood analysis before and after water intake. Studied the following indicators: urea (norm limits 9-35 mg/dl), creatinine (40-130 μmol/l), cholesterol (150-250 mg/dl), total bilirubin (3.4- 21.0 μmol/l), ALT (10-60 ME/l), AST (10-42 ME/l), GGT (7-64 ME/l), glucose (3.3 -5.5 mmol/l), alkaline phosphatase (42-117 ME/l).
- ultrasonic examination of the liver and gallbladder on the apparatus «Тошиба240» with the use of a transducer (5 MHz) before and after water intake.

- изучение иммунного статуса до и после приемы воды. Изучались следующие показатели : Т- лимфоциты (границы нормы - 55-85%), В-лимфоциты (2-40%), Т-хелперы (56-80%), Т-супрессоры (10-43%), Ig А (0,9- 2,5 мг/мл) , Ig М (0,6-2,8 мг/мл), Ig G (8-18 мг/мл), IgE (0-100 МЕ/мл), ЦИК (20-130 ед.опт. пл.).

- дополнительные методы (лабораторные, инструментальные и радиологические) на базе БОЛДЦ.

Вся информация переносилась из амбулаторных карт в утвержденные формализованные протоколы исследования. Все протоколы заверяли своей подписью лечащий врач и врач-эксперт. После этого информация переносилась в компьютерную базу данных для хранения и статистической обработки.

3. Компьютерная программа для введения, хранения и статистической обработки результатов исследования.

Программа ввода и хранения данных разработана в соответствии с утвержденным Заказчиком протоколом обследования. Программа разработана на основе СУБД (система управления базами данных) ACCESS фирмы Microsoft. Выбор этого программного продукта для разработки базы данных (БД) результатов исследования объясняется тем, что в последние годы среди многочисленных программ, созданных для разработки БД, СУБД ACCESS фирмы Microsoft занимает лидирующее место благодаря своим огромным возможностям и простоте использования. Пакет ACCESS является составной частью интегрированного пакета Microsoft Office Professiona. Для статистической обработки данных результатов исследования использовался пакет «SAS».

Разработанная программа ввода и хранения данных отвечает следующим основным требованиям:

- удобный для пользователя интерфейс;
- защита данных от несанкционированного доступа;
- возможность контроля вводимых данных;
- возможность поиска любого введенного лица или (по каким либо объединяющим признакам) группы лиц;
- возможность отбора введенных в БД данных обследования для последующего их статистического анализа.

4. Статистический анализ результатов исследования.

4.1. Методика статистической обработки результатов испытаний.

Производилась оценка результатов воздействия препарата на группу испытуемых по сравнению с состоянием контрольной группы, принимавшей плацебо. Оценку в таких случаях принято проводить путем сравнения одинаковых статистических показателей, вычисленных для испытуемой и контрольной групп, т. е. имеет место задача анализа одинаковых случайных величин, определенных для двух популяций W_1 и W_2 . Эти две популяции можно рассматривать как подпопуляции или слои из более широкой популяции W . В этом случае популяция W расслаивается на W_1 и W_2 с помощью случайной величины X .

Пусть μ_i и σ_i^2 – среднее и дисперсия X на W_i , $i=1,2$. (Заметим, что в этом случае ковариация и корреляция не имеют смысла). Из популяции W_1 производится случайная выборка объема n_1 и у каждого индивидуума выборки наблюдается величина X . Результаты наблюдений для выборок из W_1 и W_2 обозначим соответственно x_{ij} ($j=1,2, \dots, n_i$).

Если закон распределения случайной величины близок к нормальному, то среднее значение (математическое ожидание), медиана и мода должны незначительно отличаться или быть равными друг другу, а показатель асимметрии должен стремиться к нулю [3].

Нормальное распределение играет особую роль в теории вероятностей и математической статистике. Как показывает практика, самые разнообразные статистические данные с хорошей степенью точности можно считать выборками из нормального распределения. Можно предполагать нормальное распределение у случайной величины, если на ее отклонение от некоторого заданного значения влияет множество различных факторов, причем влияние каждого из них вносит малый вклад в это отклонение, а их действия независимы или почти независимы.

Кроме того, в силу центральной предельной теоремы и ее разновидностей, распределение целого ряда широко распространенных в статистике функций от случайных величин (статистик, оценок) хорошо аппроксимируется нормальным распределением.

