

№ 4 (175) 2014 Выпуск 25

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:

НИУ «БелГУ».
Издательский дом «Белгород»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.Н. Полухин,
ректор НИУ «БелГУ», доктор
политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,
проректор по научной инновационной
деятельности НИУ «БелГУ»,
доктор технических наук,
профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессоркафедры мировой экономики
НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ»,
кандидат исторических наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

Главный редактор серии

В.Ф. Куликовский,
доктор медицинских наук, профессор,
директор медицинского института
(НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора

О.А. Ефремова,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь

Л.А. Камышикова,
кандидат медицинских наук,
старший преподаватель НИУ «БелГУ»
(НИУ «БелГУ»)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета Медицина Фармация

Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Эпидемиологические аспекты хронических гепатитов у ВИЧ-инфицированных женщин во время их беременности. **К.В. Ладыгин, А.В. Болдырев, О.А. Стативко, И.В. Авдеева 5**

Современные взгляды на проблему хронического полипозного риносинусита.

Л.В. Пажинский, А.Л. Пажинский, В.П. Иванов 11
Эплеренон в лечении хронической болезни почек при сопутствующей артериальной гипертензии. **О.А. Ефремова, И.В. Авдеева, К.В. Ладыгин, О.А. Стативко 14**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Патоморфологические особенности воспаления слизистых оболочек пищевода и желудка у пациентов с бронхиальной астмой. **Л.М. Михалева, Т.Г. Бархина, В.Е. Голованова, Н.Н. Щеголева, Н.А. Грачева 20**

Диагностическая роль ферритина при скрытом деструктивном холецистите.

В.А. Зурнаджянц, М.А. Сердюков, Э.А. Кчибеков, В.А. Бондарев, А.В. Зурнаджянц 29

Ферропротеины в диагностике воспалительного процесса в ране при грыжах передней брюшной стенки. **В.А. Зурнаджянц, В.А. Бондарев, Э.А. Кчибеков, А.В. Зурнаджянц 32**

Взаимосвязь ремоделирования сосудов и маркеров иммунного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью на фоне абдоминального ожирения. **А.А. Андреева, В.В. Школьник, Н.В. Ярмыш 35**

Комплексная оценка состояния каликреин-кининовой системы и вазодилатации у больных с ишемической болезнью сердца под влиянием терапии ингибиторами АПФ.

С.А. Лазарева, О.И. Шушлягин, О.А. Ефремова, Д.В. Ольховский, Н.Г. Рындина, Д.С. Артемов 40

Состояние некоторых звеньев альтернативных путей синтеза ангиотензина II и комплексная оценка состояний системы протеолиза у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью. **С.А. Лазарева, Н.В. Шумова, О.А. Ефремова, М.И. Кожин, О.И. Шушлягин, А.Ю. Тутова 46**

Investigation of plasma apelin level in patients with essential hypertension corresponding to the type of obesity. **A.V. Demydenko 52**

Hypertriglyceridemic waist phenotype: a marker of cardiometabolic risk in patients with arterial hypertension. **T.V. Ashcheulova, O.N. Kovalyova, M.A. Syed 58**

Маркеры субклинического воспаления при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца. **А.В. Донцов 62**

Оценка влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на цитокиновый статус больных псориазом. **Е.В. Донцова 65**

Влияние препаратов, корригирующих уровень мелатонина, на уровень пероксидации липидов, активность аминотрансфераз и каталазы в крови больных хроническим алкогольным гепатитом. **С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.О. Столярова 69**

Психообразование в системе коррекции расстройств адаптации у женщин, родивших недоношенного ребенка. **Н.И. Завгородняя 74**

Некоторые патогенетические особенности течения пубертата у девочек-подростков с воспалением гениталий на фоне экстрагенитальной патологии. **И.А. Турчина, Г.М. Тысячка 79**

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных, работающих в сфере действия ионизирующей радиации, при ИБС на фоне аутоиммунного тиреоидита. **В.С. Кулинич 83**

Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит. **Е.В. Давиденко 89**

Клинический опыт применения инозина пранобекса для профилактики и лечения ОРЗ у часто болеющих детей. **Т.А. Крючкова, Т.А. Романова, С.В. Толмачева**

А.А. Ильинская, Е.В. Маслова, О.С. Демкив 92

Диагностическая и прогностическая значимость исследования α_2 -глобулинов при обострении хронической обструктивной болезни легких и атропической бронхиальной астмы.

Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Ю.И. Журавлев 97

Адаптация новорожденных и их развитие в первый год жизни в зависимости от массы тела при рождении. **А.Б. Хурсева 102**

Сывороточные биомаркеры в диагностике фиброгенеза печени у подростков с ожирением.

Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, Е.В. Бузницкая 106

Влияние триметазидина на активность митохондрий пациентов со стабильной стенокардией напряжения. **О.В. Ромащенко 111**

Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и повреждений. **Н.И. Березка, В.А. Литовченко**

Е.В. Горячий, Д.В. Лашин, Ю.В. Морозова 116

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Интеллектуализация управления процессами диагностики и лечения хронического аднексита на основе сетей Петри. **Е.Н. Корovin, К.А. Юрьева, В.Н. Гадалов, В.С. Тутов 120**

Члены редколлегии

А.А. Должиков,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ю.И. Журавлев,
кандидат медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков,
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.В. Олейник,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.В. Цымбалистов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурносков,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.Л. Ярош,
кандидат медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет *О.В. Чернышева*,
Н.А. Гапоненко
E-mail: efremova.bgu@gmail.com

Подписано в печать 20.03.2014
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 15,58
Тираж 1000 экз.
Заказ 90

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательском доме «Белгород»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Разработка методов диагностики и лечения хронического сальпингоофорита на основе нейросетевой модели и адаптивного алгоритма. *Е.Н. Коровин, К.А. Юрьева, В.И. Серебровский, С.В. Дегтярев* 124

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Экспрессия энкефалина в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса при экспериментальном диабете у крыс. *А.В. Абрамов, М.Н. Карнаух* 130

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Исследование профессиональных возможностей подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей. *Е.М. Старобина, Е.О. Гордиевская, Н.Л. Климон, И.Е. Кузьмина* 136

Медико-социальные аспекты оказания ортопедо-травматологической помощи пациентам с полиморбидными состояниями. *Ю.И. Журавлев, С.А. Шерemet, В.Н. Тхорикова* 142

Сравнительный анализ патентного законодательства Украины, Российской Федерации, Европы и США в сфере фармации. *Е.В. Литвинова, О.В. Посыпкина* 150
Повторная инвалидность вследствие болезней органов пищеварения в Белгородской области (основные показатели за 2000-2012 годы). *Т.В. Дмитриева, В.Н. Дмитриев* 158
Организация внутреннего аудита в системе контроля качества медицинской помощи. *Б.П. Криштопа, В.В. Горачук* 163

Очевидные перспективы организации производства препаратов крови в Российской Федерации. *С. В. Тхай, В.М. Русанов, А.Ю. Петров* 169

ГЕНЕТИКА

Современные представления об этиопатогенезе хронического гломерулонефрита и роль генетических факторов в его формировании. *О.Н. Новакова, Е.В. Некипелова, Ф.И. Собянин, М.И. Чурносков, Н.И. Жернакова* 172
Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. *Н.А. Демакова, О.В. Алтухова, С.П. Пахомов, В.С. Орлова* 177

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Тестирование влияния различных доз терапевтического препарата «Биофрад» на основные показатели пищеварения поросят и особенности патогенетического действия препарата при дизентерии свиней. *В.Д. Буханов, А.И. Везенцев, Н.П. Зуев, С.И. Зуев, П.В. Соколовский, Л.А. Козубова, Л.И. Науменко* 183

Современные метаболические кардиоцитопротекторы. Технологические аспекты разработки лекарственных препаратов на их основе. *А.А. Теслев, В.В. Сорокин, С.А. Минина, М.А. Буракова, Е.М. Пучкова* 188

Гепатопротекторная активность спироциклического производного оксидола в условиях острой ишемии печени. *Н.А. Цубанова, С.Ю. Штрыголь* 196

Исследование рынка фармацевтических средств для лечения демодекоза. *Д.М. Романца* 201

Функционирование института «уполномоченных лиц» как обязательного элемента обеспечения качества лекарственных средств в Украине. *В.М. Толочко, Т.А. Артох* 207

Медицинское и фармацевтическое право: сравнительный анализ клинико-фармакологических групп лекарственных средств, используемых в психиатрии и наркологии, в рамках формулярной системы России и Украины. *В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, О.А. Рыценко, В.А. Шаповалова, С.Н. Негрецкий* 213

Судебно-фармацевтические аспекты проблемы каннабиноидной зависимости от психоактивных веществ растительного происхождения в России и Украине. *В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, В.А. Радионова, В.А. Омельченко, В.А. Шаповалова, С.Н. Негрецкий* 221

К вопросу разработки новых схем фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома в структуре алкогольной зависимости (fig.2) с учетом социальной ориентации на принципах доказательной фармации. *В.В. Шаповалов, И.К. Сосин, Е.В. Шувера* 227

Концепция оценки и противодействия угрозам экологической безопасности фармацевтической деятельности. *Д.А. Кузнецов, Э.А. Коржавых* 232

Реакционная способность этиловых эфиров п-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот. *С.В. Колесник, Е.Н. Свечникова, Т.Н. Святская, И.Ю. Петухова* 240

Влияние технологических факторов на эффективность экстрагирования флавоноидов из травы девясила британского (*inula britannica* L.). *И.Ю. Митрофанова, А.В. Яницкая, В.В. Гукасова* 244

Разработка и исследование новых фитотерапевтических препаратов с маслом чабреца для лечения вагинальных заболеваний у женщин. *Н.В. Мельникова, А.А. Мищенко, Л.А. Пучкан* 250

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Особенности эпидемиологии кори на современном этапе в Белгородской области. *Н.Ю. Жеребцова, В.И. Евдокимов, Е.В. Шибрик, Т.Я. Чеботарева, А.Л. Мезенцева* 253

Сведения об авторах 258

Информация для авторов 264

№ 4(175) 2014
Issue 25

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:

Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

Publisher:

Belgorod National Research University. Publishing house «Belgorod»

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Editor-in-chief

O.N. Poluchin,
Acting Rector of Belgorod National Research University, doctor of political sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

I.S. Konstantinov,
Vice-rector of Belgorod National Research University, doctor of technical sciences, Professor

Assistant Editors

V.M. Moskovkin,
Professor of world economy department Belgorod National Research University,
Doctor of geographical sciences

O.V. Shevchenko,

Deputy head of department of scientific and innovative activity of Belgorod National Research University, Candidate of Historical Sciences

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series

V.F. Kulikovskiy
Doctor of medicine sciences, Professor
Director Medical Institute
(Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor

O.A. Efremova
Doctor of medicincesciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Responsible secretary

L.A. Kamyshnikova
Candidate of medicine sciences
(Belgorod National Research University)

Members of editorial board

A.A. Dolzhikov
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

Review article epidemiological aspects of chronic hepatitis b in hiv – infected women during their pregnancy. **K.V. Ladygin, A.V. Boldirev, O.A. Stativko, I.V. Avdeeva 5**
Modern views on the problem of chronic polypoid rhinosinusitis.
L.V. Pazhinsky, A.L. Pazhinsky, V.P. Ivanon 11
Eplerenone in the treatment of chronic kidney disease in patients with concomitant hypertension (review). **O.A. Efremova, I.V. Avdeeva, K. V. Ladygin, O. A. Stativko 14**

CLINICAL MEDICINE

Pathomorphological features of inflammation of esophageal mucosa and gastric mucosa in patients with bronchial asthma. **L.M. Mikhaleva, T.G. Barkhina, V.E. Golovanova, N.N. Schegoleva, N.A. Gracheva 20**
Diagnostic role of ferritin in hid dendeconstructive cholecystitis. **V.A. Zurnadzhlyants, M.A. Serdyukov, E.A. Kchibekov, V.A. Bondarev, A.V. Zurnadzhlyants 29**
Ferroproteins in diagnosis of inflammatory processes in the wound hernia of anterior abdominal wall. **V.A. Zurnadzhlyants, V.A. Bondarev, E.A. Kchibekov, A.V. Zurnadzhlyants 32**
The relationship of vascular remodeling and markers of immune inflammation in patients with essential hypertension combined with abdominal obesity. **A.O. Andrievaya, V.V. Shkolnik, N.V. Yarmish 35**
Comprehensive assessment of the kallikrein-kinin system and vasodilation in patients with coronary heart disease under the influence of therapy ace inhibitor. **S.A. Lasareva, O.I. Shushlyapin, O.A. Efremova, D.V. Olchov'skiy, N.G. Ryndina, D.S. Artemov 40**
State of some links of alternative ways of synthesis of angiotensin ii and complex estimation of the states of system of proteolysis at patients of ischemic heart diseases, by complicated cardiac insufficiency. **S.A. Lasareva, N.V. Shumova, O.A. Efremova, M.I. Kozhin, O.I. Shushlyapin, A.Yu. Titova 46**
Исследование плазменного содержания аполипопротеина у больных гипертонической болезнью в зависимости от типа ожирения. **A.B. Демиденко 52**
Гипертриглицеридемический фенотип: маркер кардиометаболического риска у пациентов с артериальной гипертензией. **T.B. Ащугулова, O.H. Ковалева, M.A. Саед 58**
Markers of subclinical inflammation in the metabolic syndrome and coronary heart disease. **A.V. Dontsov 62**
Assessment of influence of low-intensive laser radiation of blood on the tsitokinovy status of patients with psoriasis. **E.V. Dontsova 65**
Influence of drugs, correcting melatonin level, on the lipid peroxidation degree and activity of aminotransferases and catalase in the blood of patients with chronic alcoholic hepatitis. **S.S. Popov, A.N. Pashkov, K.K. Shulgin, A.O. Stolyarova 69**
Psychoeducation in the system of correction of adaptation disorders in women delivering the premature infant. **N.I. Zavgorodnia 74**
Some features of pathogenesis of puberty in adolescent girls with genital inflammation and extra-genital pathology. **I.A. Tuchkina, G.M. Tisyachka 79**
The indicators of lipid peroxidation and antioxidant defense of people working in the sphere of ionizing radiation influence and suffering from coronary heart disease in combination with autoimmune thyroiditis. **V. S. Kulimich 83**
Prediction of development of asthma in children who were suffered from obstructive bronchitis in early age. **E.V. Davidenko 89**
Clinical experience of inosine pranobex for the prevention and treatment of acute respiratory diseases at children being frequently ill. **T.A. Kryuchkova, T.A. Romanova, S.V. Tolmachova, A.A. Ilyinskaya, Y.V. Maslova, O.S. Denkiv 92**
Diagnostic and prognostic significance of the study a2-globulin during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and atopic asthma. **Yu. R. Agapova, A. V. Gulin, Y.I. Zhuravlev 97**
Adaptation of newborns and their development in the first year of life depending on body mass at the birth. **A.B. Khuraseva 102**
The serum markers of liver fibrogenesis in adolescents with obesity. **L.K. Parkhomenko, L.A. Strashok, E.V. Buznytska 106**
Influence of trimetazidine on mitochondrial activity of patients with the stable angina pectoris. **O.V. Romashenko 111**
Optimization of surgical treatment patients with polytrauma using a scale evaluation of the damage severity and victims status. **N.I. Berezka, V.A. Litovchenko, Y.V. Garyachiy, D.V. Lapshin, U.V. Morozova 116**

INFORMATION TECHNOLOGY

Intelligent management of chronic adnexitis diagnostic and treatment processes, based on petri nets. **E.N. Korovin, K.A. Yurjeva, V.N. Gadalov, V.S. Titov 120**
Developing methods of diagnostic and treatment of chronic salpingo-oophoritis based on neural network model and adaptive algorithm. **E.N. Korovin, K.A. Yurjeva, V.I. Serebrovskiy, S.V. Degtyarev 124**

Yu.I. Zhuravlev

Candidate of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov

Doctor of pharmacysciences, Professor
(Belgorod National Research University)

N.V. Oleynik

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod State University)

A.V. Cymbalistov

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

M.I. Churnosov

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

A.L. Yarosh

Candidate of medicine sciences
(Belgorod National Research
University)

Dummy layout by *O.V. Chernysheva*,
N.A. Gaponenko
e-mail: efremova.bgu@gmail.com

Passed for printing 28.03.2014
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 15,58
Circulation 1000 copies
Order 90

Subscription reference
in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU
Publishing-polygraphic complex
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

EXPERIMENTAL MEDICINE

Enkephalin expression in the hypothalamic paraventricular nuclei in the rats with experimental diabetes. *A.V. Abramov, M.N. Karnaukh* 130

PUBLIC HEALTH MANAGEMENT AND HEALTH PREVENTION

The study of professional opportunities of adolescents with impaired motor function of upper and lower limbs. *E.M. Starobina, E.O. Gordievskaia, N.L. Klimon, I.E. Kuzmina* 136
Medical and social aspects of orthopedic and trauma care for patients with polymorbid status.

Yu.I. Zhuravlev, S.A. Sheremet, V.N. Tkhorkova 142
Comparative analysis of patent legislation of Ukraine, Russian Federation, European Union and USA in the field of pharmacy. *E.V. Litvinova, O.V. Posylkina* 150

Major results related to recurrent disability caused by digestive diseases among adult population of the Belgorod region from 2000 to 2012. *T.V. Dmitrieva, V.N. Dmitriev* 158
Organization of internal audit in the quality control system of health care facilities.

B.P. Krishtopa, V.V. Horachuk 163
Obvious prospects of the organization of manufacture of preparations of blood in the Russian Federation. *S.V. Thai, V.M. Rusanov, A.Yu. Petrov* 169

GENETICS

Modern conceptions of etiology and pathogenesis of chronic glomerulonephritis and the genetic factors in its formation. *O.N. Novakova, E.V. Nekipelova, F.I. Sobyatin, M.I. Churnosov, N.I. Zhernakova* 172

Molecular genetic mechanisms of the endometrial hyperplastic processes.
N.A. Demakova, O.B. Altuhova, S.P. Pachomov, V.S. Orlova 177

PHARMACY AND PHARMACOLOGY

Testing the effect of various doses of a therapeutic agent "biofrad" on the basic parameters of digestion piglets and pathogenetic features of the drug in swine dysentery. *V.D. Bukhanov, A.I. Vezentsev, N.P. Zuev, S.I. Zuev, P.V. Sokolovskiy, L.A. Kozubova, L.I. Naumenko* 183

Modern metabolic cardiocytrotectors. technological aspects of development of drugs on their basis. *A.A. Teslev, V.V. Sorokin, S.A. Minina, M.A. Burakova, E.M. Puchkova* 188
Hepatoprotective effect on spirocyclic oxindolic derivate in the conditions of acute liver's ischemia.

N.A. Tsubanova, S.Yu. Shtrygol 196
Market research products for the treatment of demodicosis. *D.M. Romanina* 201

Functioning of "authorized persons" institute as a compulsory element of medicines quality guarantee in Ukraine. *V. M. Tolochko, T.A. Artyukh* 207

Medical and pharmaceutical law: comparative analysis of clinical and pharmacological groups of drugs used in psychiatry and addiction Russia and Ukraine within the formulary system of national and regional levels. *V.V. Shapovalov (Jr.), V.V. Shapovalov, O.A. Ryschenko, V.A. Shapovalova, S.N. Negretsky* 213

Forensic and pharmaceutical aspects of cannabinoid dependence problem from the psychoactive substances of vegetal origin in Russia and Ukraine. *V.V. Shapovalov (Jr.), V.V. Shapovalov, V.A. Radionova, V.A. Omelchenko, V.A. Shapovalova, S.N. Negretsky* 221

Concerning the development of new schemes of the pharmaceutical correction of alcohol withdrawal syndrome in the structure of alcohol dependence (fig.2) with regard to social orientation on the principles of evidence-based pharmacy. *V.V. Shapovalov, I.K. Sosin, E.V. Shuvera* 227

The concept of the estimation and counteraction to menaces of ecological safety of pharmaceutical activity. *D.A. Kuznetsov, E.A. Korzhavykh* 232
Reactivity ability of n-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids ethyl esters.

S.V. Kolesnyk, E.N. Svechnikova, T.N. Suyatskaya, I.Yu. Petuchova 240
The different technological factors' influence on the extraction efficiency of the flavonoids from inula britannica herb. *I.Yu. Mitrofanova, A.V. Yanitskaya, V.V. Gukasova* 244

Development and investigation of new phytotherapeutic medications with thyme oil for women's vaginal diseases. *N.V. Melnikova, A.A. Mishenko, L.A. Puchkan* 250

EPIDEMIOLOGY

Characteristics of epidemiology of measles in the modern stage in belgorod region.
N.Yu. Zherebtsova, V.I. Evdokimov, E.V. Shchibrik, T.Ya. Chebotareva, A.L. Mezenceva 253

Information about Authors 258

Information for Authors 264

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ ИХ БЕРЕМЕННОСТИ

**К.В. ЛАДЫГИН
А.В. БОЛДЫРЕВ
О.А. СТАТИВКО
И.В. АВДЕЕВА**

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: kos-lad@mail.ru

Анализ эпидемической ситуации показал значительный рост хронических форм парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции у женщин фертильного возраста. В данной статье проводится обзор распространенности вертикальной передачи возбудителей инфекций ВИЧ/ВГВ и ВГС от беременных женщин своим детям, а также рассматриваются вопросы о взаимном влиянии этих инфекций на течение беременности. Основным путем перинатального инфицирования ВГВ и ВГС является интранатальный. Беременность в подавляющем большинстве случаев не приводит к клинически выраженным обострениям хронического вирусного гепатита. Частым осложнением беременности при инфицировании вирусом гепатита и ВИЧ является угроза прерывания беременности. Постоянное наблюдение за беременными с ХВГС с ежемесячным контролем биохимических показателей, лечение сопутствующих заболеваний и осложнений беременности позволяют существенно уменьшить число осложнений во время беременности и уменьшить частоту заболеваний новорожденных.

Ключевые слова: беременные, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция.

В последние десятилетия наблюдаются существенные изменения клинических и эпидемиологических проявлений многих инфекций. Вирус гепатита очень распространен среди ВИЧ-инфицированных, потому что оба вируса имеют общие пути передачи, и отмечается большая смертность от гепатита пациентов с сочетанной инфекцией. Вертикальная передача HCV оценивается в 5%, и в основном зависит от вирусной нагрузки матери, и по некоторым оценкам в три раза выше в сочетании с ВИЧ [31]. В эндемичных зонах, где уровень носительства вируса гепатита В (ВГВ) составляет >5%, большинство лиц инфицируются перинатально, вследствие вертикальной передачи, или в раннем детском возрасте. Но данных по вертикальной передаче возбудителей инфекций ВИЧ/ВГВ и ВГС недостаточно, в данной статье будут рассмотрены вопросы о взаимном влиянии этих инфекций на беременных.

Предполагается, что ВГС в настоящее время инфицировано более 200 миллионов человек во всем мире, большинство из них имеют хроническую инфекцию. В статье будет рассмотрена эпидемическая ситуация по ВГС в некоторых странах мира, а также проанализированы данные о распространенности антител к HCV у новорожденных, которые отражают ВИЧ-статус матерей.

Дискутабельным остается вопрос о комбинированной антиретровирусной (CARV) терапии при инфицировании вирусом иммунодефицита человека женщин в период беременности. До настоящего времени остается не разработанной стратегия минимизации риска передачи ВГВ и ВГС от матери новорожденному ребенку. Требуется поиск эффективных методов предотвращения перинатальной трансмиссии ВГВ и ВГС.

Представление о влиянии беременности на течение ВИЧ-инфекции до эры высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) было неоднозначным: результаты одних исследо-



ваний свидетельствовали о более высоком риске прогрессирования ВИЧ-инфекции у беременных, другие исследования не демонстрировали подобный эффект. Появление ВААРТ улучшило показатели заболеваемости и смертности от ВИЧ/СПИД в популяции в целом. Считается, что от 3 до 5 процентов больных ВИЧ инфекцией имеют двойной гепатит – В и С. Ведение таких больных является особенно сложным. Известно, что существует естественная конкуренция между вирусами в организме человека, поэтому для выработки правильных стратегий лечения двойной или тройной инфекции необходимо понимать механизмы взаимодействия вирусов. Важно знать, например, может ли привести медикаментозная супрессия одного вируса к активизации другого. Поэтому терапия пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/вирус гепатита С, В (ВИЧ/ВГС, ВГВ) является сложной клинической задачей. Необходимость добавления интерферона (пегелированных и не пегелированных форм) и рибавирина в схемах с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) у таких пациентов остается спорной.

В условиях эпидемиологического неблагополучия, когда наблюдается значительный рост хронических форм парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, опасность вовлечения женщин фертильного возраста в эпидемический процесс этих инфекций является весьма высокой. К сожалению, в России нет точной статистики о распространенности ВГВ и ВГС у ВИЧ-беременных. Тогда как в других странах такие наблюдения существуют, рассмотрим некоторые данные.

В Испании распространенность ВИЧ у беременных на 2003-2006 год составляла 0,15%. 29,69% ВИЧ положительных также являлись носителями гепатита С. Самая высокая распространенность 41,61% была в 2003 году, а самый низкий показатель 23,65% в 2006 году. У всех женщин, анти-ВГС составил 0,15 %. Самый низкий показатель распространенности был найден в 2005 году (0,09%) и самый высокий в 2004 году (0,23%), хотя различия не были значительными [33].

Распространенность ВГС у женщин была с широким диапазоном значений в Европе: от 0,19% до 0,2% у исследуемых в Великобритании (2000), до 2,4% среди беременных женщин, получавших лечение в больнице в Италии (1999) [11]. В 2004 году, антитела к HCV были обнаружены у 0,4% женщин, и 1,4% среди беременных женщин исследуемых в двух больницах, в Астурии и Каталонии [27]. Распространенность анти-HCV у беременных с отрицательными результатами по ВИЧ в значительной степени ниже, чем у женщин с ВИЧ-инфекцией.

Районы, к югу от Сахары, являются высоко эндемичными по ВГВ инфекции и ВИЧ. ВГВ/ВИЧ распространяется быстрыми темпами, эпидемиологическая картина инфекции HVB может быть изменена в связи с ВИЧ-инфекцией. Серологические исследования на маркеры ВГВ и антитела к ВИЧ были произведены в отношении беременных женщин в Замбии. Беременные женщины были обследованы с апреля по октябрь 1992 года.

HBsAg положительных было выше в группе ВИЧ-положительных – 7.1%, чем в тех которые были ВИЧ-отрицательными – 5.4%. HBeAg положительных образцов было значительно больше в группе ВИЧ-положительных – 25%, чем в ВИЧ-негативных – 8.5%. В Африке к югу от Сахары, передача ВИЧ-инфекции отличается от ВГВ, ВИЧ передается преимущественно гетеросексуальным путем у взрослых, а HVB главным образом от матери к ребенку [28].

Чтобы исключить влияние фактора возраста, влияющего на эту разницу, были проведены следующие исследования: HBeAg положительных сравнивали между ВИЧ-сероположительными и ВИЧ-серонегативными образцов из разных возрастных групп. Среди доноров в возрасте менее 20 лет, HBeAg положительный темп составил 16,7% у ВИЧ-положительных, и 5,0% у ВИЧ-отрицательных. Среди доноров в возрасте 20-29 лет, он составил 33,3% среди ВИЧ-положительных и 16,6% у ВИЧ-отрицательных. Следовательно, HBeAg выше в ВИЧ-инфицированных в обеих возрастных группах [23]. Это исследование показало более высокий уровень HBeAg положительных у ВИЧ серопозитивных беременных женщин, предполагая, что более быстрая репликация вируса происходит у ВИЧ-инфицированных лиц. Если ВИЧ-инфекция усиливает репликацию ВГВ и повышает его частоту вертикальной передачи ВИЧ, эпидемиологическая картина HVB к югу от Сахары Африки может измениться.

Исследования в Гватемале (2005-2009) на ВИЧ и гепатит В (ВГВ) среди беременных женщин показали, что у 0,76% женщин, прошедших тестирование в женской консультации была обнаружена ВИЧ-инфекция, у 0,22% был гепатит (ВГВ). Эти инфекции были редкостью в популяции, роста заболеваемости в течение периода исследования не наблюдалось [8].

Вирусный гепатит В представляет одну из глобальных проблем, угрожающих человечеству. По оценкам специалистов, в мире насчитывается более 350 миллионов инфицированных данным вирусом [19], только в США их число составляет 1,25 млн. человек. Хроническая ВГВ инфекция характеризуется наличием поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и вирусемией. Ранее утверждалось, что исчезновение HBsAg у пациентов с ВГВ инфекцией ассоциировано с прекращением вирусемии и ремиссией заболевания. Это определило скрытую (окультную) инфекцию,

как персистенцию ДНК HBV в тканях печени (и в некоторых случаях в сыворотке крови) пациентов, у которых HBsAg может не определяться в крови, с наличием или отсутствием анти-HBc [19]. Наличие данной клинической ситуации привело к возникновению концепции «окультной» (occult), молчащей (silent), латентной (latent) ВГВ инфекции, которая характеризуется наличием вируса при недетектируемом уровне HBsAg [24]. Некоторые авторы отмечают, что окультный ВГВ встречается примерно у каждого десятого ВИЧ-инфицированного больного с antiHBc без HBsAg [36].

Распространенность и факторы риска для изолированных антител к гепатиту В ядерному антигену (анти-HBc) и окультному вирусу гепатита В (ВГВ) не очень хорошо известны у людей с вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1)-инфицированных беременных женщин [38]. Неясно, какой риск передачи HBV их детям, если женщина инфицирована окультной инфекцией.

По результатам исследований установлено, что 92,8% беременных ВИЧ-инфицированных женщин были HBsAg-отрицательными, 14% из HBsAg-отрицательных женщин имели изолированные анти-HBc АТ, которые были независимо связаны с низким количеством CD4. Этот показатель близок к наблюдаемому у ВИЧ-1-инфицированных взрослых в Бангкоке (20%) [22]. Тяжелое состояние иммунитета, CD4 Т-клеток <100 кл / мкл, связана с потерей анти-HBc и развитием изолированного анти-HBc у ВИЧ-инфицированных пациентов [32]. Латентная ВГВ-инфекция была выявлена у 24% женщин с изолированной анти-HBc, составляющая 2,6% ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин. Эти показатели инфицирования окультной HBV находятся в пределах диапазона изолированных анти-HBc у доноров крови (4% -24%) высоко HBV-эндемичных районах, таких как Индия, Тайвань, Япония, и Сардиния [7]. Ни одна из женщин с изолированными анти-HBc АТ и окультной ВГВ-инфекцией не передала вирус гепатита В своим детям. Известно, что передача вируса гепатита В (HBV) у изолированных анти-HBc лиц было произведено после сексуального контакта, переливания крови, трансплантации органов, и в перинатальном периоде [13]. Кроме того, многоцентровые исследования СПИДа показали 3,6-кратное увеличение риска смерти от СПИДа у ВИЧ-инфицированных мужчин с изолированным анти-HBc по сравнению с теми у кого нет HBV инфекции [20]. Таким образом у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин с изолированной инфекцией HBV anti-HBc/occult распространенность была низкой (2,6%) и женщины с изолированными анти-HBc и окультной ВГВ имеют очень низкий уровень ДНК HBV, что обуславливает низкий риск для передачи ВГВ, их младенцам. Клиническая значимость изолированного анти-HBc и воздействие низких уровней ДНК вируса гепатита В у ВИЧ-беременных женщин с изолированной анти-HBc, не известны [38].

В исследованиях проведенных в США с января 1992 по июль 2006 года, изучили вероятность вертикальной передачи HCV инфекции у беременных с ВИЧ-ВГС. У ВИЧ-ВГС инфицированных беременных вероятность вертикальной передачи вируса гепатита С на ~ 90% выше, по сравнению с материнской инфекцией HCV в одиночку. У ВИЧ-инфицированных беременных с вирусемией гепатита С, вероятность вертикальной передачи HCV была в 2,82 раза выше, чем для ВИЧ-инфицированных беременных без вирусемии HCV. Прослеживается зависимость перинатальной передачи вирусов гепатитов В и С от величины вирусной нагрузки матери [39]. Таким образом, беременные женщины с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, имеют значительно более высокую вероятность передачи HCV своим детям, чем у женщины инфицированные одним HCV [10]. По данным других авторов сочетание ВГС с ВИЧ-инфекцией ведет к увеличению частоты перинатальной передачи вируса гепатита С до 16,3–40% [2]. При изолированных инфекциях риск передачи ВГВ от матери к ребенку очень высокий, до введения иммунизации составлял от 10% до 90%, в зависимости от уровня вирусной нагрузки [30,39]. Риск передачи ВГС от матери к ребенку намного ниже и составляет около 3,5–7,5% [2].

Считается, что основным путем перинатального инфицирования ВГВ и ВГС является интранатальный [2, 4, 34], возможна также трансплацентарная передача ВГВ в III триместре [37]. Установлено, что грудное вскармливание не приводит к увеличению частоты вертикальной передачи при ХВГ В и С [2,37].

У беременных женщин, живущих с ВИЧ, существует высокий риск передачи ВИЧ своим новорожденным детям во время беременности, родов или при грудном вскармливании. Если не проводить никаких вмешательств, от 20 до 45% младенцев могут заразиться ВИЧ инфекцией, при этом риск заражения оценивается в 5-10% во время беременности, 10-20% во время родов и 5-20% через грудное вскармливание [14].

Некоторые авторы, оценивая клинико-эпидемиологические отличия у беременных женщин, страдающих ХВГС, ВИЧ-инфекцией и их сочетанием, сравнили средний возраст беременных, он достоверно ниже у женщин с ВИЧ-инфекцией (ХВГС — 24,61±0,72; ВИЧ — 20,93±1,14; ВИЧ+ХВГС — 22,92±1,71) [1]. Информации по эпидемиологической распространен-



ности учитывая средний возраст беременных женщин с ХВГВ или в комбинации с ВИЧ в исследуемой литературе нет.

Беременность в подавляющем большинстве случаев не приводит к клинически выраженным обострениям ХВГС. Имеются исследования, в которых было подтверждено небольшое количество симптомов в клинической картине ХВГ В и С во время беременности [6]. Меньшее количество обострений ХВГС отмечается в третьем триместре у беременных из группы ХВГС, но значительно большая частота обострений ХВГС в третьем триместре беременности в группе с микст-инфекцией (ВИЧ+ХВГС) [1].

Частым осложнением беременности при инфицировании вирусом гепатита и ВИЧ является угроза прерывания беременности, у беременных с ХВГС данное осложнение встречается чаще. В то время как угроза преждевременных родов чаще встречается у беременных с ВИЧ-инфекцией, как моно- так и микст-инфекции. Частота возникновения осложнений беременности выше при повышении уровня цитолитической активности, поэтому определение уровня АЛТ во время беременности может служить одним из критериев, позволяющих прогнозировать угрозу прерывания беременности [1,5].

Для предупреждения передачи ВИЧ от матери ребенку, беременным женщинам предлагают плановое кесарево сечение. Однако, если вирусная нагрузка <1000 копий/мл, возможны естественные роды. Согласно имеющимся данным, те же рекомендации применимы для женщин с коинфекцией ВГС/ВИЧ [29, 16]. Постоянное наблюдение за беременными с ХВГС с ежемесячным контролем биохимических показателей, лечение сопутствующих заболеваний и осложнений беременности позволяют существенно снизить число осложнений во время беременности и уменьшить частоту заболеваний новорожденных [1].

Существует обеспокоенность по поводу современной АРВ терапией, связанная с токсическим действием на беременную женщину и/или развивающийся плод [9, 15]. Побочные эффекты могут быть отражены в неблагоприятных исходах беременности, в том числе преждевременных родах. Одни исследования утверждают, что комбинированная антиретровирусная (CARV) терапия при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)-инфицированных женщин в период беременности и риск преждевременных родов остается спорным. Данные других авторов говорят, что недоношенности среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин, было вдвое больше, чем среди остального населения, а именно это независимо связано с CARV терапией и, в частности, с началом терапии ритонавиром во время беременности [21]. Тесную взаимосвязь между АРВ и преждевременными родами последовательно сообщили в европейских странах [26, 35], и в 1 американском исследовании [12], но связь не была найдена в большинстве других американских исследований [25]. Большинство исследований не смогли отрегулировать при преждевременных родах факторы риска, такие как социально-экономические условия, доступ к медицинской помощи, акушерский анамнез, лечение бесплодия, индекс массы тела, или курение.

Отсутствует доказательная база по существованию биологических механизмов, которые посредством АРВ-терапии могут увеличить риск преждевременных родов. Fiore и др. предположили, что влияние АРВ-терапии на Т-хелперы 2 1/Т-helper цитокины могут быть причастны, но эта гипотеза не была подтверждена [17].

Из-за небольшого числа пациентов, ни одно исследование не дает возможности исследовать преждевременные роды в отношении конкретных препаратов, в частности ритонавиром ингибиторы протеазы (ИП), который в настоящее время входит в стандартное лечение. Ритонавир является мощным индуктором или ингибитором нескольких цитохромов Р450 и взаимодействует с надпочечниковыми ферментами через ингибирование СYP3A4, который участвует в метаболизме глюкокортикоидных гормонов [40]. Это может быть важно, потому что у матери и плода надпочечники вовлечены в спонтанные преждевременные роды вне контекста ВИЧ-инфекции и терапии [18], хотя участвующие механизмы полностью не поняты.

Проблема ведения беременных с инфекционными заболеваниями заключается в сложности их этиотропного лечения. Большинство антибактериальных, противовирусных препаратов и иммуномодуляторов противопоказаны во время беременности. Существующие данные указывают, что высокие уровни материнского ИФН в течение беременности могут защищать плод от передачи инфекции, поэтому с этой целью в последние годы успешно применяют рекомбинантные ИФН [3].

Литература

1. Белопольская М.А. Особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией: автореф. дис... канд. мед.наук. – Москва,- 2003. – С. 116.

2. Ершова О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – М., 2006. – С. 47.
3. Матвиенко Н. А. Профилактика внутриутробных инфекций // Трудный пациент. – 2006. – №4 (9). – С. 21–25.
4. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б. Л. Вирусные гепатиты у беременных. – М.: Медицина. – 1990. – С. 208.
5. Чуйкова, К.И. Ковалева Т.А., Евтушенко И.Д. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи инфекции) / К.И. Чуйкова, Т.А. Ковалева, И.Д. Евтушенко // Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 68-71.
6. Шехтман, М. М. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных / М. М. Шехтман // Гинекология. – 2004. – №6 (3). – С. 141-144
7. Allain, J. P. Occult hepatitis B virus infection / J.P Allain // *TransfusClinBiol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 18–25.
8. Samayoа, B. Seroprevalence of HIV, Hepatitis B, and Syphilis Among Pregnant Women at the General Hospital Guatemala City, 2005-2009 / B. Samayoа, R. A. Matthew // *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care JIAPAC.* – 2010. – Vol. 9. – P. 313.
9. Blanche, S. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues / S. Blanche, M. Tardieu, V. Benhammou, J. Warszawski // *Rustin P. AIDS.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1685–1690.
10. Chelsea, B. Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: A Meta-analysis / B. Chelsea, N. Snehal // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1123–1131.
11. Conte, D. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women / D. Conte, M. Fraquelli, et al. // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 751–755.
12. Cotter, AM. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? / A.M Cotter, A.G. Garcia // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 1195–1201.
13. Descos, B. Anti-HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France / B. Descos, J. Scotto, V. Fayol, et al. // *Infection.* – 1987. – Vol. 15. – P. 434 – 439.
14. De Cock, Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice / De Cock et al. // *Journal of the American Medical Association.* – 2000. – Vol. 283. – P. 1175–1182.
15. Ekouevi, DK. Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother-to-child transmission of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hepatitis Virales 1209 study, Abidjan, Ivory Coast / D.K. Ekouevi, R. Toure, R. Becquet, et al. // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118. – P. 1071–1077.
16. Ferrero, S. HIV-HCV co-infection during pregnancy / S. Ferrero et al. // *Minerva Ginecologica.* – 2005. – Vol. 57(6). – P. 627–635.
17. Fiore, S. Antiretroviral therapy associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women / S. Fiore, M.L. Newell, D. Trabattoni // *J Reprod Immunol.* – 2006. – Vol. 70. – P. 143–150.
18. Goldenberg, R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
19. Heathcote, J. World gastroenterology organisation practice guideline – hepatitis B / J. Heathcote, Z. Abbas, A. Alberti, Y. Benhamou, et al. // September 2008. – P. 7-10.
20. Hoffmann, C.J. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients / C.J. Hoffmann, E.C. Seaberg, S. Young, et al. // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1881–1889.
21. Sibiude, J. Premature Delivery in HIV-Infected Women Starting Protease Inhibitor Therapy During Pregnancy: Role of the Ritonavir Boost? / J. Sibiude, J. Warszawski, R. Tubiana // *Clinical Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 54(9). – P. 1348–1360.
22. Jongjirawisan, Y. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response / Y. Jongjirawisan, P. Ungulkraiwit, S. Sungkanuparph // *J Med Assoc Thai.* – 2006. – Vol. 89. – P. 2028–2034.
23. Kashala, O. Hepatitis B virus activation among central Africans infected with human immunodeficiency virus (HIV) type 1: pre-s2 antigen is predominantly expressed in HIV infection / O. Kashala, L. Mubikayi, K. Kayembe // *Journal of Infectious Diseases.* – 1994. – Vol. 169. – P. 628-632.
24. Ke Qin Hu, Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications / Ke Qin Hu // *Journal of Viral Hepatitis.* – 2002. – Vol. 9. – P. 243–257.
25. Kourtis, A.P. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis / A.P. Kourtis, C.H. Schmid, D.J. Jamieson, J. Lau // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – P. 607–615.
26. Lorenzi, P. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study / P. Lorenzi, V.M. Spicher, B. Laubereau, et al. // *AIDS.* – 1998. – Vol. 12. – P. 241–247.



27. Munoz-Almagro, C. Prevalence of hepatitis C virus in pregnantwomen and vertical transmission / C. Munoz-Almagro, T. Juncosa, T. Fortuny // *Med Clin.* – 2002. – Vol. 118. – P. 452–454.
28. Oshitanil, H. Prevalence of hepatitis B antigens in human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative pregnant women in Zambia / H. Oshitanil, F. C. Kasolo, M. Mpabalwaniz // *TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE.* – 1996. – Vol. 90. – P. 235-236.
29. Pembrey, L. The management of HCV-infected pregnant women and their children, European paediatric HCV network / L. Pembrey, M.L. Newella, P.A. Tovob // *Journal of Hepatology.* – 2005. – Vol. 43(3). – P. 515–525.
30. Ranger-Roqez, S. Hepatitis viruses: mother to child transmission / S. Ranger-Roqez, S. Alain, F. Denis // *PatholBiol (Paris).* – 2002. – Vol. 50 (9). – P. 568–575.
31. SPNS, GeSida/SEIMC, SEGO, AEP. HIV infection follow-up recommendations, related to reproduction, pregnancy and prevention of perinatal transmission. Available at <http://www.gesida.seimc.org/index.asp> 2007 (22 July 2009, date last accessed).
32. Sun, H.Y. Factors associated with isolated antihepatitis B core antibody in HIV-positive patients: impact of compromised immunity / H.Y. Sun, H.C. Lee, C.E. Liu, et al. // *J Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17. – P. 578–587.
33. Seisdedos, T. Prevalence of maternal hepatitis C infection according to HIV serostatus in six Spanish regions (2003–2006) / T. Seisdedos, A. Diaz, M. Ortiz, A. Garcia, M. Diez // *European Journal of Public Health.* – 2011. – Vol. 21. – N. 5. – P. 643–645.
34. Terrault, N. F. Epidemiological Evidence for perinatal transmission of hepatitis C / N. F. Terrault // *Viral hepatitis.* – 1998. – Vol. 4. – P. 245–248.
35. Thorne, C. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe / C. Thorne, D. Patel, M.L. Newell // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18. – P. 2337–2339.
36. VincentLoRe, Prevalence, risk factors, and outcomes for occult hepatitis B virus infection among HIV-infected patients / VincentLoRe // *Acquir Immune DeficSyndr.* – 2007. – 44(3). – P. 315–20.
37. WHO, Hepatitis B and breastfeeding. Available at: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/pdfs/hepatitis_b_and_breastfeeding.pdf. (17 May 2010, date last accessed).
39. Khamduang, W. Prevalence, Risk Factors, and Impact of Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen and Occult Hepatitis B Virus Infection in HIV-1–Infected Pregnant Women / W. Khamduang, N. Ngo-Giang-Huong, C. Gaudy-Graffin // *Clin Infect Diseases.* – 2013. – Vol. 56 (12). – P. 1704–1712.
40. Yang, S. Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women / S. Yang, M. Liu, L. Wang // *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* – 2008. – Vol. 43 (5). – P. 329–331.
41. Yanovski, J.A. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy / J.A. Yanovski, K.D. Miller, T. Kino, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 1925–1931.

REVIEW ARTICLE EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC HEPATITIS B IN HIV-INFECTED WOMEN DURING THEIR PREGNANCY

Analysis of epidemic situation showed a significant increase of chronic parenteral viral hepatitis and HIV infection among women of childbearing age. In the given article an overview of the prevalence of vertical transmission of pathogens HIV / HBV and HCV from pregnant women to their children were provided, also the mutual influence of these infections during pregnancy were discussed. The main way of perinatal transmission of HBV and HCV is an intrapartum one. Pregnancy in most cases does not lead to symptomatic exacerbations of chronic viral hepatitis. Common complication of pregnancy when infected with HBV and HIV is a threatened miscarriage. Ongoing monitoring of pregnant women with chronic hepatitis C with a monthly control of biochemical parameters, treatment of concomitant diseases and complications of pregnancy can significantly reduce the number of complications during pregnancy and reduce the incidence of newborns.

Key words: Pregnant women, chronicviral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, HIV infection.

K.V. LADYGIN
A.V. BOLDIREV
O.A. STATIVKO
I.V. AVDEEVA

*Belgorod National
 Research University*

e-mail: kos-lad@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Л.В. ПАЖИНСКИЙ^{1,2}

А.Л. ПАЖИНСКИЙ²

В.П. ИВАНОВ²

*¹⁾ Областная детская
клиническая больница,
г. Белгород*

*²⁾ Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет*

e-mail: bb_9393@mail.ru

Лечение полипозного риносинусита должно рассматриваться скорее с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургическое лечение.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, глюкокортикостероиды, рецидив синусита.

В последнее время отмечается рост и распространенность хронических форм синуситов [1, 2, 3, 5, 10]. Среди них особое место занимает полипозный риносинусит, течение которого характеризуется затяжной длительностью и частыми рецидивами, обуславливая отрицательное воздействие на органы и системы. Имеющиеся методы консервативного и хирургического лечения данного заболевания не позволяют достичь стойкого выздоровления. Отмечены некоторые особенности в развитии и течении данного заболевания у детей – внезапное начало, склонность к рецидивированию и множественности полипов, поражение детей более раннего возраста [4].

В современной оториноларингологии принята мультивариантная теория в развитии хронического полипозного риносинусита [6]. Хроническое воспаление в околоносовых пазухах в настоящее время представляется как сложный, многостадийный процесс [7, 12].

Значительное место среди вероятных причин полипозного риносинусита отводится грибковому инфицированию слизистой оболочки, в ответ на которое развивается иммунная реакция в виде эозинофильного воспаления. Так же, среди причин вызывающих эозинофильное воспаление слизистой оболочки носа и пазух с формированием полипов, называют и бактериальное инфицирование, в частности поражение слизистой оболочки золотистым стафилококком [8].

Таким образом, одним из основных механизмов в патогенезе полипозного риносинусита считается развитие хронического воспаления слизистой оболочки, которое в большинстве случаев (80%) носит аллергический (эозинофильный) характер и только в 20% случаев неаллергический (нейтрофильный) характер.