Вообще, если x_{11}, \dots, x_{1n_1} и x_{21}, \dots, x_{2n_2} суть случайные выборки из популяции соответственно с распределениями $N(\mu_1, \sigma_1^2)$ и $N(\mu_2, \sigma_2^2)$, причем $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$, то

нулевую гипотезу $H_0: \mu_1 - \mu_2 = \delta$, где δ - константа, можно проверить с помощью двухвыборочного t-критерия [4]. Статистикой критерия является

$$t_0 = ((x_1 - x_2) - \delta) / (s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}), \quad (4.1)$$

где x_1, x_2 – оценки математического ожидания для выборок;

$$s_p^2 = \{ (n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2 \} / (n_1 + n_2 - 2) \quad (4.2)$$

- объединенная выборочная дисперсия, представляющая собой несмещенную оценку общей дисперсии σ^2 .

Если гипотеза H_0 верна, то t_0 имеет t-распределение Стьюдента с $v = n_1 + n_2 - 2$ степенями свободы. P-значение зависит от альтернативной гипотезы и приводится в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Нулевая гипотеза	Альтернативная гипотеза	P-значение
$H_0: \mu_1 - \mu_2 = \delta$	$H_1: \mu_1 - \mu_2 > \delta$	$P = \Pr(t(v) > t_0)$
	$H_1: \mu_1 - \mu_2 < \delta$	$P = \Pr(t(v) < t_0)$
	$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq \delta$	$P = 2 \Pr(t(v) > t_0)$

Во всех случаях мы отвергаем H_0 , если $P < \alpha$.

Здесь $100(1 - \alpha)\%$ -ным доверительным интервалом для разности $\mu_1 - \mu_2$ между средними является

$$(x_1 - x_2) \pm t_{1-(\alpha/2)}(n_1 + n_2 - 2) s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}, \quad (4.3)$$

где $t_{1-(\alpha/2)}(n_1 + n_2 - 2)$ есть $100(1 - \alpha/2)\%$ -я процентиль t – распределения Стьюдента с $n_1 + n_2 - 2$ степенями свободы.

В том случае, если необходимо сравнивать показатели для одной и той же группы пациентов до и после приема лекарства или плацебо, требуется использование парного t-критерия.

В этой ситуации у нас есть две случайные величины X_1 и X_2 , определенные на одной и той же популяции W . Пусть μ_i и σ_i^2 – среднее и дисперсия X_i , а $\sigma_{ij} = \sigma_{ji}$ ковариация между X_i и X_j ($i, j = 1, 2$).

Если X_1 и X_2 – сравнимые измерения для одной группы индивидуумов, то гипотеза $H_0: \mu_1 - \mu_2 = \delta$ может быть проверена с помощью парного t-критерия, называемого также t-критерием для связанных выборок [4]. Статистикой критерия служит

$$t_0 = ((x_1 - x_2) - \delta) \frac{\sqrt{n}}{s_d}, \quad (4.4)$$

где $s_d^2 = s_1^2 + s_2^2 - 2s_{12}$ – оценка дисперсии, s_{12} – оценка ковариации.

При выполнении гипотезы H_0 статистика t_0 имеет t-распределение Стьюдента с $v = n - 1$ степенями свободы.

Исходя из вышеизложенного, статистический анализ данных предлагается выполнять в следующем порядке:

- 1) для каждой из выборок случайных данных выполнять процедуру вычислений описательной статистики с целью оценки закона распределения;
- 2) в случае небольшого отличия закона распределения от нормального производить проверку нулевой гипотезы с помощью парного t-теста с последующей оценкой стандартной ошибки средних значений выборок;
- 3) в случае значительного отличия закона распределения от нормального применить для проверки гипотезы однородности непараметрические критерии.

4.2. Порядок проведения статистической обработки данных.

В соответствие с протоколом проведения испытаний, все показатели, полученные в процессе исследований, были закодированы, после чего их значения вводились в базу данных.

С помощью пакета SAS была проведена проверка законов распределения.

Как показывают данные, законы распределения большинства показателей можно приблизительно считать нормальными (незначительные отличия среднего значения и медианы, коэффициенты асимметрии близки к нулю). Фильтрация данных по отсеиванию грубых выбросов (правило 3 σ) показала незначительное присутствие в исходной базе записей с такой информацией (менее 5%), поэтому дальнейшему анализу подвер-

гались все записи, полученные при исследованиях, кроме двух пациентов грубо нарушавших режим (алкогольная интоксикация).