В большинстве случаев клинически доминируют симптомы, происходящие из околоносовых пазух, причина воспалительного процесса может быть не найдена в синусе, но скрыта в латеральной стенке полости носа [9]. На латеральной стенке полости носа, в области среднего носового хода расположены узкие ходы, которые играют ключевую роль в нормальном функционировании и патофизиологии околоносовых пазух. Данную зону Н.Н. Naumann (1987) обозначил как остиомеатальный комплекс, который является ключевой зоной в развитии синуситов и состоит из анатомических структур, которые контролируют вентиляцию и нормальное мукоцилиарное очищение околоносовых пазух, выстланных реснитчатым эпителием.

Диагностика полипозного синусита складывается из комплексной оценки жалоб пациента, анализа данных анамнеза, результатов инструментальных методов исследования. Важными методами инструментальной диагностики полипозного риносинусита являются: эндоскопия полости носа и носоглотки и компьютерная томография околоносовых пазух.

Дополнительными диагностическими мероприятиями у пациентов с полипозным риносинуситом нередко являются аллергодиагностика (цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа (эозинофилия), определение общего и специфического Ig E), определение функций внешнего дыхания [12].

Лечение полипозного риносинусита, включает хирургическое вмешательство, медикаментозное лечение или комбинацию методов.

Консервативное лечение, главным образом, заключается в назначении глюкокортикостероидных препаратов. Эти препараты обладают выраженным и быстро проявляющимся противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Они уменьшают эозинофильную ин-



фильтрацию и секреторную активность желез слизистой оболочки, снижают степень сосудистой проницаемости, тормозят синтез лейкотриенов, интерлейкинов, контролируют экспрессию клеточных рецепторов и молекул клеточной адгезии. В результате их применения уменьшается отек слизистой оболочки полости носа, количество слизисто-водянистых выделений, уменьшается объем полипов, улучшается проходимость носовых ходов и естественных соустьев околоносовых пазух.

Таким образом, глюкокортикостероиды воздействуют практически на все звенья патогенеза полипозного риносинусита и на сегодняшний день являются единственным средством, способным замедлять рост полипов и удлинить периоды ремиссии.

Современные хирургические методы преследуют следующие цели: восстановление свободного носового дыхания, полное удаление полипозной ткани, максимальное сохранение неизменной слизистой оболочки. Хирургические вмешательства проводятся под контролем эндоскопа. Для удаления полипов, в целях минимального травмирования неизменной слизистой оболочки, применяется микродебридерная техника, лазерная деструкция полипов и др.

Основной проблемой является рецидивирование полипоза после хирургического вмешательства. Частота рецидивов достигает 60% в среднем через 2 года после операции [11].

Сравнивая хирургические и терапевтические методы лечения, можно сделать заключение, что использование даже самых последних достижений ринопластики позволяет воздействовать лишь на конечный результат патологического процесса, не влияя на звенья патогенеза полипозного риносинусита, т.е. хирургическое лечение носит симптоматический характер. Оно не прерывает цепь развития полипозного синусита и поэтому мало влияет на продолжительность ремиссии. Лечение полипозного риносинусита стероидными препаратами носит патогенетический характер, поскольку направлено на блокирование эффектов биологически активных веществ и клеток, непосредственно участвующих в развитии патологического процесса.

Таким образом, на сегодняшний день проблема полипозного риносинусита должна рассматриваться скорее с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургическое лечение.

Оптимальной терапией полипозного риносинусита является комбинация хирургических методов лечения и медикаментозных.

Дальнейший прогресс, вероятно, будет связан с детальным изучением патогенеза заболевания и разработкой новых препаратов, а не с совершенствованием хирургической техники.

Литература

1. Капустина Т.А. Эпидемиология хронических заболеваний уха, горла и носа у коренных жителей / Т.А. Капустина // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, №3. – С. 45–51.
2. Пальчун В.Т. Национальное руководство по оториноларингологии // В.Т. Пальчун. – М.: Геотар-Медиа, 2008. – С. 5, 268–290.
3. Пискунов В.С. Нарушение аэродинамики – одна из причин полипоза носа / В.С. Пискунов // Российская ринология.-2009.- № 2.-С.14
4. Хмельницкая Н.М., Ковалева Л.М. Морфогенез полипозных форм синусита у детей / Н.М. Хмельницкая // Российская ринология 1994; 1: 19-24.
5. Cauwenberge P.V. Epidemiology of chronic rhinosinusitis / P. Van Cauwenberge // J. Thorax. – 2010. – №10, Suppl. 2. – P. 20–21.
6. Drake-Lee A.B., Price J. A review of the morphology of human nasal mast cells as studied by light and electron microscopy / A.B. Drake-Lee // Rhinology 1992. – 3 (30). – P. 229-239.
7. Miszke A. Sanakowska E. Cytology of nasal polyps / A. Miszke // Otolaryngol Pol. – 2008. – № 3 (49). – P. 225–230.
8. Riechelmann H., Niederfuhr A., Kirsche H. Staphylococcus aureus in nasal lavage and biopsy of patients with chronic rhinosinusitis.// H. Riechelmann et al // Allergy. 2008. – Oct. 63(10). – P. 1359-1367.
9. Stammberger H., Pozawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of Messerclinger Technique / H. Stammberger // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. –1990. – Vol. 247, №1. – P. 21–32.
10. Tomassen P., Newson R.B., Hoffmans R. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis – a GA(2) LEN study. / P. Tomassen // J. Allergy. – 2010. – Vol. 17. – P. 22–26.
11. Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis / P. Van Cauwenberge // Drugs 2008.- Vol. 65(11). – P. 1537-1552
12. Wardlaw A.J., Symon F.S., Walsh G.M. Human eosinophils preferentially survive on tissue fibronectin compared with plasma fibronectin / A.J. Wardlaw, // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – № 94 (6). – P. 1163–1171.



MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF CHRONIC POLYPOID RHINOSINUSITIS

L.V. PAZHINSKY^{1,2}

A.L. PAZHINSKY²

V.P. IVANON²

*¹⁾ Regional Pediatric Clinical
Hospital, Belgorod*

*²⁾ Belgorod National
Research University*

e-mail: bb_9393@mail.ru

Treatment of polypoid rhinosinusitis should be seen with more therapeutic positions, and not as a disease requiring surgical treatment originally.

Keywords: polypoid rhinosinusitis, glucocorticosteroids, recurrent sinusitis.



УДК 616.61-036.12-085:616.12-008.331.1

ЭПЛЕРЕНОН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.А. ЕФРЕМОВА
И.В. АВДЕЕВА
К.В. ЛАДЫГИН
О.А. СТАТИВКО

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: Reizer95@rambler.ru

Данный литературный обзор посвящен месту селективных блокаторов альдостерона в лечении хронической болезни почек при сопутствующей артериальной гипертензии. В статье освещены взаимосвязь артериальной гипертензии и хронической болезни почек, деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе почечного повреждения, место приложения деятельности и эффекты селективных блокаторов альдостерона (в частности, эплеренона). Приведены данные о положительных результатах в экспериментальных исследованиях эплеренона на животных и культуре человеческих эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: альдостерон, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, селективные блокаторы альдостерона, хроническая болезнь почек, эплеренон.

По образному выражению N. M. Kaplan, почки являются и жертвой, и виновником артериальной гипертензии (АГ). С одной стороны, высокое артериальное давление является ключевым патогенетическим фактором, способствующим снижению почечной функции, с другой – наличие заболевания почек является одной из распространенных недооцениваемых причин резистентной артериальной гипертензии. Поэтому терапия АГ рассматривается как наиболее важное вмешательство в лечении всех форм хронической болезни почек (ХБП) [2].

Несмотря на усовершенствование лабораторной и инструментальной диагностики, доступность медицинской помощи и проведение скрининговых исследований во многих странах мира, большинство случаев ХБП остаются недиагностированными. Так, в исследовании Wen (2008) с участием почти полумиллиона человек, проходивших стандартный профилактический осмотр, ХБП была выявлена у 12%, причем только 4% из имеющих знали о наличии у них этого заболевания [2].

К сожалению, распространенность ХБП продолжает стремительно увеличиваться во всем мире. По данным последнего общенационального реестра США NHANES (1999-2006), распространенность ХБП I-IV стадий составила 26 млн. человек среди популяции около 200 млн. (постоянных жителей США в возрасте 20 лет и старше); из них ХБП III-IV стадии имели 65,3%. Среди больных АГ распространенность ХБП значительно выше (26% соответственно) по сравнению с лицами, не имеющими данного заболевания (8% соответственно) [2, 5].

Артериальная гипертензия – ведущая причина развития и прогрессирования недиабетической ХБП. Это связано с тем, что мировая популяция в целом становится старше, а возраст является немодифицируемым фактором риска развития АГ и ХБП. Так, повышенные цифры АД (систолического >140 мм.рт.ст., диастолического >90 мм.рт.ст.) сегодня имеют около 1 млрд. человек. К 2025 году это число предположительно увеличится до 1,6 млрд. человек преимущественно за счёт населения развивающихся стран. Для справки: в 1999-2006 гг. распространенность АГ среди взрослого населения США составила 43,4%; в Украине в настоящее время – 31% от взрослого населения (12 млн. человек) [12, 13].

Существует тесная взаимосвязь между АГ и функциональным состоянием почек. Дефект функции почек, заключающийся в недостаточном выведении ионов натрия и воды, считают важнейшим патогенетическим звеном повышения АД [4, 13]. В свою очередь, АГ способствует поражению почек вследствие вазоконстрикции, структурных изменений в почечных артериолах, ишемизации паренхимы, то есть, другими словами, АГ способствует появлению маркеров ХБП.

Стоит напомнить, что на сегодняшний день диагностическими критериями ХБП являются: признаки почечного повреждения, выявленные при лабораторном или инструментальном исследовании, и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (таблица).



Таблица

Диагностические критерии ХБП*[10]

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/моль)] Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²

Примечание: *если они сохраняются более 3 месяцев; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин.

В основе патогенеза повышения АД, связанного с недостаточным выведением ионов натрия и воды, лежит деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессировании ХБП, развитии АГ является ведущей и хорошо изученной. Различные гемодинамические и негемодинамические эффекты РААС, включая повышение системного и интрагломерулярного давления, активацию роста и воспаления в почечных тканях, повышение реабсорбции натрия и мезангиальной проницаемости для макромолекул, принимают участие в прогрессировании заболевания. Показано, что активация РААС в почках происходит преимущественно в участках, которые окружают уже сформированную рубцовую ткань [4].

Основные почечные эффекты РААС реализуются путем регуляции ренальной гемодинамики и скорости гломерулярной фильтрации за счёт вазоконстрикции афферентной и эфферентной артериолы, редукции мезангиума, изменения коэффициента проницаемости фильтрующей мембраны, увеличения канальцевой реабсорбции натрия, влияния на концентрационный механизм, модуляцию ренальной симпатической активности, медиации воспаления, влияния на гипертрофию и гиперплазию, взаимодействия с почечными простагландинами [11].

Одним из основных компонентов РААС является минералкортикоидный гормон – альдостерон, синтезирующийся в клубочковой зоне коры надпочечников, а также в сердце, сосудах и головном мозге из холестерина [12]. В клетках-мишенях гормон взаимодействует с рецепторами, которые могут быть локализованы как в ядре, так и в цитозоле клетки. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с определенным участком ДНК и изменяет скорость транскрипции специфических генов.

Результат действия альдостерона – индукция синтеза: а) белков-транспортёров Na⁺ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца; б) Na,K,-АТФ-азы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство и переносицей ионы калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца; в) белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу; г) митохондриальных ферментов цикла трикарбоновых кислот, в частности, цитратсинтетазы, стимулирующих образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов [3, 14]. Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку NaCl в организме, и возрастание экскреции калия. Это и есть один из патогенетических механизмов АГ.

Главным механизмом регуляции синтеза альдостерона служит система ренин-ангиотензин. Ренин – протеолитический фермент, продуцируемый юкстагломерулярными клетками, расположенными вдоль конечной части афферентных артериол, входящих в почечные клубочки. Юкстагломерулярные клетки особенно чувствительны к снижению перфузионного давления в почках. Падение перфузионного давления в приносящих артериолах клубочков, связанное с повышением общего сосудистого сопротивления при высоких цифрах АД, приводит к стимуляции высвобождения ренина.

Субстратом для ренина служит ангиотензиноген. Ангиотензиноген – α₂-глобулин, содержащий более чем 400 аминокислотных остатков. Образование ангиотензиногена происходит в печени и стимулируется глюкокортикоидами и эстрогенами. Ренин гидролизует пептидную связь в молекуле ангиотензиногена и отщепляет N-концевой декапептид (ангиотензин I), не имеющий биологической активности [3].

Под действием ангиотензин-превращающего фермента, выявленного в эндотелиальных клетках, лёгких и плазме крови, с C-конца ангиотензина I удаляются 2 аминокислоты и образуется оксапептид – ангиотензин II. Ангиотензин II, связываясь со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеток клубочковой зоны коры надпочечников, оказывает стимулирующее действие на продукцию и секрецию альдостерона, который, в свою оче-



редь, вызывает задержку ионов натрия и воды, в результате чего объём жидкости в организме повышается.

Альдостерон оказывает своё специфическое действие через минералкортикоидный рецептор, который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистальных отделов нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические (эпителиальные) минералкортикоидные рецепторы. К классическим эффектам активации минералкортикоидных рецепторов относится, прежде всего, влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия [8, 14].

В последних годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, в результате которых изменилось представление об эффектах альдостерона. Открыты неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы. Открыт локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Помимо классических, выявлены эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сосуды. Получены доказательства того, что альдостерон оказывает действие на процесс ремоделирования и усиление формирования коллагена в органах и тканях, оказывает действие на изменение эндотелиальной функции, способствуя прогрессированию почечных поражений [6]. То есть, другими словами, приходится говорить об эндотелиальной дисфункции.

Необходимо сказать, что открытые недавно почечные неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы подразделяются на два типа [6].

Первые (быстрые рецепторы), реализующие негеномные эффекты альдостерона, расположены преимущественно в цитозоли эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [17]. Именно они ответственны за развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение сопротивления резистивных сосудов коры почек [12].

Вторые рецепторы локализуются в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток, гладкомышечных и мезангиальных клеток почечных клубочков [6]. Стимуляция этих рецепторов опосредует геномные (медленные) эффекты альдостерона – повышенную экспрессию мРНК и повышенную продукцию провоспалительных и фиброзирующих факторов. В мезангиальных клетках усиливается образование свободных радикалов, увеличивающих экспрессию генов и выделение хемоаттрактантов, вызывающих инфильтрацию мезангия воспалительными клетками с последующим развитием тромботической микроангиопатии.

Воздействие альдостерона на функцию эндотелия не исчерпывается только влиянием на регуляцию тонуса сосудов. Необходимо сказать, что патогенез эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек имеет многофакторную природу. В качестве основного механизма рассматривается воздействие альдостерона на систему активаторов плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый баланс в фибринолитическом звене системы гемостаза в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и его ингибиторов, наиболее важным из которых являются PAI-1 и t-PA. Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в сосудистом эндотелии. Гиперпродукция альдостерона ведет к усилению экспрессии PAI-1, что содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла, что в конечном итоге способствует альтерации и фиброзированию тканей. Более того, установлено, что альдостерон способствует усиленной экспрессии PAI-1 в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, клетках проксимального тубулярного эпителия и мезангиальных клетках, что неизбежно влечёт за собой развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [7]. В норме клетки эндотелия обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью [9]. Также повышенный уровень альдостерона ассоциируется с повышением жесткости артерий у больных АГ.

Альдостерон – один из немногих компонентов РААС, на который можно воздействовать лекарственными препаратами, а именно селективными блокаторами рецепторов альдостерона.

Первым селективным блокатором альдостерона, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9- α , 11- α эпоксидериват спиронолактона. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералкортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В конечном итоге это и обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералкортикоидных рецепторов [1, 16].

Эплеренон связывает минералкортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата [6]. В послед-

ствии синтез гормона подавляется по принципу отрицательной обратной связи. Хотя сродство эплеренона к минералкортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов, по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим и объясняется его лучшая переносимость и меньшая частота побочных эффектов, по сравнению со спиронолактоном [6]. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев [8].

Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения препарата – 4–6 часов, активных метаболитов нет. Почками выводится менее 5% препарата. Эплеренон метаболизируется цитохромом CYP3A4, поэтому его концентрация может возрасти при совместном применении с кетоконазолом, эритромицином и верапамилом [1, 6]. Препарат не влияет на другие системы цитохромов, поэтому не требуется корректировка дозировки при совместном приеме эплеренона с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами. Этот аспект особенно важен для комплексной терапии АГ и ХБП. С белками плазмы крови эплеренон связывается на 50%.

Первым зарегистрированным показанием для назначения эплеренона стала АГ [8]. Также эплеренон можно использовать как дополнение к стандартной терапии (в том числе с применением β -адреноблокаторов) для уменьшения кардиоваскулярного риска и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (ФВ левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Как дополнительная терапия возможен прием препарата при постинфарктной систолической дисфункции левого желудочка [1].

Противопоказаниями к назначению эплеренона являются: уровень калия крови выше 5 ммоль/л, артериальная гипертензия в комбинации с сахарным диабетом II типа при наличии микроальбуминурии, уровень креатинина крови выше 2 мг/дл (177 ммоль/л) у мужчин и 1,8 мг/дл (159 ммоль/л) у женщин или клиренс креатинина ниже 30 мл/мин. Нельзя применять эплеренон совместно с калийсберегающими диуретиками – амилоридом, триамтереном, спиронолактоном. Необходимо учитывать, что при применении эплеренона совместно с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II наблюдается нарастание уровня калия в плазме крови, поэтому у больных с нарушением функций почек эти препараты не рекомендуется комбинировать. При лечении эплереноном может наблюдаться увеличение уровней триглицеридов, общего холестерина, креатинина, а также печеночных трансаминаз. Все эти эффекты зависят от доз препарата. Явлений передозировки не описано. Обычная доза для лечения АГ составляет 50 мг 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза – 200 мг [6].

При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия (как звучивалось выше). Риск гиперкалиемии уменьшают путем исключения полипрагмазии и проведения тщательного мониторинга состояния пациента. Уровень калия в сыворотке крови следует контролировать у всех пациентов в начале лечения и при изменении дозировки. В дальнейшем требуется лишь периодический контроль за уровнем калия [3].

Дозировка препарата подбирается индивидуально в зависимости от степени нарушения почечной функции и тяжести течения сопутствующих заболеваний. Так, при легком нарушении функции почек коррекции начальной дозы не требуется. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови и уже при необходимости коррекция дозы. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) лечение следует начинать с 25 мг через день, доза должна корректироваться согласно уровню калия в сыворотке крови. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью применение эплеренона противопоказано. Необходимо также напомнить, что эплеренон не диализируется при гемодиализе.

Протективное действие эплеренона в отношении органов-мишеней (сердце, почки) было показано в ряде экспериментальных исследований на животных. Проведен ряд экспериментальных исследований по изучению влияния блокаторов альдостероновых рецепторов на основные патогенетические звенья кардиоваскулярной и почечной патологии. R. Rocha и соавт. провели эксперименты на SHRSP крысах, в которых оценено воздействие селективного блокатора альдостерона на течение почечной сосудистой патологии [18].

Так, было изучено влияние эплеренона на почечную экскрецию белка и уровень АД. При назначении эплеренона животным, получающим инфузию альдостерона или ангиотензина II, отмечалось снижение протеинурии (15 мг/день в группе эплеренона и 92 мг/день в контрольной группе, $P < 0,001$) и предупреждалось структурное повреждение почек (2% в группе эплеренона и 40% в контрольной группе, $P < 0,0005$). Уровень АД не имел значительных различий между группами (226 и 234 мм.рт.ст. соответственно), то есть защитные эффекты эплеренона имеют место независимо от неблагоприятных воздействий гипертензии [2, 4, 6].

У соль-чувствительных крыс с тяжелой артериальной гипертензией лечение эплереноном в течение 28 дней значительно уменьшало степень микроальбуминурии и, кроме того,



приводило к снижению титров маркеров воспаления интерлейкинов, отмечалась меньшая выраженность нефросклероза, чем в контроле. Можно предположить, что терапия эплереноном может предотвращать развитие нефропатии при тяжелой артериальной гипертензии [15].

Также было проведено исследование на культуре человеческих эндотелиальных клеток. Терапия эплереноном повышает проницаемость эндотелия, улучшает его эластичность, снижает жесткость за счёт влияния на синтез межклеточного матрикса [4, 8].

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что:

1) артериальная гипертензия – одна из главных причин развития и прогрессирования хронической болезни почек и нефропротекция – ключевой момент в разрыве порочного круга в патогенезе этих заболеваний;

2) открытые неэпителиальные рецепторы альдостерона помогают в понимании сложной и многогранной деятельности РААС, позволяют найти точки приложения селективных блокаторов альдостерона;

3) селективные блокаторы альдостерона, в частности эплеренон, активно участвуют в нефропротекции, уменьшая степень нефросклероза и снижая протеинурию.

Литература

1. Багрий А. Э. Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон/ А. Э. Багрий, Е. А. Коваль // Здоров'я України. – 2009. – Тематический номер. – С. 11-13.
2. Бакрис Дж. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия// Здоров'я України. – 2011. – № 3 (256). – С. 26-27.
3. Биохимия: Учеб. для вузов, под ред. Е.Е. Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2003. – С. 597-604.
4. Визир В. А. Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы / В. А. Визир, А. С. Садовом, Е.Г. Овская // Артериальная гипертензия. -2011. – №3. – с. 12-20.
5. Ефремова О. А. Распространенность хронической болезни почек I-III стадий в Белгородской области / О. А. Ефремова, М.С. Свиридова, Л.А. Камышников // Научные Ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – №4 (147). Выпуск 21. – С. 182-186.
6. Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки // Нефрология. – 2006. – № 1 (10). – С. 25-34.
7. Карабаева А. Ж. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия. Величину АД и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек/ А. Ж. Карабаева, А. М. Есян, И. Г. Каюков //Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – выпуск 1 (серия 11). – С. 24-31.
8. Мишушкина Л. О. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона/ Л. О. Мишушкина, Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 3 (138). – С. 10-17.
9. Муравлева Л. Е. Гемостаз при хронической болезни почек. Миниобзор / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Клюев //Современные проблемы науки и образования. – 2010. – № 4. – С. 36-42.
10. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Моисеев В. С., Мухин Н. А. – М.: 2013. – http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/
11. Руководство по кардиологии/ Лутай М. И., Братусь В.В., Викторов А. П. и др./Под ред. Коваленко В. Н. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
12. Сидоренко Б. А. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I/ Б. А. Сидоренко, А. В. Преображенский, Т. А. Батыралиев, И. В. Першуков, С. А. Махмутходжаев // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 76-83.
13. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба: довідкове видання/Ю. М. Сіренко. – К.: Здоров'я. – 2009. – 240 с.
14. Arima S, Kohagura K, Xu Hl et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation / J Am Soc Nephrol. – 2003. – №14 (9). – P. 2245-2253.
15. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats / Kidney Int. – 2003. – №63. – P. 1791-1800.
16. Delyani J, Myles K, Funder J et al. Eplerenone (SC 66110), a highlyselective aldosterone antagonist / Am J Hypertens. – 1998. – №11. – P. 94A.
17. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. / Hypertension. – 2004. – №43 (5). – P. 952-957.
18. Rocha R, Chander P, Zuckerman A et al. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats / Hypertension. – 1998. – №32. – P. 598.



EPLERENONE IN THE TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH CONCOMITANT HYPERTENSION (REVIEW)

O.A. EFREMOVA
I.V. AVDEEVA
K.V. LADYGIN
O.A. STATIVKO

*Belgorod National
Research University*

e-mail: Reizer95@rambler.ru

This literature review on the place of the selective aldosterone blockers in the treatment of chronic kidney disease in patients with concomitant hypertension were dedicated. The article shows the relationship of hypertension and chronic kidney disease, the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of kidney damage, place of application activity and the effects of selective aldosterone blockers (eplerenone). It is shown that the positive results of experimental studies of eplerenone on animals and cultured human endothelial cells.