На заключительном этапе обработка данных выполнялась процедурой t-тест, пакета статистического анализа SAS. Результаты обработки по каждому показателю приведены в приложении 2. Для всех показателей проверялась нулевая гипотеза H_0 при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

При этом для сравнения групп препарат -плацебо использовались нормированные показатели, т.е. разность значений показателей до и после проведения исследований. Для непараметрических данных использовались критерии Хи- квадрат и Fisher's

4.3. Результаты исследований по всей группе наблюдения.

В данном разделе обобщаются данные, полученные в рамках договора № 14 от 6 июня 1998 года между БОЛДЦ и финансовой компанией ANT WAY об эффективности использования в комплексном лечении соматической патологии у ликвидаторов питьевой воды «Кавказские горные родники», подвергнутой обработке методом магнитно-акустического бесконтактного воздействия.

80 пациентов вошли в исследование из них 50 - принимали обработанную питьевую воду и 30 " плацебо ". Спустя 2 недели после приема воды полностью прошли обследование 79 пациентов, в том числе 49 пациентов принимавших обработанную питьевую воду и 30 « плацебо». Один пациент погиб в автомобильной катастрофе.

Спустя 1,5 месяца после приема воды прошли обследование 76 пациентов, в том числе 47 пациентов принимавших обработанную питьевую воду и 29 принимавших «плацебо» . Однако при статистической обработке данных из группы пациентов принимавших обработанную питьевую воду исключены как нарушавшие питьевой режим 2 пациента .

1. АНАЛИЗ СУБЪЕКТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

По результатам исследований проводился анализ жалоб на общесоматическое состояние пациентов каждую неделю, что позволило оценить субъективные ощущения пациента во время приема воды.

Анализ полученных данных представлен в виде графического материала (**Приложение 2**). Для удобства обработки материала был выбран метод оценки результатов по наличию и отсутствию положительной динамики в состоянии здоровья пациентов по средним значениям признаков. Сильную степень выраженности признака оценивали цифрой 3, среднюю степень выраженности - 2, слабую степень выраженности - 1 и отсутствие признака - 0.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении субъективного состояния пациентов принимавших обработанную воду по сравнению с пациентами принимавшими необработанную. Так у 69% пациентов принимавших обработанную воду уменьшились по окончании курса лечения показатели общей слабости и утомляемости по сравнению с 43% у пациентов принимавших не обработанную воду. Улучшился аппетит у 40,8% по сравнению с 13,3%, уменьшилась изжога 53% и 23%, уменьшилась тошнота у 53% и 30%, нормализовался стул у 53% и 23%, уменьшилась боль в эпигастральной области у 69% и 20% , уменьшилось потоотделение у 69% и 36%.

Приведенные данные свидетельствуют значительном улучшении субъективных показателей у пациентов, принимавших обработанную воду, характерных для гастроинтестинальной патологии.

2. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Показатели систолического и диастолического давления, пульса и веса до и после приема обработанной и необработанной воды представлены в (**Приложение 2**). Анализ полученных результатов свидетельствуют об отсутствии достоверных различий этих показателей в данных группах .

3. ДАННЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

3.1. Данные по всей группе пациентов вошедших в исследование (с сопутствующим лечением соматической патологии и без)

3.1.1. Спустя 2 недели после приема воды

Анализ данных общего анализа крови позволяет сделать вывод о том, что у пациентов принимавших обработанную и необработанную воду через 2 недели достоверных изменений в общих анализах крови не выявлено.

3.1.2. Через 1,5 месяца после приема воды

Через 1,5 месяца в группе пациентов принимавших обработанную воду отмечено достоверное снижение количества тромбоцитов на $26,3 + 11,1 \times 10^9$ в 1 л ($p < 0,05$) и палочкоядерных лейкоцитов на $0,14 + 0,05 \times 10^9$ в 1 л ($p < 0,01$).

У пациентов принимавших не обработанную воду через 1,5 месяца достоверных различий не выявлено.

Сравнивая разницы значений у пациентов принимавших обработанную и необработанную воду отмечено только достоверное снижение ($p < 0,05$) палочкоядерных лейкоцитов у пациентов принимавших обработанную воду по сравнению с пациентами принимавшими необработанную воду.

3.2. Данные по группе пациентов вошедших в исследование без сопутствующего лечения

3.2.1. Спустя 2 недели после приема воды

Достоверных изменений в анализах крови как у пациентов принимавших обработанную так и необработанную воду не выявлено.