Keywords: aldosterone, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, blockers selective aldosterone, chronic kidney disease, eplerenone.



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-008.927.3

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.М. МИХАЛЕВА
Т.Г. БАРКИНА
В.Е. ГОЛОВАНОВА
Н.Н. ЩЕГОЛЕВА
Н.А. ГРАЧЕВА

*ФГБУ НИИ морфологии
человека РАМН,
г. Москва*

e-mail: morfolhum@yandex.ru

В статье изложены результаты оригинального клинико-морфологического исследования биоптатов пищевода и желудка пациентов с бронхиальной астмой и в группе сравнения. При бронхиальной астме выявлены признаки воспаления с более выраженными проявлениями атрофии и склероза слизистой оболочки, со значительной инфильтрацией ее макрофагами, с большим утолщением базальной мембраны, чем в группе без бронхиальной астмы. Показано гастропротекторное, противовоспалительное и антисклеротическое действие ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов на слизистую оболочку желудка. В пищеводе подобный эффект не отмечен. Сформулировано представление о «ремоделировании» слизистой оболочки исследуемых органов пищеварения при бронхиальной астме и описаны признаки лекарственного патоморфоза хронического эзофагита и гастрита при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, слизистая оболочка пищевода, слизистая оболочка желудка, морфологическое исследование.

Распространенность бронхиальной астмы в мире неуклонно возрастает в связи с экологическими проблемами, расширением спектра бытовых реактивов, бесконтрольным применением лекарственных средств, другими неблагоприятными факторами экзогенного и эндогенного характера. Бронхиальная астма (БА) разносторонне изучена, но в литературе встречается мало сообщений об особенностях клиники и лечения при сочетании БА и заболеваний пищевода и желудка. Отмечено провоцирующее влияние гастро-эзофагеального рефлюкса на обострение БА [1, 2]. При этом не изучен спектр поражений органов пищеварения, индуцированный системным альтеративным воздействием основного заболевания и бронхолитической или противовоспалительной терапии. Комплексная сравнительная морфологическая оценка воспалительного процесса в пищеводе и желудке на фоне терапии ингаляционными или пероральными глюкокортикостероидными препаратами и без нее является актуальной для оптимизации ведения пациентов с БА [3, 4] и прогностического подхода к данной сочетанной патологии [5, 6, 7].

Цель исследования: провести сравнительную оценку морфофункциональных характеристик слизистой оболочки пищевода и желудка у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и в группе сравнения.

Материалы и методы. Клинико-морфологическое исследование было проведено при обследовании 70 пациентов, из них 46 с контролируемой БА разной степени тяжести, 24 пациента составили группу сравнения. Пациенты с БА были разделены на 3 группы в зависимости от контролируемости и тяжести заболевания и проводимого лечения согласно положениям GINA 2009 [8]. Тяжесть заболевания определялась по результатам анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных обследований, в том числе исследования функций внешнего дыхания с бронхолитической пробой, оценки объема форсированного выдоха за 1 секунду, пико-



вой скорости выдоха и их вариабельности. В качестве группы сравнения было обследовано 9 пациентов с хроническим эзофагитом без БА и 15 больных с хроническим гастритом без БА.

Для гистологического исследования биоптаты были получены из проксимальной и дистальной третьей пищевода, кардиального и антрального отделов желудка, не менее трех образцов, на всю глубину эпителия с захватом собственной пластинки слизистой оболочки. Использованный в работе биопсийный материал был получен в ходе диагностических эзофагогастродуоденоскопий по клиническим показаниям в рамках московских городских стандартов стационарной помощи (код стандарта 71.020 и 71.030), проведенных по протоколу ведения инвазивных диагностических процедур. Полученный материал фиксировали в 10% формалине. Далее после гистологической проводки кусочки заливали в парафин, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, проводили окраску по Маллори и проводили ШИК-реакцию с докрасиванием альциановым синим.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала проведено с использованием антител фирмы Dako: моноклональные мышинные антитела к CD4- и CD8- позитивным лимфоцитам, антитела к CD16 (натуральные киллеры), к CD20 (В-лимфоциты), к CD68 (макрофаги), к CD117 (тучные клетки). После окрашивания срезы были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (Leica). Слизистая оболочка пищевода объективно оценивалась по 11 структурным морфометрическим параметрам, слизистая оболочка желудка оценивалась по 24 параметрам [9, 10]. Структурные изменения эпителиального и подэпителиального слоев были изучены на полутонких срезах. Для выявления ультраструктурных особенностей клеток слизистых оболочек исследуемых органов ультратонкие срезы биоптатов получали на ультратоме LKB-III (Швеция), срезы дополнительно контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе Libra 120 (Karl Zeiss). Морфометрический анализ проводили с помощью окулярной измерительной тест-сетки Г.Г. Автандилова (1990) [11] и с помощью цифрового анализатора изображения Leica Quip и морфометрической программы Sima Scan.

Статистическую обработку результатов проводили с оценкой вида распределения, определением среднего M, стандартной ошибки ±se. Достоверность различий между независимыми выборками с нормальным распределением определяли по t-критерию Стьюдента. Выявление корреляционных связей проводили по коэффициенту Спирмена (Rs). Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты исследования. При морфологическом исследовании биоптатов в первой группе наблюдения в проксимальном отделе пищевода были обнаружены признаки хронического неспецифического эзофагита в 12 случаях из 24 (50%): атрофия и отек слизистой оболочки, уменьшение высоты эпителиального слоя и десквамация эпителиальных клеток, утолщение и расслоение базальной пластинки, умеренный диффузный склероз собственной пластинки слизистой оболочки (СПСО) и подэпителиальный склероз, площадь которых превышала соответствующие показатели в группе сравнения (табл. 1). Отмечен акантоз, папилломатоз многослойного плоского эпителия, умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистой основы с примесью эозинофильных лейкоцитов от 1 до 4 в поле зрения.

Таблица 1

Морфометрическая характеристика слизистой оболочки пищевода

Параметры исследования	1 группа n=64	2 группа n=106	3 группа n=78	Группа сравнения n=43
1	2	3	4	5
Толщина слизистой оболочки (мкм)	651,4±19,8	604,1±41,2	426,3±13,5* t=4,56	684,7±54,9
Высота эпителия (мкм)	173,1±9,7* t=2,99	167,2±12,3* t=3,01	154,9±13,6* t=3,59	216,4±10,6
Межэпителиальные лимфоциты (P/p)	3,9±0,4	2,4±0,3	1,33±0,31	5,4±1,2
Межэпителиальные эозинофильные лейкоциты (P/p)	0,78±0,01* t=3,16	3,13±0,14* t=17,4	1,71±0,13* t=8,2	0,61±0,03
Клеточная плотность инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки (абс. число на 250000мкм ²)	21,0±1,1* t=7,04	68,3±4,6* t=4,47	31,9±1,1* t=3,62	43,7±3,1
Лимфоциты инфильтрата (абс. число)	13,9±1,1* t=5,24	15,1±1,4* t=4,61	10,3±1,1* t=6,49	29,4±2,7
Эозинофильные лейкоциты инфильтрата (абс. число)	2,14±0,07	14,0±1,0* t=11,5	1,72±0,09* t=4,15	2,22±0,08

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Нейтрофильные лейкоциты инфильтрата (абс.число)	2,49±0,12	8,37±0,55* t=7,62	1,95±0,12* t=6,39	3,78±0,25
Плазмоциты инфильтрата (абс.число)	2,75±0,18	2,16±0,04* t=6,09	3,7±0,3	3,94±0,26
Площадь подэпителиального склероза (P/p)	5,22±0,43	24,8±2,2* t=9,61	15,4±1,2* t=9,16	3,12±0,25
Площадь склероза собственной пластинки слизистой оболочки (P/p)	8,42±0,58* t=3,07	14,9±1,2	17,9±1,5* t=3,42	11,8±0,9

M±se – среднее ± стандартная ошибка; t – коэффициент достоверности Стьюдента.

*Значимость различий между морфометрическими показателями групп наблюдений и группы сравнения – при $p \leq 0,05$.

Среди 15 пациентов второй группы оказалось трое (20%) с типичными признаками эозинофильного эзофагита. В биоптатах из проксимального отдела пищевода у этих больных выявлено преобладание в воспалительном инфильтрате внутриэпителиальных эозинофильных лейкоцитов более 20 в п/зрения (рис. 1 а), с наличием отдельных эозинофильных «микроабсцессов» (рис. 1 б). Характерным признаком явилось наличие выраженного подэпителиального склероза (рис. 1 в) и значительная инфильтрация макрофагами (рис. 1 г).

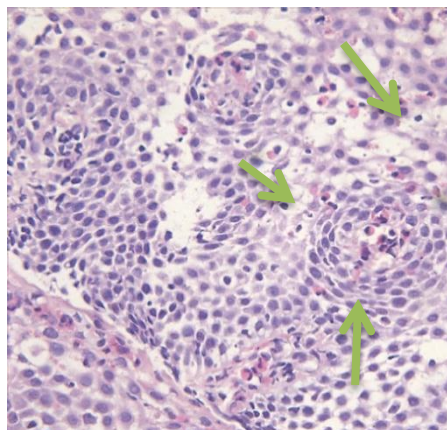


Рис. 1а. М., 23 года, 2 группа, биоптат пищевода. Эозинофильный эзофагит. Инфильтрация эпителия с преобладанием внутриэпителиальных эозинофильных лейкоцитов (→). Окраска гематоксилином и эозином. Х360

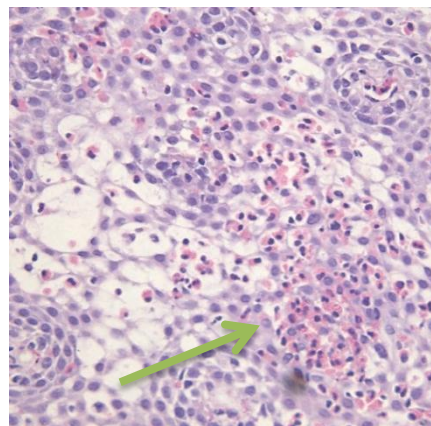


Рис 1б. М., 19 лет, 2 группа, биоптат пищевода. Эозинофильный эзофагит. Инфильтрация эпителия с формированием эозинофильных микроабсцессов (→). Окраска гематоксилином и эозином. Х360

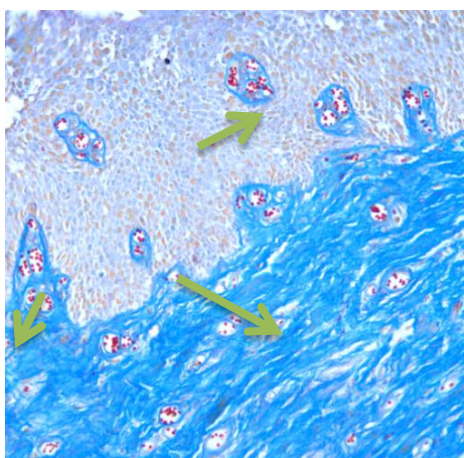


Рис. 1в. М., 34 года, 2 группа, биоптат пищевода. Эозинофильный эзофагит. Выраженный подэпителиальный склероз (→). Васкуляризация эпителиального и подэпителиального слоев (→). Окраска по Маллори. Х240

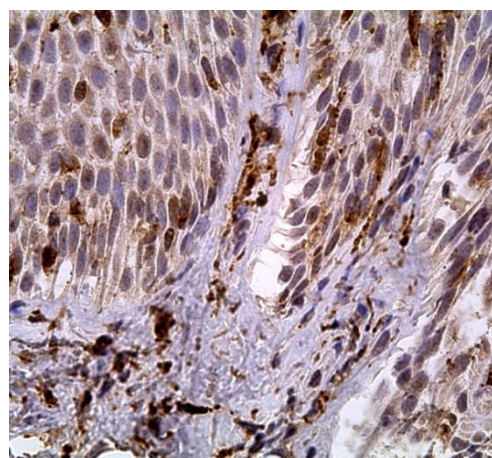


Рис 1г. М., 19 лет, 2 группа, биоптат пищевода. Эозинофильный эзофагит. Иммуногистохимическая окраска к CD68 (макрофаги). Значительное количество клеток в эпителии и подэпителиальном слое. Х360

Наиболее выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода выявлены во 2 группе наблюдений, т.е. у пациентов с БА средней степени тяжести, использующих в базисной терапии ингаляционные глюкокортикостероидные препараты. Об остроте воспалительного процесса свидетельствуют наибольшие морфометрические показатели инфильтрации нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами, высокая клеточная плотность инфильтрата.

3 группа наблюдений характеризовалась признаками пониженных защитных слизеобразующих механизмов и процессов клеточного обновления, что проявлялось выраженной атрофией слизистой оболочки пищевода, ее изъязвлением, десквамацией эпителия, атрофией желез пищевода и мукоцитов подслизистой основы, склерозом СПСО и подэпителиальным склерозом. В пищеводе выявлены прямые и обратные корреляционные связи между морфометрическими параметрами внутри 2 (R2п) и 3 (R3п) групп наблюдений. Общие для обеих групп – прямая зависимость между высотой эпителия и степенью межэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации (R2п=0,68, R3п=0,73), а также между площадью подэпителиального склероза и числом межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов (R2п=0,75, R3п=0,60).

На полутонких срезах и на ультраструктурном уровне наблюдались характерные признаки альтерации, многие из которых не встречались в группе сравнения: оголение, расслоение и склероз базальной мембраны (рис. 2а, б), внутриклеточные липидные включения (рис. 2в) во всех трех группах, атрофия и десквамация эпителиальных клеток, явления клазматоза, уплотнение межклеточных контактов (рис. 2г).

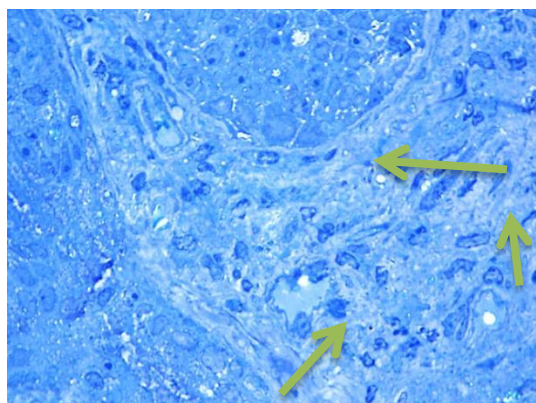


Рис. 2а. М., 42 года, 1 группа, биоптат пищевода. Полутонкий срез. Атрофия многослойного эпителия, расслоение и утолщение базальной мембраны (→), подэпителиально – фибробласты (→), лимфоциты (→), нейтрофильные лейкоциты, истончение эндотелиальных клеток, расширение просвета сосудов (→). Окраска толуидиновым синим. X1200

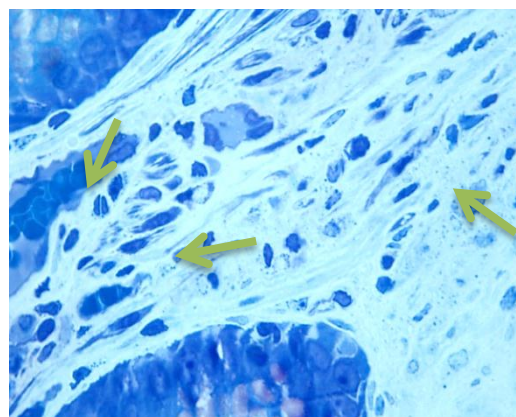


Рис. 2б. М., 56 лет, 2 группа, биоптат пищевода. Полутонкий срез. Многослойный эпителий, подэпителиально – фибробласты (→), отек, расслоение базальной мембраны, расширение просветов сосудов (→), истончение эндотелиальных клеток, сладж эритроцитов (→). Окраска толуидиновым синим. X1200

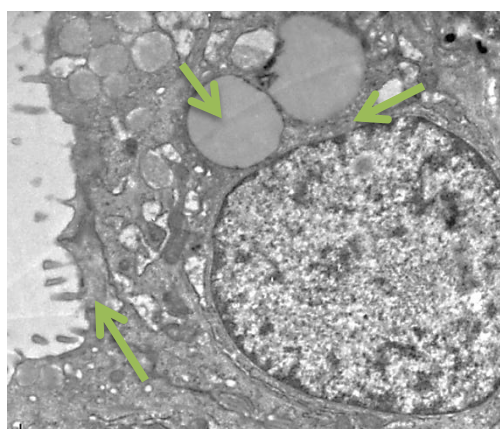


Рис. 2в. М., 39 лет, 1 группа, биоптат пищевода, ТЭМ. Везикуляция цитоплазмы в апикальном отделе (→). Парануклеарно расположенные липидные гранулы (→). X6000

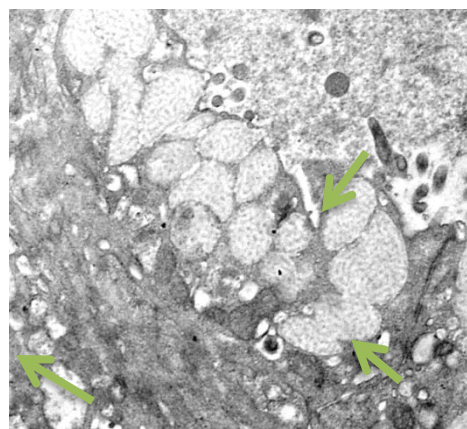


Рис. 2г. М., 42 года, 3 группа, биоптат пищевода, ТЭМ. Везикуляция цитоплазмы (→), нарушенное секретообразование, явления клазматоза (→), уплотнение межклеточных контактов (→). X6300

При патоморфологическом исследовании гастробиоптатов в 1 группе наблюдений были обнаружены признаки хронического эрозивного гастрита в 90% случаев. Патологический процесс характеризовался умеренной атрофией слизистой оболочки, отеком эпителиальных клеток (рис. 3а), образованием эрозий и микроэрозий, местами с наложением фибрина, гиперпродукцией слизи (рис. 3б), умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы. Окраска по Маллори выявила умеренные признаки склероза слизистой оболочки у половины пациентов (рис. 3в). ИГХ исследование показало преобладание макрофагов и натуральных киллеров в составе воспалительного инфильтрата (рис. 3г).

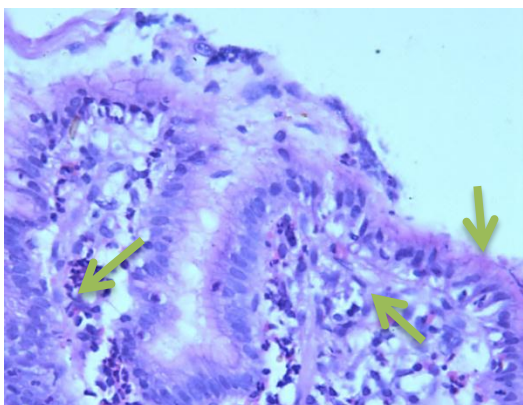


Рис. 3а. Биоптат желудка. М., 37 лет, 1 группа. Отек эпителиальных клеток и межклеточных промежутков (→), умеренная атрофия слизистой оболочки. Гиперпродукция слизи. Инфильтрация лимфоцитами (→), нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами (→). Окраска гематоксилином и эозином. Х360

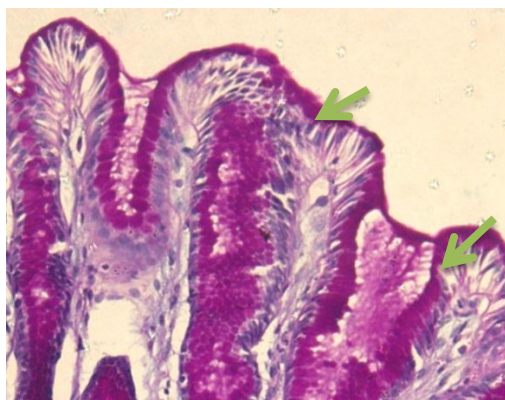


Рис. 3б. Биоптат желудка. М., 39 лет, 1 группа. Атрофия эпителия, признаки гиперпродукции слизи (→). ШИК-реакция с докрасиванием альциановым синим. Х360

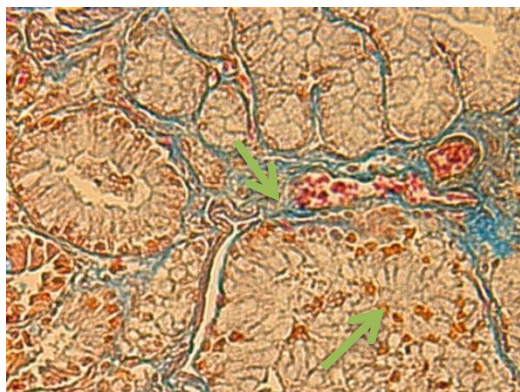


Рис. 3в. Биоптат желудка. М., 52 года, 1 группа. Признаки умеренного подэпителиального и параваскулярного склероза (→) слизистой оболочки. Окраска по Маллори. Х360

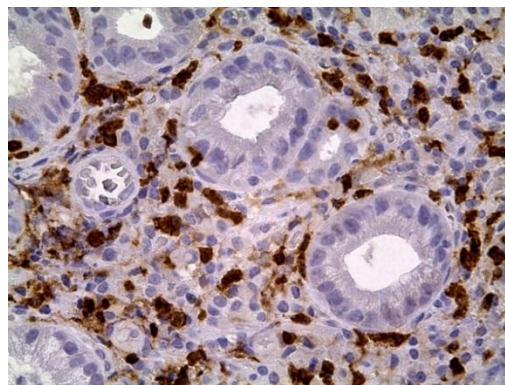


Рис. 3г. Биоптат желудка. ИГХ. CD16. М., 41 год, 3 группа. Большое число натуральных киллеров, расположенных подэпителиально. Х360

Среди пациентов 2 группы у 60% наблюдались типичные признаки атрофического гастрита с гиперпродукцией слизи и умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки, с примесью лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов. Обращала на себя внимание значительно меньшая распространенность и выраженность атрофического и эрозивного процессов и склероза по сравнению с 1 группой (табл.2). Единичные микроэрозии, подэпителиальные кровоизлияния и умеренный фиброз отмечены лишь у 30% пациентов.

В материалах пациентов 3 группы характерным признаком явились выраженные атрофические и эрозивные процессы, выявленные во всех наблюдениях. Во всех биоптатах желудка отмечалась резкая атрофия слизистой оболочки, десквамация эпителия, микроэрозии, призна-



ки значительного снижения продукции слизи, выраженный фиброз СПСО, умеренная лимфоцитарная инфильтрация с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов.

Таблица 2

Морфометрическая характеристика слизистой оболочки желудка

Исследуемый параметр	1 группа n=114	2 группа n=82	3 группа n=79	Группа сравнения n=62
Толщина слизистой оболочки (мкм)	838±34* t=2,17	1025±16	781±17* t=2,8	1064±98
Высота поверхностного эпителия (мкм)	26,2±2,4	29,7±1,6	21,3±1,7* t=2,49	28,9±1,4
Высота ямочного эпителия (мкм)	19,1±1,4	21,3±1,9	18,1±1,4	19,2±1,7
Межэпителиальные лимфоциты (P/p)	16,7±1,3	13,4±0,9	15,1±1,1	15,1±1,4
Межэпителиальные CD4-положительные лимфоциты (P/p)	10,1±0,8	8,1±0,7* t=3,01	8,96±0,73* t=2,21	11,3±0,8
Межэпителиальные CD8-положительные лимфоциты (P/p)	2,72±0,21	3,11±0,18	3,45±0,27* t=2,03	2,81±0,12
Межэпителиальные В-лимфоциты (P/p)	0	0,34±0,02	0	0
Межэпителиальные эозинофильные лейкоциты (P/p)	6,15±0,37* t=9,33	4,22±0,19* t=7,45	2,51±0,08	2,38±0,19
Межэпителиальные нейтрофильные лейкоциты (P/p)	4,10±0,39	1,72±0,07* t=5,42	1,39±0,08* t=6,52	3,43±0,31
Межэпителиальные макрофаги (P/p)	24,9±1,4	29,7±2,2	54,8±3,5* t=7,2	26,1±1,9
Клеточная плотность инфильтрата (на 250000 мкм ²)	8943±407	6205±371* t=5,13	9330±329	8672±306
Лимфоциты инфильтрата (абс.число)	3280±119	2095±55* t=3,34	2987±102	3073±287
CD4-положительные лимфоциты инфильтрата (абс.число)	123,5±10,2* t=7	104,0±9,8* t=8,23	151,8±16,9	242,3±13,6
CD8-положительные лимфоциты инфильтрата (абс.число)	146,1±8,9* t=5,1	103,7±9,2* t=5,5	297,4±13,2	264,8±21,3
В- лимфоциты инфильтрата (абс.число)	66,0±3,7	67,9±4,4	69,4±6,1	61,1±4,3
Натуральные киллеры (абс.число)	424,6±21,5	419,2±14,2	582,7±28,9* t=5,56	409,4±11,4
Эозинофильные лейкоциты (абс.число)	139,4±8,2* t=9,2	84,6±4,9* t=4,7	67,1±4,2* t=2,22	53,9±4,2
Нейтрофильные лейкоциты (абс.число)	88,4±5,4* t=2,52	45,1±2,2* t=6,7	59,6±5,1* t=5,02	118,3±10,5
Плазмоциты инфильтрата (абс.число)	2704±187	3061±229* t=2,51	2503±101	2389±134
Тучные клетки инфильтрата (абс.число)	627,5±23,1	644,1±38,9* t=2,51	632,9±22,8	602,4±18,2
Макрофаги инфильтрата (абс.число)	1525±92* t=3,9	1287±54* t=2,57	2909±173* t=6,5	1021±88
Площадь подэпителиального склероза (P/p)	4,21±0,39* t=3,99	3,19±0,18* t=2,4	7,70±0,58* t=8,6	2,55±0,17
Площадь склероза собственной пластинки слизистой оболочки (P/p)	6,34±0,52* t=3,51	4,11±0,31	9,48±0,76* t=6,46	4,37±0,21

Примечание: M±se – среднее ± стандартная ошибка; t – коэффициент достоверности Стьюдента.

*Значимость различий между морфометрическими показателями групп наблюдений и группы сравнения – при p≤0,05.

Результаты проведенного ИГХ исследования показали у пациентов с БА в слизистой оболочке желудка, интраэпителиально и подэпителиально, с утяжелением степени БА уменьшение количества CD4-клеток и увеличение числа CD8-клеток, натуральных киллеров и макрофагов. Эти морфологические отличия от группы сравнения наиболее выражены в 3 группе. Показано также увеличение суммарной плотности клеточного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка в первую очередь за счет натуральных киллеров и макрофагов, а также за счет CD8-клеток у больных БА 3 группы по сравнению с контрольными цифрами.

Выявлены корреляционные связи между морфометрическими параметрами слизистой оболочки желудка внутри 3 группы (R_ж): обратная зависимость между высотой поверхностного эпителия и степенью межэпителиальной инфильтрации макрофагами (R_ж=-0,78) и натуральными киллерами (R_ж=-0,81), а также прямая связь между площадью подэпителиального склероза и числом межэпителиальных макрофагов (R_ж=0,75), натуральных киллеров (R_ж=0,64) и макрофагов инфильтрата (R_ж=0,81), эта же зависимость касается и склероза СПСО (R_ж=0,47; 0,66 и 0,76 соответственно).

Изучение полутонких срезов и ультраструктуры клеток слизистой оболочки желудка подтвердило наличие поражений слизистой оболочки со следующими характерными для БА признаками [12]: расслоение и утолщение базальной мембраны (рис. 4а, б), липидные гранулы и капли в клетках и межклеточном пространстве (рис. 4в), везикуляция цитоплазмы, дегрануляция и вакуолизация гранулярного эндоплазматического ретикулума, уплотнения межклеточных контактов (рис. 4г), истончение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР).

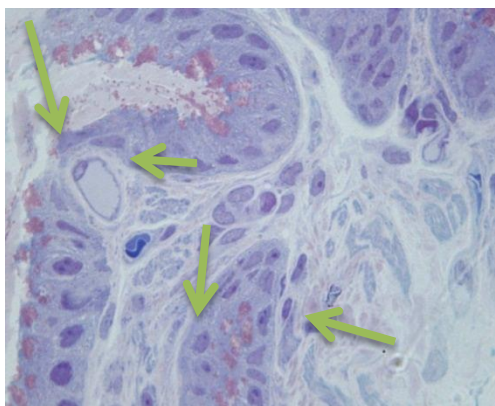


Рис 4а. Ж., 43 года, 1 группа. Гастробиоптат. Полутонкий срез. Атрофия эпителия, везикуляция апикальной части цитоплазмы. Изменения сосудов МЦР: истончение эндотелиальных клеток (→), расширение просветов сосудов (→). Окраска толуидиновым синим. X1200

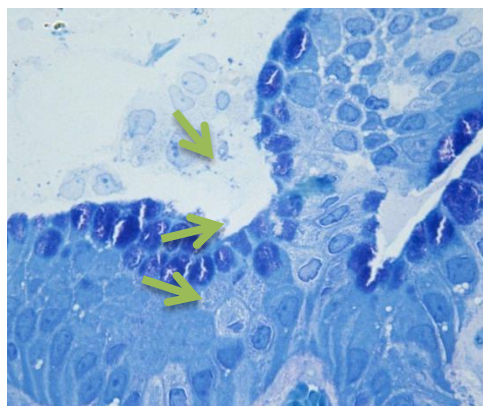


Рис. 4б. Ж., 39 лет, 1 группа. Гастробиоптат. Полутонкий срез. Атрофические и деструктивные поражениями эпителия, микроэрозии, десквамация эпителия (→), нарушение целостности цитоскелета, чередование «светлых» и «темных» клеток (→). Окраска толуидиновым синим. X1200

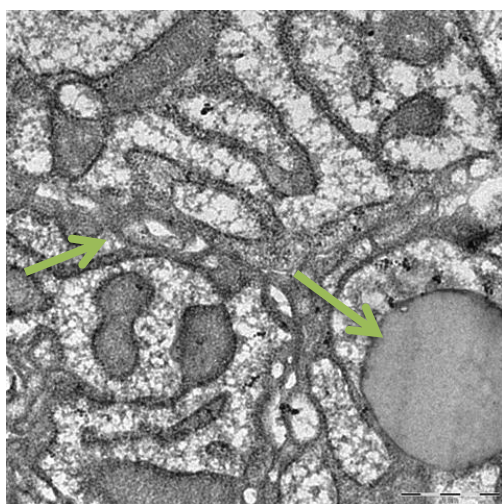


Рис 4в. М., 47 лет, 1 группа. Гастробиоптат. ТЭМ. Инвагинации гранулярного эндоплазматического ретикулума и его частичная дегрануляция (→). Деструкция митохондрий с просветленным матриксом. Липидные гранулы (→). X20000

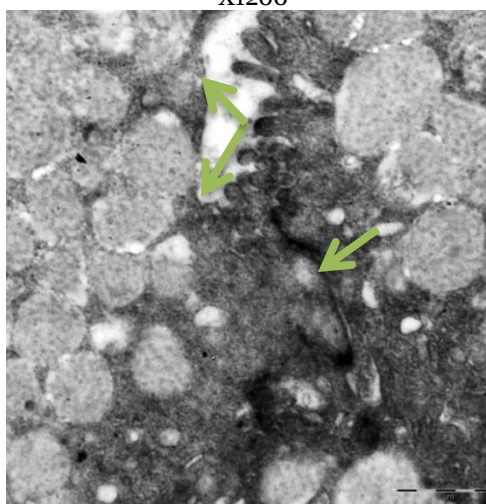


Рис. 4г. Ж., 51 год, 3 группа. Гастробиоптат. ТЭМ. Признаки гипоплазии и гипотрофии слизистых клеток, уплотнение межклеточных контактов (→), слияние секреторных гранул, нарушение целостности апикальных мембран (→). X12000

Результаты нашего исследования частично подтверждают опубликованные ранее научные данные о системном влиянии бронхиальной астмы на состояние всех слизистых оболочек

[13, 14], о единстве иммунитета слизистых оболочек [15], а также подтверждают результаты некоторых исследований по поводу гастропротекторного, мембраностабилизирующего и иммуномодулирующего действия низких терапевтических доз глюкокортикостероидных препаратов [16, 17, 18].

Выводы:

1. На основании результатов проведенного комплексного исследования слизистой оболочки пищевода и желудка сформулировано представление о ремоделировании слизистой оболочки исследуемых органов пищеварения при бронхиальной астме, которое включает более выраженные проявления атрофии и десквамации эпителия, склероз слизистой оболочки, оголение, расслоение и утолщение базальной мембраны, уплотнение боковых межклеточных контактов в отличие от группы без бронхиальной астмы.

2. Показано на клеточном и субклеточном уровнях и проанализировано морфометрическим методом гастропротекторное, противовоспалительное, и антисклеротическое действия ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов на слизистую оболочку желудка при бронхиальной астме. В пищеводе подобный эффект не отмечен.

3. Доказана активная роль макрофагов (с коэффициентом корреляции от 66 до 81), натуральных киллеров (с коэффициентом корреляции от 57 до 80) и дисбаланса CD4- и CD8-позитивных клеток (CD4/CD8<1) в развитии атрофии и склероза слизистой оболочки пищевода и желудка в отличие от группы сравнения.

4. Оценка влияния ингаляционных и пероральных глюкокортикостероидов на морфологическую характеристику исследуемых органов выявила признаки лекарственного патоморфоза хронического эзофагита и гастрита при бронхиальной астме разной степени тяжести с учетом вида базисной терапии.

Литература

1. Jaspersen D. Extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006; Vol. 52: 269 – 274.
2. Harding S. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999.-Vol.104 : 251-259.
3. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Щеголева Н.Н., Грачева Н.А. Клинико-морфологическая характеристика эозинофильного эзофагита у пациента с бронхиальной астмой. // *Архив патологии.* – 2012. – №4. – С.49-52.
4. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Щеголева Н.Н., Грачева Н.А. Эозинофильный эзофагит при бронхиальной астме. Обзор литературы. // *Клиническая медицина.* – 2012. – №6. – С. 7-11
5. Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И. Клинические аспекты некоторых наиболее распространенных сочетаний бронхиальной астмы с заболеваниями органов брюшной полости. // *Фундаментальные исследования.* – 2010. – №4. – С. 26-35.
6. Кириллов С.М., Кириллов М.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ. // *Пульмонология.* – 2010. – №5. – С. 85-89.
7. Немцов В.И., Александрова Р. А., Магидов. М.Я. Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны // *Аллергология.* – 2009. – №4. – С.18-21.
8. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2009, December 2011. <http://www.ginasthma.org/>
9. Голованова В.Е., Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Щеголева Н.Н., Иванова Е.В. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки пищевода при бронхиальной астме разной степени тяжести. // *Российский медико-биологический вестник имени И.П. Павлова.* – 2012. – № 2. – С.34-39.
10. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Щеголева Н.Н., Иванова Е.В., Быканова А.В. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести. // *Пульмонология.* – 2011. – №6. – С.94-99.
11. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
12. Непомнящих Г.И., С В. Айдагулова, Н.В. Трубникова. Ультроструктурное и морфометрическое исследование слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме. // *Бюл. exper. биол.* 2007. Т. 143, № 4. С.462-466.
13. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы: сходства и различия // *Consilium medicum.* 2001. – Т. 3. -№3. – С. 108 – 114.
14. Jeffery P.K., Turato G., Sietta M. Pathology of asthma. // *Europ. Respir. Monograph.*, 2003; 8: 114-125.
15. Непомнящих Д.Л., Г.А. Лапий, С.В. Айдагулова. Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов. / Под ред. Непомнящих Г.И. – М.: «Издательство РАМН», 2010. – С. 197-233.
16. Чернявская Г.М., Непомнящих Г.И., Айдагулова С В. Бронхиальная астма: поражения гастродуоденальной системы (клинические, функциональные и патоморфологические аспекты). Томск: «Печатная мануфактура», 2004.-154 с.



17. Parameswaran Nair, Sergei I Ochkur, Cheryl Protheroe, Elizabeth Simms. The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma. //Allergy Asthma Clin Immunol. 2011; 7(1): 4.

18. Hansen RA, Tu W, Wang J et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids. // Pharmacotherapy. 2008 Nov;28(11):1325-34.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATION OF ESOPHAGEAL MUCOSA AND GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

L.M. MIKHALEVA
T.G. BARKHINA
V.E. GOLOVANOVA
N.N. SCHEGOLEVA
N.A. GRACHEVA

*Institute of Human
Morphology, Moscow*

e-mail: morfolhum@yandex.ru

The article presents the results of the original clinical and morphological study of biopsies from the esophagus and the stomach of patients with bronchial asthma and in the comparison group. In bronchial asthma signs of inflammation had more severe manifestations of atrophy and sclerosis mucosa, the larger infiltration by macrophages, the larger thickening of the basement membrane than in the group without asthma. The study displayed gastroprotective, anti-inflammatory and anti-sclerotic effect of inhaled glucocorticosteroid drugs on the gastric mucosa. In the esophagus, this effect was not observed. The vision of the "remodeling" of the mucous membrane of the digestive system studied in asthma was formulated. We described the signs of drug pathomorphosis of chronic esophagitis and gastritis during bronchial asthma.

Keywords: asthma, esophageal mucosa, gastric mucosa, morphological study.

УДК: 616.366-002-07+616.153.96

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФЕРРИТИНА ПРИ СКРЫТОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ
М.А. СЕРДЮКОВ
Э.А. КЧИБЕКОВ
В.А. БОНДАРЕВ
А.В. ЗУРНАДЖЬЯНЦ

*Астраханская государственная
медицинская академия*

e-mail: zurvictor@yandex.ru

Как показатель острофазовой реакции нами использован тест на ферритин в качестве маркера для адекватной оценки активности воспаления и раннего выявления деструктивных процессов в желчном пузыре. Высокий уровень концентрации ферритина в сыворотке крови у больных острым холециститом коррелируют со степенью выраженности воспаления и гнойно-деструктивных изменений в желчном пузыре.

Ключевые слова: острый холецистит, деструктивный холецистит, ферритин.

В настоящее время острый холецистит является одним из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2, 7]. Значительный рост количества больных острым холециститом, отмечаемый в последние десятилетия, сопровождается увеличением доли пациентов пожилого и старческого возраста. Уровень летальности и послеоперационных осложнений [3, 4, 12], обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость этой проблемы, поэтому разработка надежных методов своевременной диагностики острого холецистита, особенно «скрытых» форм, является актуальной проблемой современной медицины. [5, 6, 7]. Важное значение имеет создание лабораторных панелей оценки степени тяжести и остроты патологического процесса при обострении хронических или скрыто протекающих форм этого заболевания. Она основывается на тщательном сборе анамнеза, объективных физикальных данных, лабораторных тестах, рентгенологического и компьютерного томографического исследования. Однако ни одна из этих позиций не дает надежного диагностического результата. Так точность только анамнестических и объективных данных при диагностике деструктивных состояний не превышает 57%.

Для оценки функционального состояния печени и желчных путей в клинической лабораторной диагностике применяется достаточно много биохимических тестов и маркеров [8, 9, 10, 11]. В тоже время, при диагностике многих деструктивных состояний хорошо зарекомендовал себя ферритин, который, по мнению многих исследователей, считается показателем деструкции тканей [12, 13].

Материалы и методы исследования. На первом этапе проведено исследование уровня ферритина в сыворотке больных острым (80 пациентов) и хроническим холециститом (56 пациентов). На втором этапе исследования проводилось определение титров ферритина в ткани желчного пузыря у этих больных.

Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом непрямого иммуноферментного анализа в нг/мл коммерческими тест-системами ЗАО «БиоХимМак» (Москва), а в ткани желчного пузыря определяли методом радиальной иммунодиффузии. Определение тканевого ферритина проводили после гомогенизации исследуемых тканей. Гомогенизация проводилась следующим образом. Патологически измененную ткань желчного пузыря удаленного во время холецистэктомии измельчали и растирали со стеклянным порошком до сметанообразной консистенции. Для разрушения клеточных мембран и структур проводили 3-х кратное размораживание и замораживание гомогената. Затем проводили экстракцию растворенных белков физиологическим раствором из расчета 3 объема на 1 г ткани.

Для идентификации ферритина в тканевых биоптатах использована та же стандартная тест-система, определяющая эквивалентное соотношение известного антигена и соответствующее ему антитела. Изменения концентрации ферритина в сыворотке крови у большинства обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в тканях.

Полученные результаты исследований обработаны с помощью пакета статистического анализа Statistica 6, SPSS V 10.0.5, программ «STATLAND», «EXCEL-97», «Basic Statistic» с учетом стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление критерия t Стьюдента для оценки достоверности различий. Данные представлены в виде $M \pm m$, достоверные различия обсуждались при $t = < 0,001$.



Результаты и обсуждение. Установлена четкая зависимость концентрации тканевого ферритина от степени деструктивного процесса. Колебания ферритина в сыворотке крови варьировали при катаральном от 50 до 60 нг/мл, а при деструктивном холецистите до 306 нг/л. Значения ферритина в сыворотке от 0 до 10 нг/мл, ткани желчного пузыря от 0 до 0,25 мг/л – приняты за 1 балл.

Уровень сывороточного ферритина был более высок при деструктивных формах острого холецистита, и составил (306,0±62,3 нг/мл $p < 0,01$), что соответствовал 30 баллам, по сравнению с уровнем ферритина при хроническом холецистите (59,3±15,23 нг/мл, $p < 0,05$) – 6 баллов и контрольным уровнем ферритина (21,9±1,35 нг/мл, $p < 0,01$) – 2 балла (таблицы 1,2).

При сумме количества ферритина в сыворотке крови и в ткани желчного пузыря до 10 баллов – судят о не деструктивном холецистите, а при сумме выше 10 баллов – о деструктивном.

Таблица 1

Содержание Ф (M±m) в сыворотке крови больных в зависимости от формы холецистита

Форма холецистита	n	Содержание Ф (M±m), нг/мл	P
Катаральный	7	55,1±13,74	$p < 0,05$
Флегмонозный	12	306,0±62,3	$p < 0,01$
Гангренозный	5	78,3±21,73	$p < 0,05$
Хронический	7	59,3±15,23	$p < 0,05$
Контрольная группа	6	21,9±1,35	

Таблица 2

Содержание Ф (M±m) в экстрактах желчного пузыря в зависимости от формы холецистита и зоны поражения

Форма холецистита	n	Содержание Ф в морфологически измененных зонах желчного пузыря мг/л на 1 у.е. общего белка, M± m			Среднее содержание Ф по всем зонам M± m
		Наибольшая	Промежу-Точная	Наименьшая	
Хронический	10	0,94±0,76	0,28±0,23	1,2±1,11	0,81±0,7
Катаральный	7	3,9±1,24	2,2±1,2	2,45±0,42	2,85±1,68
Флегмонозный	15	3,08±0,3	10,8±1,88	7,2±1,72	7,03±2,42
Гангренозный	7	1,0±0,73	0,64±0,56	0,94±0,54	0,86±0,61

Снижение содержания Ф при гангренозном холецистите связано с тем, что на фоне некроза тканей увеличивается активность протеолитических ферментов (катепсины), которые разрушают не только структурные элементы клеток, но и белки, в том числе и Ф, фрагменты деградации которого иммунохимически не определяются.

Воспалительная деструкция подтверждена у всех больных при визуальной характеристике операционных находок и последующим гистологическим исследованием. Среди них были и пациенты со «скрытыми» формами острого холецистита, диагностика деструктивного состояния у которых традиционными методами была затруднительна, а операционные находки подтвердили необходимость и своевременность хирургического лечения.

Выводы:

1. Выявленные изменения концентрации ферритина (Ф) в сыворотке крови у больных с острым холециститом коррелируют со степенью выраженности воспаления и гнойно-деструктивных изменений.
2. Высокий уровень Ф более 306,0±62,3 нг/мл характерен для гнойно-деструктивного процесса в желчном пузыре и может быть использован для раннего выявления деструкции, степени распространенности патологического процесса, что позволило у 78% больных с острым холециститом выявить деструктивные формы острого холецистита.

Литература

1. Барановский П.В. Клиническое значение С-реактивного белка / Барановский П.В., Куцин Н.Ф. // Врач. Дело.- 1998.- № 10.- С. 75-79.
2. Бебуришвили А.Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита / А.Г. Бебуришвили, А.В. Быков, Е.Н. Зюбина // Хирургия.- 2005.- № 1.- С. 43- 47.



3. Богомякова Т.М. Некоторые вопросы лечения больных третичным перитонитом / Т.М. Богомякова, Ф.В. Галимзянов // Инфекции в хирургии.- 2008.- Т.6.- С.14-15.
4. Бондарев Р.В. Особенности хирургической тактики при лапароскопической холецистэктомии в условиях перивезикального абсцесса, распространенного перитонита / Р.В. Бондарев // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2-3. – С. 65-66.
5. Брискин Б.С. Прогнозирование течения хирургических инфекций у больных пожилого и старческого возраста / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко, Г.Э. Петерс // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №6. – С. 40-46.
6. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии / Ю. М. Гаин, Г. Я. Хулуп, Н. В. Завада, С. А. Алексеев, В. Г. Богдан. – Минск, 2005. – 299 с.
7. Дибиров М.Д. Особенности хирургической тактики, профилактика и лечение осложнений при остром холецистите у лиц старческого возраста / М.Д. Дибиров, Е.И. Родионов, А.А. Юанов, и др. // Инфекции в хирургии.- 2010.- Т8.-№2.- С.12-15
8. Ермолов А.С. Хирургия желчнокаменной болезни от пройденного к настоящему / А.С. Ермолов, А.В. Упырев, П.А. Иванов // Хирургия.-2004.-№5.-С.-9.
9. Зурнаджянц В.А. Патогенез и коррекция экстраэпителиальных осложнений абдоминальной хирургической инфекции / В.А. Зурнаджянц, А.А. Жидовинов // Под ред. В.С. Савельева.- М., 2008.- 783 с.
10. Назаренко Г.И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2002. – 568 с.
11. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления./ Назаров П. Г.- С-Пт., «Наука», 2001.- 401 с .
12. Kimura Y. Definition, pathophysiology, and epidemiology of cholangitis and cholecystitis. / Kimura Y., Takada T., Kawarada Y. [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007.- P.15– 26.
13. Keus F. Surgical aspects of symptomatic cholecystolithiasis and acute cholecystitis. / Keus F., Broeders I., van Laarhove C. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006. – P. 31 – 51.

DIAGNOSTIC ROLE OF FERRITININ IN ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

V.A. ZURNADZHYANTS
M.A. SERDYUKOV
E.A. KCHIBEKOV
V.A. BONDAREV
A.V. ZURNADZHYANTS

As an indicator of acute phase reaction we used the test for ferritin as a marker for an adequate assessment of inflammatory activity and early detection of destructive processes in the gallbladder. High concentration of serum ferritin in patients with acute cholecystitis correlates with the severity of inflammation and purulent- destructive changes in the gallbladder.

*Astrakhan State
 Medical Academy*

Keywords: acute cholecystitis, destructive cholecystitis, ferritin .

e-mail: zurvictor@yandex.ru



УДК: 617.55-007.43-001.4-07

ФЕРРОПРОТЕИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В РАНЕ ПРИ ГРЫЖАХ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

В.А.ЗУРНАДЖЬЯНЦ
В.А. БОНДАРЕВ
Э.А. КЧИБЕНОВ
А.В. ЗУРНАДЖЬЯНЦ

*Астраханская государственная
медицинская академия*

e-mail: zurviktor@yandex.ru

При использовании синтетических материалов для пластики передней брюшной стенки при грыжесечении по поводу ущемленных грыж увеличивается риск возникновения воспалительных послеоперационных осложнений. С целью ранней диагностики их нами изучены белки острой фазы (лактоферрин и ферритин), ассоциированных с воспалением и отражающих разные стороны патологического процесса, играющих важную и разностороннюю роль в патогенетических механизмах воспаления.

Выявленные изменения концентрации лактоферрина и ферритина в экссудате больных, оперированных по поводу вентральных грыж, коррелируют со степенью выраженности воспалительного процесса в ране.