3.2.2. Через 1,5 месяца после приема воды

А у пациентов принимавших обработанную воду спустя 1,5 месяца отмечается достоверное снижение тромбоцитов на $29,5 + 12,3 \times 10^9$ в 1 л ($p < 0,05$) и палочкоядерных лейкоцитов на $0,18 + 0,06 \times 10^9$ в 1 л ($p < 0,01$) и увеличение ретикулоцитов на $0,13 + 0,04 \%$ ($p < 0,01$).

В группе пациентов принимавших необработанную воду достоверных изменений в общем анализе крови не выявлено.

Сравнивая различия по этим группам можно говорить о том, что у пациентов принимавших обработанную воды через 1,5 месяца достоверно снижается количество палочкоядерных лейкоцитов ($p < 0,05$) и увеличивается количество ретикулоцитов ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов принимавших необработанную воду.

4. ДАННЫЕ БИОХИМИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

4.1. Данные по всей группе пациентов вошедших в исследование (с сопутствующим лечением соматической патологии и без)

4.1.1. Спустя 2 недели после приема воды

Достоверных изменений не выявлено как у пациентов принимавших обработанную воду так и необработанную.

4.1.2. Через 1,5 месяца после приема воды

У пациентов принимавших обработанную воду отмечено достоверное снижение АЛТ на $5,4 + 2,1$ у.е. ($p < 0,02$) и увеличение глюкозы на $0,36 + 0,13$ ммоль/л ($p < 0,01$).

У пациентов принимавших необработанную воду отмечено достоверное увеличение креатинина на $9,5 + 4,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), снижение АЛТ на $12,4 + 2,4$ у.е. и АСТ на $9,4 + 3,0$ у.е. ($p < 0,0001$).

Сравнение полученных данных по группе пациентов принимавших обработанную и необработанную воду получено достоверное ($p < 0,05$) снижение АЛТ и АСТ в группе пациентов принимавших необработанную воду.

4.2. Данные по группе пациентов вошедших в исследование без сопутствующего лечения

4.2.1. Спустя 2 недели после приема воды

Достоверных различий в группе принимавшей обработанную и необработанную воду не выявлено

4.2.2. Через 1,5 месяца после приема воды

У пациентов принимавших обработанную воду отмечено только снижение АЛТ на $5,9 + 2,4$ у.е. ($p < 0,05$)

У пациентов принимавших необработанную воду отмечено повышение креатинина на $15,2 + 4,2$ ммоль/л ($p < 0,01$) и снижение АЛТ на $12,3 + 3,1$ у.е. ($p < 0,01$)

Сравнение между группами пациентов принимавших обработанную и необработанную воду выявлено достоверное повышение ($p < 0,05$) креатинина у пациентов принимавших необработанную воду.

5. ДАННЫЕ по УЗИ ПЕЧЕНИ

5.1. Данные по всей группе пациентов вошедших в исследование (с сопутствующим лечением соматической патологии и без) через 1,5 месяца после приема воды

У пациентов принимавших обработанную воду, по данным УЗИ печени, отмечено достоверное уменьшение ($p < 0,02$) высоты правой доли печени на $3,1 + 1,3$ мм и

высоты левой доли на $3,1+1,2$ мм ($p < 0,01$). В группе пациентов принимавших необработанную воду отмечено достоверное увеличение ($p < 0,001$) высоты правой доли печени на $6,2 + 1,7$ мм .

Оценивая данные УЗИ печени в группах пациентов принимавших воду можно сделать вывод о том, что при приеме обработанной воды у пациентов отмечается достоверное снижение высоты как правой ($p < 0,0001$) так и левой ($p < 0,02$) долей печени по сравнению с пациентами принимавшими необработанную воду.

5.2. Данные по группе пациентов вошедших в исследование без сопутствующего лечения через 1,5 месяца после приема воды.

У пациентов принимавших обработанную воду , по данным УЗИ печени, отмечено достоверное уменьшение ($p < 0,01$) высоты левой доли печени на $3,9+ 1,3$ мм. В группе пациентов принимавших необработанную воду отмечено достоверное увеличение ($p < 0,02$) высоты правой доли печени на $5,8 + 2,2$ мм .

Оценивая данные УЗИ печени в группах пациентов принимавших воду можно сделать вывод о том, что при приеме обработанной воды у пациентов отмечается достоверное снижение высоты как правой ($p < 0,01$) так и левой ($p < 0,01$) долей печени по сравнению с пациентами принимавшими необработанную воду.