Ключевые слова: грыжи передней брюшной стенки, ущемление, грыжесечение, лактоферрин, ферритин.

Актуальность проблемы лечения ущемленных грыж передней брюшной стенки заключается в значительной тяжести и опасности возможных осложнений, а также высокой частотой встречающейся патологии. По данным литературы, а также на основании собственного опыта, основная часть ущемления приходится на паховые (58%), пупочные (24%) и послеоперационные грыжи (12%), а остальные 6% приходятся на бедренные, поясничные и грыжи Спигелевой линии [1, 2, 5, 6]. Решение вопроса профилактики послеоперационных осложнений при грыжесечении по поводу послеоперационных вентральных грыж является ведущим в лечении данной группы больных [2, 5, 6]. В последние годы интерес исследователей направлен на изучение «минорных» белков сыворотки крови, содержание которых в норме крайне мало и часто находится за пределами чувствительности традиционных методов их тестирования. Вместе с тем, при некоторых физиологических состояниях (беременность) и при патологических процессах концентрация этих белков в плазме резко возрастает в 10-100 и более раз [4, 7]. Чаще всего эти белки выявляются при острых воспалительных процессах в организме, что, по-видимому, связано с их участием в процессах метаплазии, гиперплазии, альтерации, патологической и физиологической репарации. Поэтому многие «минорные» белки стали обозначаться как белки острой фазы воспаления [7]. При несостоятельности защитного барьера и/или попадании через лимфатическую систему в системный кровоток этих медиаторов развивается острофазовый ответ организма (ОФФ) [3].

Показано повышение уровня лактоферрина (ЛФ) сыворотки крови при онкологических и воспалительных заболеваниях [4]. Обнаружено повышение концентрации ЛФ в вагинальной слизи при кандидозе, трихомониазе и бактериальном вагинозе, коррелирующее со степенью выраженности воспаления слизистой. Повышение уровня ЛФ в слизистой желудка и желудочном соке связывают с обострением гастрита, вызванным инфекцией *Helicobacter pylori*. Определение концентрации ЛФ используется для достоверной оценки тяжести инфекционного поражения и прогнозирования послеродовых гнойно-септических осложнений. При тяжелых эндометритах содержание ЛФ возрастает в 6-7 раз, при гнойных процессах в хирургической практике – в 10 раз. По мнению ряда исследователей, ЛФ является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса [3, 4].

Ферритин – растворимый в воде комплекс гидроксифосфата железа с белком апоферритином. Наибольшее его количество находится в клетках печени, селезенки, костного мозга и ретикулоцитах, где наиболее интенсивно проходят процессы синтеза, созревания и деградации эритроцитов и ферритин активно участвует в метаболизме и перераспределении железа в организме. Интерес к исследованию этого белка, заметно возросший в последние годы, обусловлен его ролью в функционировании антиоксидантной системы организма, а также возможностью использования как биохимического маркера острой фазы воспаления [3]. Изменение концентрации ферритина тесно связано с изменением его метаболизма в энтероците при синдроме кишечной (энтеральной) недостаточности [3, 4].

Ряд авторов считает, что ферритин является не только показателем деструкции и воспаления, но и стимулятором клеточной пролиферации, и может объективно отражать характер восстановительных процессов в организме [3, 4].

При патологических состояниях ферритин определяется не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, плевральная жидкость, синовиальная жидкость). Таким образом, ферритин и лактоферрин, являясь белками острой фазы воспаления, одновременно могут служить биомаркерами интенсивности воспалительного процесса при ряде патологических состояний.

Материалы и методы исследования. С 2006 по 2011 годы на клинических базах кафедры АГМА по поводу ущемленных грыж было оперировано 157 больных в возрасте от 35 до 87 лет. С паховыми грыжами было 83 (52,9%) пациента, с пупочными – 41 (26,1%) пациент, с послеоперационными – 23 (14,6%), с бедренными – 10 (6,4%) пациентов. Женщин было 76 (48,4%), мужчин – 81 (51,6%). В 11 случаях ущемленных грыж (8 при паховых и 3 при пупочных) во время осмотра, транспортировки или подготовки больного к операции произошло выправление грыжевого содержимого в брюшную полость.

Во время операции ущемление кишечника наблюдалось у 78 (49,7%) пациентов, с развитием кишечной непроходимости в 15 (9,6%) случаях. У 2 больных с ущемленными паховыми грыжами и у 1 пациента с пупочной грыжей во время операции выявлена флегмона грыжевого мешка. У 96 (61,1%) больных в качестве пластического материала применялась полипропиленовая сетка, у 56 (35,7%) пациентов проводилась пластика дефекта апоневроза местными тканями, а в 5 (3,2%) случаях выполнена пластика аутодермальным лоскутом по Янову.

Пластика полипропиленовой сеткой была выполнена: при паховых грыжах в 59 (61,5%) случаях; при пупочных – у 15 (15,6%) больных; при послеоперационных грыжах сетка применялась у 22 (22,9%) пациентов. При пупочных и послеоперационных грыжах применялся способ активного управляемого дренирования раны, разработанный на кафедре.

Для определения степени выраженности воспаления, в отделяемом из послеоперационных ран исследовали уровни острофазовых белков – ферритина (Ф) и лактоферрина (ЛФ), отвечающих за воспалительную реакцию тканей.

Результаты. В ближайшие сроки послеоперационного периода осложнения встречались у 19 (12,2%) больных. Развитие абдоминального компартмент-синдрома в послеоперационном периоде наблюдали у одного пациента с ущемленной гигантской послеоперационной грыжей (пластика выполнялась полипропиленовой сеткой). Наиболее распространенными осложнениями в раннем послеоперационном периоде были: нагноение послеоперационной раны у 4 (2,5%) больных, из которых 3 случая приходится на операции с применением имплантата; образование сером послеоперационной раны отмечены у 8 (5,1%) пациентов и основная масса их пришлась на операции с применением сетки. Возникновение сером в надсечном пространстве наблюдалось при выраженном подкожно-жировом слое, в случае неадекватного дренирования послеоперационной раны, а также при индивидуальной аллергической реакции организма. Удаление сетки произведено в одном случае – у пациента с ущемленной послеоперационной грыжей передней брюшной стенки произошло нагноение послеоперационной раны, с дальнейшей транслокацией и деформацией протеза (повторно больной оперирован через 8 месяцев).

У больных с ущемленными грыжами, где пластика дефекта апоневроза проводилась местными тканями, наблюдались следующие осложнения: нагноение раны у 5 больных, образование сером – в 4 случаях. У одного пациента с нагноением послеоперационной раны наблюдалась эвентрация.

Динамика белков острой фазы (БОФ) в экссудате больных с ущемленными грыжами представлена в таблице.

Таблица

Динамика белков острой фазы (БОФ) в экссудате больных с ущемленными грыжами

БОФ	Срок после операции	Гнойный экссудат (n=9)	Серозный экссудат (n=9)
Ф (нг/мл)	1-3 сутки	354±96,6*	1474±124,3*
	4-5 сутки	559±33,1*	2633±73,1*
	6-7 сутки	3937±28,9*	1739±98,9*
	9-11 сутки	2626±32,9	
ЛФ (нг/мл)	1-3 сутки	18549±3302*	17295±2560*
	4-5 сутки	19649±3335*	22484±2465*
	6-7 сутки	22049±1283*	2244±1222*
	9-11 сутки	24469±2162*	

Примечание: * – достоверные (начиная с $p < 0,05$) различия между группами.



У больных с нагноением послеоперационной раны независимо от способа герниопластики наблюдались высокие титры белков острой фазы (Φ - $3937 \pm 28,9^*$ нг /мл, ЛФ – $24448 \pm 2162^*$ нг/мл), при серозном отделяемом концентрация белков была невысокой (Φ - $1739 \pm 98,9^*$ нг /мл, ЛФ- $2244 \pm 1222^*$ нг/мл).

Обсуждение. Количество послеоперационных осложнений при ущемленных грыжах передней брюшной стенки, а также динамические изменения уровня белков острой фазы не ограничивает возможности применения полипропиленовой сетки при данной патологии и не зависит от выбора способа пластики дефекта апоневроза. Специфические осложнения при использовании протезирующих материалов, в виде сером послеоперационной раны, разрешаются консервативными мероприятиями в 99% случаев. При ущемленных грыжах передней брюшной стенки противопоказанием для применения полипропиленовой сетки являются флегмона грыжевого мешка, а также изначальное инфицирование операционной раны. Применение полипропиленовой сетки при ущемленных послеоперационных грыжах с большим дефектом апоневроза в качестве пластического материала, позволяет избежать в послеоперационном периоде таких осложнений, как абдоминального компартмент-синдрома, дыхательной недостаточности и рецидива заболевания.

Выводы:

1. Выявленные изменения концентрации лактоферрина (ЛФ), ферритина (Φ), в экссудате больных, оперированных по поводу вентральных грыж, коррелируют со степенью выраженности воспаления и гнойно-деструктивных изменений в тканях.
2. Достоверно высокие концентрации Φ , ЛФ в экссудате позволяют использовать этот диагностический биоматериал, как простой, экономичный и высокочувствительный тест для ранней диагностики гнойно – деструктивного процесса.
3. Использование диагностического теста на Φ , ЛФ позволяет своевременно корректировать объем и тактику лечебных мероприятий.

Литература

1. Жебровский, В.В. Хирургия грыж / В.В. Жебровский. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2005.- 384 с.
2. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций / В.В.Жебровский. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2009. - 440 с.
3. Журихин А.В., Кутуков В.Е. Системная воспалительная реакция при разных вариантах течения острого калькулезного холецистита / А.В.Журихин, В.Е.Кутуков // «Цитокины и воспаление». – 2011. – Т. 10.- № 2.- С. 28–31.
4. Илюкевич, Г.В. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните Г.В. Илюкевич / Весці НАН Беларусі. Сер. мед-біял.наук. – 2002. -№2. – С. 23-25.
5. Протасов А.В., Богданов Д.Ю., Магомадов Р.Х. Практические аспекты современных герниопластик/ А.В.Протасов, Д.Ю. Богданов, Р.Х. Магомадов.- М.:Русаки.-2011.-207 с.
6. Славин Е.А., Федоров И.В., Сигал Е.И. / Е.А.Славин, И.В.Федоров, Е.И. Сигал.- Осложнения хирургии грыж живота. М.: Профиль.- 2005.-175 с.
7. Kovacs A., Green F., Hansson L. et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein / A. Kovacs, F.Green, L.Hansson// Atherosclerosis.- 2005.- Т.178.- P.193–198.

FERROPROTEINS IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE WOUND HERNIA OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL

V.A. ZURNADZHYANTS
V.A. BONDAREV
E.A. KCHIBEKOV
A.V. ZURNADZHYANTS

*Astrakhan State
 Medical Academy*

e-mail: zurvictor@yandex.ru

The use of synthetic materials for the plastics of the anterior abdominal wall at about herniotomy strangulated hernia increases the risk of inflammatory postoperative complications. For early diagnosis, we studied their acute phase proteins (lactoferrin and ferritin) associated with inflammation and reflect the different sides of the pathological process, which play an important and diverse role in the pathogenic mechanisms of inflammation.

Identified changes in the concentration of lactoferrin and ferritin in the exudate in patients operated on for ventral hernias, correlate with the severity of the inflammatory process in the wound.

Keywords: Hernias of the anterior abdominal wall, pinching, hernia repair, lactoferrin, ferritin.

УДК: 616.12-008.331.1-092:616-056.52:616.126-31:576.8.077.3

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ И МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ**А.А. АНДРЕЕВА
В.В. ШКОЛЬНИК
Н.В. ЯРМЫШ***Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина**e-mail:
sunorion.anastasya@gmail.com*

В статье представлены данные о взаимосвязи сосудистого воспаления с ремоделированием общей сонной артерии у больных гипертонической болезнью на фоне абдоминального ожирения. В связи с тем, что висцеральная жировая ткань вырабатывает про- и противовоспалительный цитокины, такие как интерлейкин-4, интерлейкин-6 и С-реактивный белок, которые активно участвуют в регуляции сосудистого воспаления и в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Изучение взаимосвязей иммунных факторов воспаления с ремоделированием сосудистой стенки позволит улучшить прогнозирование кардиоваскулярных событий и разработки качественной профилактики.

Ключевые слова: маркеры иммунного воспаления, комплекс интима-медиа, ремоделирование сосудов, гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение.

Ожирение носит характер эпидемии не только среди взрослого населения, но и детей [14]. По данным всемирной организации здравоохранения больше 1,4 миллиарда среди взрослого населения старше 20 лет страдает от избыточной массы тела. Из них ожирением страдает более 200 миллионов мужчин и 300 миллионов женщин [6]. Так же ожирение относится к фактору, который повышает риск развития сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ), ранней инвалидизации и смертности [15]. Зачастую ожирение сочетается с гипертонической болезнью (ГБ), которая так же способствует повышению кардиоваскулярного риска и смертности.

Неотъемлемую роль в развитии ГБ играет атеросклероз. В настоящее время ведущую роль в патогенезе атеросклероза отводят сосудистому воспалению [13]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными факторами приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с последующим развитием ССЗ и их осложнениями [4].

Известно, что висцеральная жировая ткань активно вырабатывает цитокины, а так же то что ГБ тесно связана с воспалительным процессом [15, 20]. К биологически маркерам воспаления относятся: «провоспалительные» (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкины – ИЛ-6, -1 β , -8, -12, -15, -7, С-реактивный белок – СРБ) и «противовоспалительные» (ИЛ-4 и -10, антагонист рецептора ИЛ-1, ТФР- β 1) цитокины. Ивашкин В.Т. и соавт. (2011 г.) считают, что адипоциты имеют непосредственное влияние, так же, как и макрофаги, на инфильтрацию сосудистой стенки и способствуют развитию воспалительной реакции [2, 8].

По данным многих проспективных исследований СРБ является фактором риска развития ССЗ и интеграции метаболических и воспалительных факторов, лежащих в основе развития не стабильной атеросклеротической бляшки [10,11]. Исследования указывают на то что ИЛ-6 вырабатывается в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [18]. При этом выявлена ассоциация гиперпродукции ИЛ-6 с ангиотензином-II (АТ-II), который, в свою очередь, синтезируется моноцитами и гладкомышечными клетками, обладает способностью стимулировать синтез ИЛ-6, активно участвует в регуляции сосудистого воспаления, развития и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [19]. Наличие взаимосвязи между уровнем АТ-II, ожирением и ГБ показана в эксперименте на трансгенных мышах, экспрессирующих избыток АТ-II в жировой ткани. При этом на фоне висцерального ожирения у них наблюдается повышение АД [17].

Ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов у пациентов с ГБ, является толщина комплекса интима-медиа (КИМ). Известно, что КИМ общей сонной артерии (ОСА) является предиктором ССЗ и смертности [13]. Популяционные исследования подтвердили взаимосвязь между тяжестью атеросклероза на одном участке артерии с вовлечением в процесс других участков сосудистой системы [12]. Имеются данные о взаимосвязи между уровнем СРБ и КИМ, которые можно объяснить влиянием медиаторов воспаления и усилением инфильтрации моноцитов в интиму и образованием в ней пенных клеток, является ранним этапом формирования атеросклеротической бляшки [7, 9].



Однако, до настоящего времени условия процесса утолщения КИМ изучены недостаточно, особенно патогенетическая роль ИЛ-6 и ИЛ-4, в развитии сосудистого ремоделирования у больных ГБ с абдоминальным ожирением (АО). Это позволит установить новые патогенетические звенья сосудистого ремоделирования для более тщательной разработки новейших фармакологических подходов для лечения данной патологии.

Цель исследования – изучить патогенетические звенья взаимосвязи толщины КИМ ОСА на уровень провоспалительных факторов ИЛ-6, СРП и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных ГБ на фоне АО.

Материалы и методы исследования. Общее количество больных ГБ составило 78. Обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от наличия абдоминального типа ожирения, которую диагностировали при объеме талии (ОТ) для мужчин более 102 см, а для женщин более 88 см, по данным Ассоциации кардиологов Украины за 2012 год [5]. В первую группу вошли пациенты с ГБ на фоне АО ($n = 43$), ко второй группе больные ГБ ($n = 35$), третью группу составили практически здоровые ($n = 18$), сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными. Во второй группе больные имели нормальную массу тела. При этом средний вес у больных ГБ с и без АО составила соответственно: $(94,36 \pm 5,34)$ кг и $(64,77 \pm 4,76)$ кг, ($p < 0,001$). Средний возраст больных составил $(62,4 \pm 5,8)$ года, мужчин было 41, женщин – 37. Все больные, которые вошли в исследование, находившиеся на стационарном лечении в отделении гипертензий и заболеваний почек ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Пациентам определялись следующие антропометрические показатели: вес, рост, ОТ, объем бедра с определением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. Для определения концентрации провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 определяли в сыворотке крови пациентов с помощью набора реагентов «Интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ» (производства фирмы «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) и уровень СРБ («DRG International Inc.», США) иммуноферментным методом.

Структурное состояние ОСА оценивали при измерении КИМ, который определяли с помощью эхокардиографического исследования на диагностическом комплексе «Ultrasound scanner» (США). В 2003 году экспертами Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов норма была принята ТИМ менее 0,9 мм.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistika 6.0» (StatSoftInc, США) и «Microsoft Excel 2013» на персональном компьютере с исчислением: средней величины M , средней ошибки средней величины m , значение вероятности p , коэффициент корреляция r . Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ($p < 0,05$) [1].

Результаты. В данном исследовании был проанализирован уровень цитокинмии и, в частности, ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови, а также СРБ (табл. 1).

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови обследованных больных, ($M \pm m$)

Группы обследованных	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	СРБ, мг/л
Контрольная группа, $n=18$	$2,91 \pm 0,2$	$1,45 \pm 0,07$	$1,82 \pm 0,28$
ГБ без АО, $n=35$	$3,55 \pm 0,18$ $p > 0,05$.	$1,48 \pm 0,06$ $p > 0,05$	$3,61 \pm 0,37$ $p < 0,001$
ГБ с АО, $n=43$	$4,01 \pm 0,3$ $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	$1,81 \pm 0,09$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	$5,83 \pm 0,59$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примечание:

$p < 0,05$ – достоверность различий показателей между группами больных относительно контрольной группы;

$p_1 < 0,05$ – достоверность различий показателей между группами больных ГБ с АО и без него.

Наиболее высокое содержание ИЛ-6 был у больных ГБ с АО. Установлено, что в этой группе он был достоверно выше на 37% по сравнению с контрольной группой, однако достоверно не отличался от пациентов с ГБ с нормальным весом. Анализируя уровни СРБ, было отметить, его достоверное повышение еще в группе пациентов с ГБ по сравнению с контрольной на 49,6%, в то время как у больных ГБ с АО он был достоверно выше контрольной на 69% ($p < 0,01$). Высокие уровни провоспалительных цитокинов и СРБ как у больных ГБ с АО, так и без него позволяют сделать предположение о наличии связи между АГ и воспалительной реакцией с участием очерченного набора медиаторов воспаления.

Анализ содержания в сыворотке крови ИЛ-4 показал, что пациенты с ГБ как с АО, так и без АО по сравнению с контрольной группой, в целом, имели более высокие его уровни ИЛ-4,



однако достоверных различий данного показателя между группами ГБ с и без АО и при сравнении их с контрольной группой не было выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, обнаружен дисбаланс между провоспалительным (ИЛ-6) и противовоспалительным цитокинами (ИЛ-4) с преобладанием ИЛ-6, а также активацию СРБ можно отнести к факторам прогрессирования ГБ, и, особенно, при ее сочетании с АО.

Таким образом, динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и СРБ свидетельствует об активации процессов воспаления у больных ГБ с и без АО, при этом, присоединение АО к ГБ достоверно усиливает провоспалительные процессы, а недостоверные различия ИЛ-4 можно характеризовать как компенсаторную реакцию на такие изменения, которые связаны с тем, что форма иммунного ответа (гуморальный или клеточный) зависит от ответа CD 4 на распознавание антигена. Под действием ИЛ-4 CD 4 дифференцируются в воспалительные Т-хелперы (Th) 2 типа, которые начинают продуцировать ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-5, ИЛ-10 и запускают гуморальный иммунный ответ. ИЛ-4 играет главную роль в превращении Th0 в Th2. Наблюдается каскадная реакция: чем больше Th2, тем больше ИЛ-4, тем быстрее идет превращение Th0 в Th2, что свидетельствует о большей активации гуморального иммунного ответа у пациентов [4].

В рамках исследования было оценено КИМ, которое показало, что в контрольной группе толщина КИМ ОСА составила $(0,81 \pm 0,01)$ мм, при ГБ без АО – $(0,98 \pm 0,04)$ мм, при ГБ с АО – $(1,05 \pm 0,01)$ мм. Наблюдались достоверные различия между толщиной КИМ ОСА при ГБ с и без АО по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, $p < 0,01$), а также между группами больных ($p < 0,05$) (табл. 2 и табл. 3).

Таблица 2

Уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и СРБ в зависимости от толщины КИМ ОСА < 0,9 мм у больных ГБ с и без АО, (M ± m)

Показатель	Контрольная группа, n=18	ГБ с АО, n=43	ГБ, n=35
ИЛ-6, нг/мл	2,91±0,20	3,22±0,2 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	3,19±0,21 $p > 0,05$
ИЛ-4, нг/мл	1,45±0,07	1,73±0,15 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	1,46±0,09 $p > 0,05$
СРБ, мг/л	1,45±0,07	1,73±0,15 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	1,46±0,09 $p > 0,05$

Примечание:

p- достоверные различия по сравнению с контрольной группой

p₁- достоверные различия между группами больных

p₂- достоверные различия между группами больных с толщиной КИМ < 0,09 мм

Таблица 3

Уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и СРБ в зависимости от толщины КИМ ОСА ≥ 0,9 мм у больных ГБ с и без АО, (M ± m)

Показатель	Контрольная группа, n=18	ГБ с АО, n=43	ГБ, n=35
ИЛ-6, нг/мл	2,91±0,20	4,84±0,53 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	3,85±0,27 $p < 0,05$; $p_2 > 0,05$
ИЛ-4, нг/мл	1,45±0,07	1,88±0,12 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	1,50±0,08 $p > 0,05$; $p_2 > 0,05$
СРБ, мг/л	1,82±0,99	7,03±0,82 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$	3,77±0,51 $p < 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примечание:

p- достоверные различия по сравнению с контрольной группой

p₁- достоверные различия между группами больных

p₂- достоверные различия между группами больных с толщиной КИМ ≥ 0,09 мм

Анализируя взаимосвязь между уровнем ИЛ-6, СРБ и КИМ ОСА ≥ 0,09 мм у больных ГБ с АО был установлена положительная корреляционная связь – $r = 0,42$ и $r = 0,52$, $p < 0,05$. А так же при связь КИМ ОСА < 0,9 мм у больных ГБ между ИЛ-4 и ИЛ-6 – $r = 0,86$, $p < 0,05$. Такие данные свидетельствуют о том, что основными факторами ремоделирования ОСА у больных ГБ с АО является активация маркеров сосудистого воспаления. Взаимосвязь параметров сосудистого ремоделирования с уровнями в сыворотке крови цитокинов свидетельствует о тесной связи ГБ с воспалением и возможное влияние цитокиновой регуляции на структурные изменения ОСА.



Следует отметить, что средние уровни САД и ДАД были выше у больных ГБ с АО по сравнению с пациентами с ГБ без АО. Так, уровень САД составил соответственно (177,8±3,7) мм рт.ст. и (166±2,9) мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАД соответственно (107,6±3,9) мм рт.ст. и (101,2±3,1) мм рт.ст. ($p<0,05$).

Проведенное исследование показало, что у больных ГБ с АО толщина КИМ стенки сосуда связана с уровнем как систолического ($r=0,61$), так и диастолического ($r=0,51$) АД. Однако в условиях отсутствия признаков выраженного сосудистого воспаления толщина КИМ не превышает предела нормального его значения, а вероятно утолщение КИМ происходит не только при росте как систолического, так и диастолического АД, но и на фоне активации сосудистого воспаления.

Выводы:

1. Ремоделирование ОСА у больных ГБ в сочетании с АО связано с увеличением в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) $p<0,05$ на фоне компенсаторного повышения синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p>0,05$), маркера воспаления СРБ ($p<0,05$).

2. Повышение САД и ДАД, у пациентов с АО на фоне воспалительной реакции приводит к более выраженному сосудистому ремоделированию в виде увеличения КИМ ОСА на 7 %, ($p<0,05$).

3. Выявленные корреляционные взаимосвязи между утолщением КИМ ОСА и провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ($r = 0,42$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,52$, $p<0,05$) могут отражать роль цитокиновой регуляции в структурных изменениях сосудов.

Исследование является фрагментом НИР кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета: «Оптимизировать диагностику и коррекцию сосудистого поражения у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением на основе изучения функционального состояния эндотелия и генетических нарушений» (номер госрегистрации 0112U002385).

Перспективы дальнейших исследований. Последующее проведение исследований в этом направлении, а именно комплексное определение цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-4, СРБ) в сыворотке крови позволит повысить их диагностическую значимость, с точки зрения поражения ОСА у больных ГБ с сопутствующим АО, а так же позволит улучшить выявление кардиоваскулярных рисков и способствовать качественной профилактики в дальнейшем.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М. : Практика, 1998. — 459 с.
2. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 220 с.
3. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова и др. — Харьков, 2007. — 226 с.
4. Кравчун Н.В. Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у пациентов с СД 1 и 2 типа и пациентов с полиэндокринопатией (СД 1 И 2 типов в сочетании с АИТ) / Н.А. Кравчун, О.В. Земляничина, И.В. Чернявская // Питання експериментальної та клінічної медицини. — 2009.— Том 2. — випуск 13. — С. 45-51.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» / Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація кардіологів України, ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України. — Київ, 2012. — 108 с.
6. Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень всемирной организации здравоохранения. — 2012. — № 311. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html>
7. Шаврин А.П. Роль инфекционных и воспалительных факторов в изменении толщины комплекса интима-медиа при артериальной гипертензии / А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева // Фундаментальные исследования. — 2011. — №9. — С.561-565.
8. Фонсека В. Метаболический синдром / В. Фонсека. М.: 2011. — 272 с.
9. Ahmad J. Inflammatory Markers, Insulin Resistance and Carotid Intima-Media Thickness in North-Indian Type 2 Diabetic Subjects / J. Ahmad, Faiz Ahmed, M.A. Siddiqui [et al.] // JAPI. — 2007. — Vol. 55. — P. 693–698.
10. Berger J.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients / J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol.55. — P.1169–1177.
11. Kaptoge S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol.375. — P.132–140.

12. O'Leary D.H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.14–22.
13. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, Guy De Backer, H. Gohlke [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol.33. – P.1635-1701.
14. Poirier P. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol.113. – P.898–918.
15. Poulos S.P. The development and endocrine functions of adipose tissue / S.P. Poulos, D.B. Hausman, G.J. Hausman // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2010. – Vol.323(1). – P.20-34.
16. Pischon T. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.359. – P.2105– 2120
17. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group / L.B. Goldstein, R. Adams, M.J. Alberts [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 873–923.
18. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman, A. Stabholz, D. Planer [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol.10(7). – P.494–498.
19. Schieffer B. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability / B. Schieffer, E. Schieffer, D. Hilfiker Kleiner [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol.101(12). – P.1372–1378.
20. Makoto Nishida. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men / Makoto Nishida, Toshiki Moriyama, Yoshiro Sugita [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* – 2007. – Vol.6. – P.27-31.

THE RELATIONSHIP OF VASCULAR REMODELING AND MARKERS OF IMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ABDOMINAL OBESITY

A.O. ANDRIEIEVA
V.V. SHKOLNIK
N.V. YARMISH

*Kharkiv National
Medical University*

e-mail:
sunorion.anastasya@gmail.com

The article shows the data about the relationship of vascular inflammation with remodeling of the common carotid artery in hypertensive patients combined with abdominal obesity. Due to the fact that visceral adipose tissue produces pro- and anti-inflammatory cytokines, the same as interleukin 4, 6 and C-reactive protein, which are actively involved in the regulation of vascular inflammation, as well as the development and progression of atherosclerosis. The study of the relationship of immune factors inflammation of the vascular wall remodeling will improve prediction of cardiovascular risk of complications and the development of quality prevention.

Keywords: markers of immune inflammation, intima-media, vascular remodeling, hypertension, abdominal obesity.



УДК: 616.12-008.46-036.1

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ВАЗОДИЛАТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

С.А. ЛАЗАРЕВА¹
О.И. ШУШЛЯПИН¹
О.А. ЕФРЕМОВА²
Д.В. ОЛЬХОВСКИЙ¹
Н.Г. РЫНДИНА¹
Д.С. АРТЕМОВ³

¹Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина

²Белгородский государственный
исследовательский национальный
университет

³ 27 городская клиническая
больница, г. Харьков, Украина

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

В работе представлены результаты обследования 134 больных крупноочаговым инфарктом миокарда, 36 больных стабильной стенокардией, 16 больных нестабильной стенокардией и 28 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной недостаточностью кровообращения. Определялись активность калликреина, кининазы, общей N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ)-эстеразной активности сыворотки крови, концентрация брадикининогена и брадикинина у больных различными формами ИБС. В результате обследования установлена активация калликреин-кининовой системы при инфаркте миокарда и его осложнениях, а также при разных формах стенокардий. Установлено повышение калликреинообразования при лечении ИБС под влиянием лечения эналаприлом. Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией при лечении эналаприлом, которые свидетельствовали об улучшении скорости кровотока и диаметра плечевой артерии, как доказательства улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, ангиотензин II, калликреин-кининовая система, ингибиторы АПФ, эндотелийзависимая вазодилатация.

Решающая роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса была охарактеризована как «сердечно-сосудистый эндокринный орган» и дисфункция эндотелия является обязательным компонентом всех сердечно – сосудистых (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и др.) и других заболеваний, таких как аутоиммунные процессы, сахарный диабет, тромбоз, сепсис, злокачественные опухоли и др. [1, 2].

Выделяют несколько факторов, вызывающих «гормональный» ответ эндотелия – это изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сосудистой стенки), тромбоцитарные медиаторы (серотонин, тромбин, АДФ и др.) и циркулирующие нейrogормоны (брадикинин, вазопрессин, ацетилхолин, гистамин, катехоламины, эндотелин и др.). Все эти эффекты реализуются через специфические рецепторы или/и действуют непосредственно через клеточную мембрану.

В ответ на подобную «гормональную агрессию» включаются вещества, способные расслаблять гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в частности, оксид азота (NO) и его производные, называемые как эндотелиальные факторы релаксации, которые не ограничиваются дилатацией локального участка. Они также оказывают антипролиферативный эффект, блокируют агрегацию тромбоцитов, препятствуют окислению липопротеидов низкой плотности и блокируют экспрессию молекул адгезии, а также «прилипание» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосудов, снижают продукцию эндотелина. Простаглицлин, как конечный продукт метаболизма арахидоновой кислоты, образующийся в эндотелии сосудов под воздействием гипоксии, ингибирует агрегацию тромбоцитов [3, 4, 5, 6-8], а также эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, связанный с открытием калиевых каналов, выделяемый под действием некоторых медиаторов – брадикинина, ацетилхолина и др., обуславливая регуляцию сосудистого тонуса [9]. Натрийуретический пептид С-типа (А-тип – предсердный, В-тип – мозговой натрийуретический пептид) – образуется в основном в эндотелии и в некоторых клетках крови и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса, вызывает релаксацию сосудов и угнетает пролиферацию гладкомышечных волокон [10, 11]. Адреномодулин – вазоактивный пептид, действующий как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки также увеличивается при спазме сосудов [12].

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является активация ренин-ангиотензиновой системы. Повышение ангиотензина II (АП) приводит к усилению окислительного стресса, продукты которого снижают активность NO (оксида азота). Другой механизм, связанный с эндотелиальной дисфункцией, обуславливает деградацию брадикинина.

Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением метаболизма брадикинина. Блокада тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) достигается применением ингибиторов АПФ (ИАПФ), приводя не только к уменьшению синтеза АП, но и к замедлению деградации брадикинина.

Механизм положительного влияния ИАПФ может быть обусловлен нормализацией других рецепторных систем, в частности мускариновых рецепторов, посредством которых осуществляется вазодилатирующий эффект ацетилхолина [13].

При применении ИАПФ в эндотелии сосудов происходит накопление вазодилатирующих субстанций и снижение вазоконстрикторных агентов, которые предотвращают дисфункцию эндотелия недоокисленными липопротеидами низкой плотности, уменьшают потребление миокардом кислорода, стабилизируют атеросклеротическую бляшку, объясняя этим их антиишемический эффект [14, 15].

Следующее перспективное направление коррекции эндотелиальной функции – применением статинов. Окисленный холестерол липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) повреждает эндотелий, продуцирует продукцию моноцитами интерлейкина-1, который с некротизирующим фактором опухоли альфа-1 играют важную роль в формировании каркаса атеросклеротической бляшки, при этом в поврежденном эндотелии сосудов формирование атеросклеротических бляшек происходит быстрее [16].

Гиполипидемические мероприятия, способствующие снижению уровня в крови атерогенных липидов, положительно влияют на эндотелийзависимый фактор расслабления – L-аргининовый дериват окиси азота. Гиполипидемическая терапия позволяет предотвратить спастические реакции, вызванные серотонином. Обнаружено восстановление периферических артерий и артериол в результате 6-24-месячной терапии симвастатином [17, 18].

Таким образом, гиполипидемическая терапия способна уменьшать дисфункцию измененного эндотелия, способствовать восстановлению способности коронарных сосудов к дилатации и тем самым предотвращать коронарораспазм и образование тромбоцитарных агрегатов.

Одним из патогенетических звеньев, включающимся в механизм регуляции коронарного и периферического сосудистого тонуса является калликреин-кининовая система, действие которой реализуется путем освобождения вазоактивного полипептида – брадикинина. В экспериментах ишемия миокарда, вызванная стенозом коронарной артерии и симпатической стимуляцией, сопровождается увеличением кининов в плазме. Брадикинин уменьшает ишемическое реперфузионное повреждение и, стимулируя эндотелиальные клетки, вызывает увеличение в цитозоле кальция, который является кофактором для повышения активности NO-синтетазы, приводящей к повышению продукции NO и PG 12.

Эндотелиальная дисфункция у больных с нестенозирующим коронарным атеросклерозом может вызывать ишемию миокарда. Брадикинин устраняет влияние ангиотензина II, действуя через NO (эндотелиальный расслабляющий фактор). ИАПФ предотвращают эндотелиальную дисфункцию через брадикининзависимый механизм [14, 19, 20]

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния калликреиновой системы при ИБС, как показателя эндотелиального фактора релаксации.

Характеристика больных и методы исследования. Для анализа активности калликреин-кининовой системы определяли активность калликреина, киназы, общей N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ)-эстеразной активности сыворотки крови, концентрацию брадикининогена и брадикинина у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Под нашим наблюдением находились 134 больных крупноочаговым инфарктом миокарда, 36 больных стабильной стенокардией напряжения, 16 больных нестабильной стенокардией. Нами обследованы 28 больных (18 мужчин и 1 женщина) с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в возрасте от 43 до 73 лет (в среднем 58 ± 15 лет), клинико-функциональное состояние которых соответствовало II-IV функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН). ЭКГ-документированный Q-инфаркт миокарда перенесли ранее 7 больных. У 8 больных наблюдалась постоянная форма фибрилляции предсердий. Стандартная терапия для лечения ХСН включала диуретик и ингибитор АПФ, кроме того больные получали дигоксин. Больные были разделены на 3 группы: 1 – 14 чел., получавшие эналаприл в дозе 10-20 мг/сут., 2-я группа, получавшие эналаприл+сустак-форте, 3-я группа – контрольная, не получавших эти препараты (плацебо-группа).



Нами были использованы специальные биохимические методики: определение калликреина сыворотки специфическим хроматографическим методом Т.С.Пасхиной и Г.Я. Яровой. Общая БАЭЭ – эстеразная активность сыворотки определялась спектрофотометрическим методом I. Trautshold и E. Werle; активность карбоксипептидазы N определялась спектрофотометрическим методом Т.С. Пасхиной и С.С. Трапезниковой; содержание брадикинина определяли радиоиммунологическим методом.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией. Плечевая артерия лоцировалась с помощью доплер-УЗИ в продольном сечении на 2 см выше локтевого сгиба. Исследование начинали после 10-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. В ходе исследования диаметр плечевой артерии измеряли в покое, затем вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, на 50 мм рт.ст. превышавшего систолическое АД. Продолжительность фазы окклюзии составляла 5 мин. Через 90 с. после снятия манжеты измеряли диаметр плечевой артерии. Во всех случаях рассчитывали потокзависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа, равную отношению изменения диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более, чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее ее значение или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию.

Данные обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ «Statistica» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изменение активности калликреин-кининовой системы у больных крупноочаговым инфарктом миокарда характеризовалось ее повышением, начиная с первого дня болезни, что выражалось повышением активности калликреина до $175,25 \pm 10,03$ мКЕ/мл и карбоксипептидазы N до $1,26 \pm 0,14$ мкмоль/мин/мл; уровень брадикининогена плазмы был снижен до $2,21 \pm 0,14$ мкг/мл. Максимального уровня активность указанных показателей достигали в остром периоде инфаркта миокарда и зависели от длительности болевого синдрома. Так, острая левожелудочковая недостаточность проявлялась резким повышением активности калликреина и резким снижением уровня брадикининогена в плазме крови.

По мере нарастания хронической недостаточности кровообращения у больных с более тяжелым классом декомпенсации отмечалась более выраженная активация калликреин-кининовой системы. Наиболее значительная активация калликреин-кининовой системы наблюдалась у больных в первый день развития кардиогенного шока, когда БФЭЭ–эстеразная активность сыворотки крови достигала 87,8%.

У больных ИБС при стабильной и нестабильной стенокардии содержание брадикинина было выше, чем в контрольной группе, $p < 0,001$.

Проведенный анализ содержания брадикинина в плазме крови в зависимости от уровня общего холестерина показал, что при I ФК содержание общего холестерина менее 250 мг/дл не имело статистических различий по сравнению с контрольной группой, при II ФК концентрация брадикинина составила 8,2 pg/ml, при III ФК – 7,49 pg/ml, при IV ФК – 8,57pg/ml, $p < 0,20$.

При концентрации общего холестерина больше 250 мг/дл отмечалось почти 3-х кратное увеличение брадикинина во всех группах исследуемых. Этот факт может быть объяснен с позиций выраженности болевого синдрома, превалирующей у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом и сопутствующей выраженной гиперхолестеринемией.

Таким образом, при прогрессировании атеросклероза происходит нарушение вазорелаксирующих факторов, проявляющееся тенденцией к снижению брадикинина, что свидетельствует об уменьшении эндотелиального фактора релаксации с развитием эндотелиальной дисфункции.

Проведенные исследования являются основанием применения ИАПФ, действие которых обусловлено не только их влиянием на гемодинамические эффекты, но и угнетающим деградацию брадикинина, тем самым повышая эндотелийзависимую релаксацию коронарных сосудов. Последнее обстоятельство делает их важными в лечении не только ИБС: стенокардии напряжения и покоя, но и нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда.

Дополнение базовой терапии нитратами в сочетании с ИАПФ – эналаприлом обеспечивают более выраженное нормализующее действие на функцию эндотелия. Установлено, что при стенокардии наблюдалось более выраженное уменьшение ангинозных приступов и числа принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки. Преимущество ИАПФ заключалось в снижении артериального давления с уменьшением потребности миокарда в кислороде.

Эффект успешного клинического применения ИАПФ частично можно объяснить их синергическим эффектом с нитратами, которые реализуют свое действие благодаря трансформации в NO. Общность механизма действия двух групп препаратов позволяет преодолеть толерантность к нитратам, усиливая клинический эффект от применения нитратов и ИАПФ.

При лечении больных хронической ИБС эналаприлом отмечалось более выраженное повышение брадикинина в крови с $8,71 \pm 2,9$ пг/мл до $10,58 \pm 2,3$ пг/мл, а также повышение активности калликреина с $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/мин/мл до $0,59 \pm 0,01$ мкмоль/мин/мл со снижением калликреиногена с $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/мин/мл до $0,40 \pm 0,01$ мкмоль/мин/мл.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией с применением эналаприла, свидетельствовали об улучшении скорости кровотока и диаметра плечевой артерии.

Показатели диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в покое и в фазу реактивной гиперемии у больных обследуемых групп представлены в таблице. Как видно из таблицы, в состоянии покоя обследуемые группы больных не отличались по размеру среднего диаметра плечевой артерии.

В фазу реактивной гиперемии наблюдалось достоверное увеличение диаметра плечевой артерии в группе больных, получавших эналаприл: ΔD см ($0,09 \pm 0,03$ см) и $\Delta D\%$ ($20,9 \pm 7,96\%$), $p < 0,04$, $p < 0,03$, соответственно, по сравнению с контрольной группой больных, не получавших эналаприл.

В фазу реактивной гиперемии во всех 2-х группах обследуемых по сравнению с контрольной наблюдали повышение скорости кровотока в плечевой артерии. Скорость кровотока в плечевой артерии V_2 также превосходила средние показатели в группе больных, получавших статины ($64,38 \pm 30,98$ см/с) по сравнению с контрольной группой ($39,46 \pm 6,73$ см/с).

Таблица

Показатели эндотелийзависимой дилатации в покое и в фазу реактивной гиперемии у больных ишемической болезнью на фоне лечения эналаприлом ($M \pm m$)

Показатели			Группы обследуемых			
			Общая	Получавшие эналаприл	Получавшие эналаприл+нитраты	Контрольная группа
Диаметр плечевой артерии в покое, см	D1	M	0,45	0,691	0,73	0,36
		m	0,07	0,09	0,05	0,07
		P	0,74	0,036	0,97	0,36
Фаза реактивной гиперемии	D2	M	0,63	0,73	0,66	0,54
		m	0,06	0,09	0,043	0,092
		P	0,53	0,62	0,73	0,67
	ΔD , см	M	0,091	0,12	0,09	0,05
		m	0,041	0,06	0,07	0,04
		P	0,057	0,86	0,41	2,56
	ΔD , %	M	20,92	23,05	17,83	11,74
		m	7,96	7,53	9,96	3,95
		P	*0,046	0,77	0,46	2,41
Скорость кровотока в покое	V_1 см/с	M	63,01	78,44	33,28	39,43
		m	24,54	25,39	17,68	9,24
		P	0,35	1,63	0,14	-1,06
Скорость кровотока в фазе реактивной гиперемии	V_2 см/с	M	65,38	74,90	39,09	40,44
		m	30,98	31,06	11,09	6,78
		P	*0,12	1,89	0,16	-1,85

Примечание: $p < 0,05^*$ достоверность различий между показателями общей группы больных, получавших эналаприл и контрольной группой

Выводы:

1. Установлена активация калликреин-кининовой системы при инфаркте миокарда и его осложнениях, а также при разных формах стенокардий.
2. Установлено повышение калликреинообразования при лечении ИБС под влиянием лечения эналаприлом и эналаприл+сустанг-форте.



3. При использовании пробы с реактивной гиперемией при лечении эналаприлом установлено усиление скорости кровотока и увеличение диаметра плечевой артерии, как доказательства улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

4. Показано улучшение функции эндотелия под влиянием ИАПФ – эналаприла со способностью коронарных сосудов к дилатации, предотвращение коронарспазма с улучшением клинического течения ИБС.

5. У больных с коронарогенной ХСН отмечается незначительный прирост периферической эндотелийзависимой вазодилатации ($11,74 \pm 3,95\%$) в ответ на повышение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией.

6. Под влиянием лечения эналаприлом наблюдается достоверное повышение эндотелийзависимой вазодилатации ($20,9 \pm 7,96\%$) в сравнении с контрольной группой.

7. При сравнении между группами больных, получавших эналаприл и плацебо, отмечен прирост эндотелийзависимой вазодилатации у больных, леченных эналаприлом и эналаприлом+сустак-форте.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология – 2001 – №5 – С. 100-104.
2. Furchgott V., Zavadzki L., Badimon J. et al. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature – 1980 – № 288 – P. 373-376.
3. Nazario B., Hu R.M., Pedram A. et al. Atrial and brain natriuretic peptides stimulate the production and secretion of C-type natriuretic peptide from bovine aortic endothelial cells // J. Clin. Investigation – 1995 – № 95 – P.1151 – 1157.
4. Kader K.N., Akella R., Ziats N.P., et al. NOs-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro // Tissue England – 2000 – № 6 (3) – P.241-251
5. Kibbe M., Billiar T., Tzend E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury // Cardiovasc. Res. – 1999 – № 43 (3) – 650-657
6. Vanhoutte R.M. Other endothelium-derived vasoactive factors // Circulation, 1993- № 87 (Suppl.V) – P. V9-V17.
7. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis //Eur. Heart J. -1997 – №18 (Suppl/ E) – P. E19-E29.
8. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Illiano S.C. et al. Endothelium-dependent effects on converting enzyme inhibition // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993 – № 22 (Suppl.2) –P. S6-S13.
9. Загейщикова А.А., Загейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология – 1998 – № 9 – С. 68-80.
10. Igaki T., Iton H., Suga S. et al. Insulin suppresses endothelial secretion of C-type natriuretic peptide? A novel endothelium-derived relaxing peptide // Diabetes – 1996 – № 45 (Suppl.3) P. S62-64.
11. Suugiyama S., Kugiyama K., Matsura H. et al. Lipoproteins regulate C-type natriuretic peptide from cultured vascular endothelial cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol – 1995 – №15 – P. 1968-1974.
12. Ishihara T., Kato J., Kimura K. et al. Production adrenomedulin in human vascular endothelium cells // Life Sci – 1997 – № 6 – P. 1763-1769.
13. Bonner G., Preis S., Schunk U. Hemodynamic effect of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans // J. Cardiovascular Pharmacol. – 1990 – №15 (Suppl. 6) P. 45-46
14. Berkenboom G., Langer I., Carpentier Y. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans // J/ Cardiovascular Pharmacol – 1990 – №15 (Suppl.6) – P 45-56.
15. Шафер М.Ж., Мареев В.Ю. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ИБС, стабильной стенокардией с сохраненной функцией левого желудочка // Кардиология – 1999 – № 1 – С. 75-84
16. Fuster V., Badimon L., Badimon J. et al The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (first of two parts) // New England J. Med. – 1992 – № 326 – P. 310-318.
17. Giannattasio C., Mangoni A.A., Failla M. et al. Unpaired radial artery compliance in normotensive subjects with familiar hypercholesterolemia // Atherosclerosis -1996 – № 124 – P. 249-260.
18. Rutschmann B., Ruiz M.J., Hayo Z.D. et al. Postischemic dilatation in the forearm: the reduced blood flow of hypercholesterolemic patients is restored to normal by simvastatin treatment //Circulation -1992 – № 86 (Suppl.I) p. 618.
19. Busse R., Lomantagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells // Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol – 1991 – № 344 – P. 126-129.
20. Ferrari R., Bachetti T., Guardigli G. et al. Bradykinin and coronary artery disease // Eur. Heart J., № 2 (Suppl.H) – P. H14-H19.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE KALLIKREIN-KININ SYSTEM AND VASODILATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF THERAPY ACE INHIBITOR

S.A. LASAREVA¹
O.I. SHUSHLYAPIN¹
O.A. EFREMOVA²
D.V. OLCHOVSKIY¹
N.G. RYNDINA¹
D.S. ARTEMOV³

*<sup>1)Kharkov National
Medical University</sup>*

*<sup>2)Belgorod National
Research University</sup>*

*<sup>3) 27 City Hospital, Kharkov,
Ukraine</sup>*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

The results of inspection are in-process presented 134 patients by the heart attack of myocardium, 36 patients by a stable stenocardia, 16 patients by an unstable stenocardia and 28 patients of IHD, by the complicated insufficiency of circulation of blood. For the analysis of activity of components of the system determined activity of kallikrein, kininase, general BFEE-esteraznoy activity of whey of blood, concentration of bradykininogen and bradykinin at patients by the different forms of IHD. As a result of inspection, activating of the kallikrein-kinins system is set at the heart attack of myocardium and his complications, and also at the different forms of stenocardias. The increase of kallikreinogenforming is set at treatment of IHD under influence of treatment of enalapril. The study of function of endothelium was conducted, utilizing a test with reactive hyperemia at treatment of enalapril, which testified to the improvement of speed of blood stream and diameter of humeral artery, as proofs of improvement of endotheliumdependent vasodilatation.