5. ДАННЫЕ ПО ИММУННОМУ СТАТУСУ

5.1. Данные по всей группе пациентов вошедших в исследование (с сопутствующим лечением соматической патологии и без) через 1,5 месяца после приема воды

У пациентов принимавших обработанную воду отмечено достоверное увеличение ($p < 0,05$) Т -супрессоров на $0,049 + 0,023 \times 10^9$ в 1 л и снижение иммуноглобулина Е на $75,2+ 28,3$ МЕ /мл ($p < 0,02$)

У пациентов принимавших необработанную воду отмечается снижение иммуноглобулина А на $1.15 + 0,26$ мг/мл ($p < 0,0001$) и иммуноглобулина Е на $78,4 + 36,1$ мг/мл ($p < 0,05$)

Сравнивая данные иммунного статуса отмечено достоверной увеличение иммуноглобулина А ($p < 0,0001$) у пациентов принимавших обработанную воду по сравнению с пациентами принимавшими не обработанную.

5.2. Данные по группе пациентов вошедших в исследование без сопутствующего лечения соматической патологии через 1,5 месяца после приема воды.

У пациентов принимавших обработанную воду отмечено снижение иммуноглобулина на $85,9 + 33,3$ МЕ/мл ($p < 0,02$) и ЦИК на $11,0 + 5,2$ у.е. ($p < 0,05$).

У пациентов принимавших необработанную воду отмечено увеличение Т-хелперов на $0,14 + 0,07 \times 10^9$ в 1 л. ($p < 0,05$), Т-супрессоров на $0,11 + 0,04 \times 10^9$ в 1 л. ($p < 0,05$) и снижение иммуноглобулинов А на $1,02 + 0,4$ мг/мл ($p < 0,02$) и Е на $116,8 + 50,1$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Сравнение между группами показало, что у пациентов принимавших обработанную воду отмечается достоверной повышение ($p < 0,01$) иммуноглобулина А по сравнению с пациентами принимавшими необработанную воду.

4.3.1. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о хорошей переносимости и отсутствии побочных и аллергических явлений у пациентов, принимавших **питьевую воду, подвергнутую обработке методом магнитно-акустического бесконтактного воздействия по технологии «Телос-Сибирь» (в течение 1,5 месяцев с 2-х недельным перерывом).**

У пациентов во время и после приема обработанной воды отмечается улучшение самочувствия с преимущественным уменьшением гастроинтестинальных жалоб.

Прием обработанной воды : способствует улучшению обменных процессов в ткани печени (уменьшаются размеры печени по данным ультразвукового сканирования) и в почках (снижение креатинина) ; стимулирует гемопоэз (увеличение ретикулоцитов); повышает резистентность организма (снижение палочкоядерных лейкоцитов и повышение иммуноглобулина А).

Прием обработанной питьевой воды может проводиться на фоне лечения лекарственными средствами.

В связи с этим целесообразно рекомендовать использование **питьевой воды, подвергнутой обработке методом магнитно-акустического бесконтактного воздействия по технологии «Телос-Сибирь»**, в комплексном лечении соматической патологии пациентам, подвергшимся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, в качестве общеукрепляющего средства и для повышения адаптационных возможностей организма.

5. Литература

1. О.Г.Мелихов, Д.Н.Прудников. История и основные положения правил проведения испытаний (Good Clinical Practice)Московское представительство «Merck Sharp & Dohme», Научно-исследовательская организация «ИннФарм».
2. О.Г.Мелихов. Фазы и виды исследований. Московское представительство «Merck Sharp & Dohme».
3. Справочник по математике (для научных работников и инженеров). Г. Корн, Т. Корн. – М.: Наука, 1974. – 832 с.
4. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
5. Тюрин Ю. Н., Макаров А. А. Анализ данных на компьютере. – М.: Финансы и статистика, 1995. – 384 с.
6. Allen M.E. Good Clinical Practice in Europe: Investigator's Handbook. Romford: ROSTRUM Publications, 1991, ISBN 1-873292-01-5.
7. Allen M.E., Vandenburg M.J. Good Clinical Practice: rules, regulations and their impact on the investigator. Br. J. Clin. Pharmacol. 1991, 32, 463–465.
8. Comission of the European Communities. Committee on Proprietary Medicinal Products: Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community. Brussels, European Comission, 1990, III/3976/89.
- 9.Division of Drug Management and Policies, World Health Organization. WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Draft 08.09.1992.
10. World Medical Association. Declaration of Helsinki as amended in Hong Kong. 1989.
11. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Published by Brookwood Medical Publications in Good Clinical Practice Journal, 1996, 3 (4).