Keywords: atherosclerosis, IHD: stenocardia, heart attack of myocardium, angiotensin II, kallikrein-kinins system, inhibitors of ACE, endotheliumdependent vasodilatation.



УДК: 616.12-008.46-036.1

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ПУТЕЙ СИНТЕЗА АНГИОТЕНЗИНА II И КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЙ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.А. ЛАЗАРЕВА¹
Н.В. ШУМОВА¹
О.А. ЕФРЕМОВА²
М.И. КОЖИН¹
О.И. ШУШЛЯПИН¹
А.Ю. ТИТОВА¹

¹Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина

²Белгородский государственный
исследовательский национальный
университет

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

Обнаружена особая пара- и аутокринная функция, реализуемая при ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН), катализируемая, в отличие от АПФ, несколькими альтернативными путями образования ангиотензина II, что неблагоприятно сказывается на течении основного заболевания и его осложнений. Исследование расширило наши представления о патогенезе ИБС и СН, позволило предположить новые способы их фармакологической коррекции. Отмечалось снижение общей протеолитической активности, на фоне которой установлено повышение активности ингибитора протеиназ. Повышение активности тонина определяется, в основном, как наличием сопутствующей гипертонической болезни, так и сердечной недостаточности, что указывает на повышение синтеза АII альтернативным путем. Изменения альфа-2-макроглобулина отражает реципрокную тенденцию по отношению к активности тонина. При тяжелой степени застойной сердечной недостаточности со срывом интракардиальных компенсаторных механизмов активность химазы у всех больных равна нулю и в динамике лечения она не изменяется. Это явление может быть связано с активацией природных ингибиторов химазы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, альтернативные пути синтеза ангиотензина II, комплексная оценка протеолиза.

К ведущим патофизиологическим компонентам ремоделирования миокарда левого желудочка при сердечной недостаточности (СН) относят гибель части кардиомиоцитов, реализующуюся как некроз и апоптоз, а также ремоделирование миокардиоцитов; их «скольжение» друг относительно друга; фиброз миокарда [1, 2].

В развитии некроза миокардиоцитов важная роль отводится таким нейрогуморальным механизмам, как чрезмерная бета-адренергическая стимуляция, а также избыточная продукция ангиотензина II (А II) [3]. Следствием некроза миокардиоцитов являются индуцируемые гуморальными факторами изменения функции фибробластов с гиперпродукцией коллагеновых волокон и развитием фиброза [4].

В дополнение к его хорошо известному вазоконстрикторному и почечному действию, А II также способствует ремоделированию сердечно-сосудистых тканей. Сердечное ремоделирование включает клеточную пролиферацию, гипертрофию, клеточную миграцию и образование внеклеточного матрикса, и все может быть усилено ангиотензином II. Последние исследования на животных показали, что А II повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сосудистой ткани, указывают на то, что А II-СЭФР путь может играть важную роль в сосудистой пролиферации [5].

Одним из важных вопросов, рассматривающих роль ангиотензина II (А II) в патофизиологии сердечной недостаточности (СН), является следующий: вносят ли вклад в локальное образование АII в сердце другие ферменты в дополнение к ангиотензин-превращающему ферменту? Как предполагают, А II-образующий фермент в сердечной мышце человека – α -химаза, химотрипсин – подобная сериновая протеаза, которая синтезируется и депонируется в тучных клетках и не подвергается воздействию ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), может играть потенциальную роль в развитии сердечной недостаточности. По утверждению некоторых авторов, химаза является большим ангиотензин II-превращающим ферментом в человеческом сердце, образуя 80% сердечного АII [6, 7].

Таким образом, при повышении активности химазы в человеческом сердце можно ожидать повышение уровня А II в сердце, которое вызывает ремоделирование сердечной мышцы.

Химаза участвует в различных биологических процессах. Исследования показали, что химаза, помимо того что она превращает ангиотензин I в ангиотензин II, может также генерировать интерлейкин-1 бета (IL-1 β) из предшественника, продуцировать активную форму stem cell factor (SCF), активировать матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-3), превращать проколлаген I типа в коллаген и освобождать тромбоцит генерирующий фактор роста- β (TGF- β) из внеклеточного матрикса. Кроме того, было показано, что химаза превращает эндотелин в активную его форму [8, 9].

Роль химазы в патогенезе сердечно-сосудистой патологии не ограничивается способностью продуцировать А II. Химаза так же, как известно, активирует TGF- β , IL-1 β , SCF и MMPs, а также регулирует биосинтез коллагена. TGF- β вовлекает различные аспекты воспалительного процесса, включая хемотаксис воспалительных клеток и образование фиброза. Человеческая химаза может освобождать TGF- β из внеклеточного матрикса или из культуры эпителиальных и эндотелиальных клеток, что подтверждает тот факт, что химаза может способствовать сердечному фиброзу указанным путем [10].

Участие химазы человека в расщеплении проколлагена I типа до фибрилл – коллагена указывает на ее способность усиливать сердечный фиброз прямой регуляцией биосинтеза коллагена.

Химаза известна также, как активатор интерстициальной коллагеназы (MMP-1), которая вызывает деградацию внеклеточного матрикса. Кроме того, человеческая химаза может генерировать интерлейкин-1 β (IL-1 β), провоспалительный цитокин, что подтверждает роль химазы в модуляции воспалительной реакции. Более того, человеческая химаза может продуцировать растворимую активную форму SCF, которая, как известно, стимулирует хемоаттрактантные свойства и пролиферацию и дифференциацию тучных клеток, повышая, таким образом, эффекты этих клеток.

Недавние исследования с использованием специфических ингибиторов химазы также продемонстрировали ключевую роль химазы в патогенезе сердечной недостаточности. У собак с индуцированной тахикардией сердечной недостаточностью, постоянное лечение химазным ингибитором SUNC 8257 вызывало значительное снижение плотности тучных клеток и уровня АП в миокарде, уменьшение сердечного фиброза и улучшение диастолической функции левого желудочка [11].

На модели острого инфаркта миокарда у хомяков некоторые химазные ингибиторы, такие, как TEI-E48, ВСЕАВ, TУ51184 и NK3201, значительно уменьшали гипертрофию левого желудочка, при этом происходило улучшение конечно – диастолического давления в левом желудочке и сократительной функции, урежение случаев желудочковых аритмий и повышение выживания животных [12].

Вместе взятые, эти данные подтверждают, что повреждение и гемодинамический стресс могут вызывать инфильтрацию или пролиферацию тучных клеток в миокарде и что химаза, освобождаясь из тучных клеток, может способствовать развитию фиброза и гипертрофии, внося вклад в патогенез сердечной недостаточности и неблагоприятное течение основного заболевания и его осложнений.

Предпосылкой для изучения химазы послужили следующие факты: роль химазы определяется ролью образуемого ею ангиотензина II (АП), т.е. не АПФ-зависимом образовании АП у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью (СН); химаза, как один из факторов повреждения эндотелия вместе с хорошо известным свойством А II, как регулятора системного АД, известна также как фермент, влияющий на структуру и функцию сосудов, что косвенно свидетельствует о повышении образования АП альтернативными путями.

В течение прошлого столетия ренин-ангиотензиновая система хорошо изучена и признана, как один из главных механизмов регуляции артериального давления. Однако в последние годы была обнаружена её особая пара – и аутокринная функция, катализируемая, в отличие от АПФ, несколькими альтернативными путями образования ангиотензина II. Помимо ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) существуют ангиотензин II – образующие протеазы, такие как химаза, калликреин и катепсин G, но, среди которых, химаза представляет особый интерес из-за специфичности действия на сердечно – сосудистую систему в целом. Так, найдена высокая химазная активность в зоне атером и постинфарктной рубцовой ткани, установлена существенная положительная корреляция между содержанием холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и активностью химазы; в эксперименте на животных применение ингибитора химазы SUN C 8257 в значительной степени предотвращало отложение холестерина в артериальной стенке. Химаза секретируется тучными клетками наряду с цитокинами и другими медиаторами воспаления, играющими роль в ранних стадиях атеросклероза.



Учитывая вышеприведенные предпосылки, нами была поставлена цель изучить активность химазы и ее природного ингибитора, а также других показателей протеолитической активности у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью.

Материал и методы исследования. Обследовано 47 больных ишемической болезнью сердца III-IV функциональных классов. Диагноз ИБС устанавливали, согласно критериям ВОЗ. Возраст больных составил от 43 до 83 лет, средний возраст ($59,2 \pm 13,4$) лет. Длительность заболевания ИБС от 3 до 25 лет. Средняя длительность составила ($14,6 \pm 3,2$) года. У 22 больных в анамнезе был отмечен перенесенный инфаркт миокарда, у 4-х из них с образованием хронической аневризмы сердца. Половина больных страдала гипертонической болезнью II-III ст.

В сыворотке крови определяли следующие показатели протеолитической системы: общую протеолитическую активность сыворотки крови, альфа-1-ингибитор протеиназ, активность химазы и других ферментов АПФ-независимых путей образования А II, таких как тонин. Активность химазы, тонина исследовали с использованием ферментативных методов (Патенты Украины №№ 3231А, 37647А) [2].

Результаты. Установлено, что общая активность трипсиноподобных протеиназ (таких, как: трипсин, плазмин, тонин) была несколько снижена и составила $0,0042 \pm 0,001$ г/л.ч (против $0,015 \pm 0,004$ г/л.ч в норме), по активности нетрипсиноподобных протеиназ (таких, как: химаза, химотрипсин, калликреин III, тромбин) до $0,015 \pm 0,002$ г/л.ч (против $0,14 \pm 0,002$ г/л.ч в норме). С этим явлением коррелировала двукратно повышенная активность химазы, которая составила $2,64 \pm 0,31\%$ (против $1,13 \pm 0,52\%$ в норме) при тяжелой стенокардии III функционального класса. Активность химазы изменяется неоднозначно: чаще ее изменения носят реципрокный характер. При низкой активности ингибитора активность химазы колеблется в области нормальных значений. При исходно высокой активности ингибитора, активность химазы низкая и в 30% наблюдений она имеет нулевое значение. У некоторых больных, в частности с нестабильной стенокардией, активность химазы достигает 8-кратного увеличения. При этом тяжелое течение болезни с наличием сопутствующего сахарного диабета сопровождалось в ряде случаев 5-кратного повышения активности химазы. У некоторых больных со значительным ремоделированием сердца, наличием хронической аневризмы сердца активность химазы снижалась до нулевых значений.

Что касается выраженности коронарной недостаточности на фоне длительного течения болезни у больных пожилого и старческого возраста, соответствующей IV функциональному классу стабильной стенокардии, активность фермента, как правило, равнялась нулю. Последнее обстоятельство косвенно свидетельствует о дефиците потребления фермента вследствие значительного его расходования, вызванным длительным течением основного патологического процесса – атеросклероза.

Наряду с этим повышена активность α -1-ингибитора протеаз до $7,931 \pm 0,013$ г/л ч (в контроле: $7,473 \pm 0,055$ г/л ч), тонина – до $0,0009 \pm 0,0001$ Е (в контроле: $0,0005 \pm 0,0001$ Е).

У больных с наличием сопутствующей гипертонической болезни сохраняется также закономерность в отношении общей протеолитической активности, активности нетрипсиноподобных протеиназ и α -1-ингибитора протеаз (α -1ИП). Однако, в этой группе повышение активности тонина более выражено и составляет $0,000966 \pm 0,0002$ Е ($p=0,05$). У больных без сопутствующей гипертонической болезни активность тонина не отличается от нормы и составляет $0,0006 \pm 0,0002$ Е. У больных со стабильной стенокардией III функционального класса отмечается также динамика показателей, но активность тонина более выражена и составляет $0,0012 \pm 0,0002$ Е.

У больных с постинфарктным кардиосклерозом на фоне сохраняющейся закономерности в отношении протеиназ и ингибитора протеиназ активность тонина не отличается от нормы, активность β -2-макроглобулина (β -2-МГ) снижена до $1,036 \pm 0,0001$ мг/л. ч.

Анализ показателей протеолиза в зависимости от наличия сердечной недостаточности выявил также на фоне снижения общей протеолитической активности и повышения активности ингибитора протеиназ тенденцию к повышению активности тонина при II А стадии до $0,0089 \pm 0,0002$ Е и достоверное повышение при IIБ стадии до $0,001 \pm 0,0003$ Е. Изменения β -2-МГ носят реципрокный характер: при IIА стадии его активность снижена до $1,03 \pm 0,16$ мг/л ч, а при IIБ стадии носит характер тенденции к снижению.

Обсуждение результатов. Снижению активности химазы в плазме крови сопутствует тенденция к повышению активности ее ингибитора. По-видимому, имеют место и другие механизмы снижения ее концентрации в плазме крови. Наиболее вероятной является версия выхода химазы в интерстиций миокарда.

Параллельно снижению активности химазы идет процесс резкого повышения активности тонина (другого ангиотензин-образующего фермента).

Активность протеиназ незначительно повышена при ХСН IIА ст. и снижается при ХСН IIБ ст. до $0,007$ г/л.ч (против $0,014$ в норме). При ХСН III ст. она практически не отличается от нормы в исходных значениях и повышается до $0,024$ г/л.ч в динамике лечения. Что касается активности β -2-макроглобулина (β -2-МГ), то его активность значительно подавлена при СН IIА ст.: $0,11 \pm 0,02$ г/л.ч в начале лечения и $0,093 \pm 0,05$ г/л.ч в конце лечения (против $1,58 \pm 0,29$ г/л.ч в норме).

Уменьшение активности протеиназ, нетрипсиноподобных протеиназ (НТПП) в совокупности с аналогичными изменениями уровня β -2-МГ обусловлено, скорее всего, выведением протеиназ из организма в комплексе с β -2-МГ, который является общей стресс-реакцией в ответ на влияние факторов повышения уровня окислительных процессов [13].

Следует отметить, что снижение активности протеиназ отмечено на фоне возрастания уровня α -1-ингибитора протеаз (α -1-ИП) у всех обследованных больных (сравнительно с контролем), что указывает на уменьшение реакций ограниченного протеолиза, снижение образования активных форм ферментов и гормонов. Указанный эффект является возрастной характеристикой, признаком старения организма и обусловлен возможным отличием групп больных ($46,0-71,4$ г/л.ч.) от контрольной группы по возрасту ($34,8 \pm 1,9$ лет).

Снижение активности НТПП может быть обусловлено расходом химазы на А II-образование, которое подтверждается увеличением активности НТПП на фоне прогрессирования гипертонической болезни. Следует заметить, что указанная активация НТПП коррелирует с возрастанием β -2-МГ, что может быть обусловлено проявлением ингибиторного, защитного эффекта β -2-МГ, который является более существенным ингибитором химазы, по сравнению с α -1-ИП [14].

Возрастание активности танина во всех группах больных на фоне снижения уровня НТПП (химазы) может свидетельствовать об активации образования вазоконстрикторного пептида ангиотензина II при условиях истощения химазы с привлечением в качестве субстрата не только ангиотензина I, но и ангиотензиногена. Более существенный характер возрастания активности танина на фоне гипертонической болезни II ст. подтверждает вышесказанное предположение [15].

Наличие стабильной стенокардии III функционального класса у больных ИБС характеризуется повышением активности НТПП, которое может быть обусловлено участием химазы наравне с танином в формировании патогенеза ИБС.

Таким образом, проведенное исследование по характеру участия протеиназ и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствует об универсальности механизмов системы «протеиназа – ингибитор протеиназ» в формировании патогенеза атеросклероза, гипертонической и ишемической болезни, осложненных сердечной недостаточностью. Следовательно, имеет место по мере нарастания степени сердечной недостаточности и срыва компенсаторных механизмов адаптации, снижение активности химазы в плазме крови до нулевых значений, что может быть обусловлено расходом фермента на процессы интерстициального фиброза. Этому сопутствует умеренное повышение активности ее ингибитора и значительное повышение активности танина, берущего на себя процессы ангиотензин II-образования [16].

Следует отметить, что снижение активности протеиназ отмечено на фоне возрастания уровня α -1-ИП у всех обследованных больных (сравнительно с контролем), что указывает на уменьшение реакций ограниченного протеолиза, снижение образования активных форм ферментов и гормонов. Указанный эффект является возрастной характеристикой, признаком старения организма и обусловлен возможным отличием групп больных ($46,0-71,4$ г/л.ч.) от контрольной группы по возрасту ($34,8 \pm 1,9$ лет).

Снижение активности НТПП может быть обусловлено расходом химазы на А II образование, которое подтверждается увеличением активности НТПП на фоне прогрессирования гипертонической болезни. Следует заметить, что указанная активация НТПП коррелирует с возрастанием β -2-МГ, что может быть обусловлено проявлением ингибиторного, защитного эффекта β -2-МГ, который является более существенным ингибитором химазы, по сравнению с α -1-ИП.

Уменьшение активности протеиназ, НТПП в совокупности с аналогичными изменениями уровня β -2-МГ обусловлено, скорее всего, выведением протеиназ из организма в комплексе с β -2-МГ, который является результатом общей стресс-реакции в ответ на влияние факторов повышения уровня окислительных процессов.

Химаза участвует в патогенезе различных сердечно-сосудистых патологий, таких как гипертрофия сердечной мышцы и ее фиброз, сердечная недостаточность, атеросклероз и рестеноз. Сюда можно отнести и экспериментальные модели на животных, моделирующих сердеч-



ную патологию. В частности, модель перегрузки сердца объемом у собак, модель перегрузки давлением у хомяков и модель кардиомиопатии у хомяков, при которых имела место положительная корреляция между плотностью тучных клеток, химазной активностью и наличием сердечной гипертрофии и фиброза.

В соответствии с потенциальной ролью химазы в тканевом ремоделировании, химазный ингибитор уменьшал сердечный фиброз у хомяков с кардиомиопатией. Аналогично его эффектам, другие химазные ингибиторы (НК3201) в значительной степени уменьшали вызванную эластазой аневризму брюшной аорты у хомяков и предупреждали интимальную гиперплазию, вызванную балонным катетером в сонных артериях собак. Взятые вместе, эти факты поддерживают роль химазы в рестенозе, атеросклерозе, инфаркте миокарда и аневризме брюшной аорты. Дальнейшие исследования сильных, специфических пероральных активных химазных ингибиторов в клинике должны обосновать создание новой стратегии для предупреждения и лечения этих сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Выводы:

Таким образом, как в общей группе обследованных больных, так и в подгруппах, наблюдали следующую динамику показателей:

1. Отмечалось снижение общей протеолитической активности, на фоне которой установлено повышение активности ингибитора протеиназ.

2. Повышение активности тонина определяется, в основном, как наличием сопутствующей гипертонической болезни, так и сердечной недостаточностью, что указывает на повышение синтеза АП альтернативным путем.

3. Изменение β -2-макроглобулина отражает реципрокную тенденцию по отношению к активности тонина.

4. Активность химазы повышена при СН IIА ст. и составляет $7,0 \pm 0,03$ г/л.ч (в норме $1,13 \pm 0,52$ г/л.ч). В динамике лечения ее активность снижается до нормы.

5. При СН IIБ активность химазы в большинстве случаев приближается к нулю и лишь в единичных случаях (у 2 больных) ее активность составила $10,71$ г/л.ч до лечения и $9,23$ г/л.ч после лечения.

6. При тяжелой степени застойной сердечной недостаточности со срывом интракардиальных компенсаторных механизмов, активность химазы у всех больных также приближается к нулю и в динамике лечения она не изменяется. Это явление может быть связано с активацией природных ингибиторов химазы.

7. Активность α -1-ингибитора протеаз повышается при СН IIА ст. в динамике лечения от $7,65$ г/л.ч до $7,86$ г/л.ч.

8. При СН IIБ ст. наблюдается более выраженное повышение α -1-ингибитора протеаз в динамике лечения до $9,44$ г/л.ч.

9. При СН III ст. активность α -1-ингибитора протеаз в динамике лечения практически не изменяется ($7,9$ г/л.ч).

10. Обнаружена особая пара – и аутокринная функция, реализуемая при ИБС и СН, катализируемая, в отличие от АПФ, несколькими альтернативными путями образования ангиотензина II, что неблагоприятно сказывается на течение основного заболевания и его осложнений, расширив наши представления об их патогенезе, требующих разработки новых способов их фармакологической коррекции.

Литература

1. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы /Л. Т. Малая, Ю.Г. Горб/ – Харьков: из-во «Торсинг» – 2002 – 768 с.

2. Самохина Л.М., Стародуб Н.Ф. Активность протеаз и альфа-1-ингибитора протеаз при холодном стрессе у крыс // Украинский биохимический журнал /Л.М.Самохина, Н.Ф. Стародуб/ – 1993 – том 65, № 5 – С. 41-46.

3. Okamura A., Rakugi H, Ohishi M. et al. Upregulation of renin-angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages // J. Hypertens Res. /A.Okamura, H.Rakugi, M.Ohishi [et al.] / – 1999 – 17 (4) – P. 573-545.

4. Kovanen P.T. Chymase-containing mast cells in human arterial intima: implications for atherosclerotic disease // Heart Vessels /P.T. Kovanen/ – 1997 – 99 (22) – P. 122-127.

5. Miyazaki M., Takai S. Local angiotensin II-generating system in vascular tissues: the roles of chymase // J. Hypertens Res. /M.Miyazaki / – 2001 – 24 (3) – P. 189-193.

6. Arakawa K., Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis // Hypertension /K.Arakawa, H.Urata/ – 2000 – 36 (4) – P. 638-641.



7. Ohishi M., Ueda M., Rakugi H. et al. Relative localization of angiotensin-converting enzyme, chymase and angiotensin II in human coronary atherosclerotic lesions // *J. Hypertens Res.* /M.Ohishi, M.Ueda, H.Rakugi [et al.] /- 1999- 17 (4) – P. 547-553.
8. Takai S., Miyazaki M. Role of angiotensin II-forming enzymes, angiotensin-converting enzyme and chymase // *Nippon Rinsho*/S.Takai, M.Miyazaki/ – 1999- 57 (5) – P 1078-1083.
9. Lee M., Calabresi L., Chiesa G. et al. Mast cell chymase degrades apoE and apoA-I-knockout mouse plasma and reduces its ability to promote cellular cholesterol efflux // *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* /M.Lee, L.Calabresi, G. Chiesa [et al.] /- 2002 – 22 (9) – P 1475- 1481.
10. Uehara Y, Urata H, Ideishi M, Arakawa K, Saku K. Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta /Y.Uehara, H.Urata, M.Ideishi, K.Arakawa, K.Saku/ *Cardiovascular Res.* // -2002 – 55 (4) – P.870-876.
11. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P.T. Mast cell accompany microvessels in human coronary atherosclerosis: implications for intimal neovascularization and hemorrhage // *Atherosclerosis* /M.Kaartinen, A. Penttila, P.T.Kovanen /- 1996 – 123 (1-2) – P. 123 – 131.
12. Kovanen P.T., Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction // *Circulation* /P.T.Kovanen, M.Kaartinen, T.Paavonen/ – 1995 – 92 (5) – P.1083-1085.
13. Johnson JL, Jackson C.L., Angelini G.D., George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques // *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* /J.L.Johnson, C.L.Jackson, G.D.Angelini, S.J. George/ – 1998 – 18 (11) – P. 1707-1715.
14. Yoshizumi M., Kim S., Kagami S., Hamaguchi A. et al. Effect of endothelin-1 on extracellular signal-regulated kinase and proliferation of human coronary artery smooth muscle cells // *Brit. J. Pharmacol.* /M.Yoshizumi, S.Kim, S.Kagami S., Hamaguchi A. [et al.] /- 1998 – 125 (5) – P. 1019-1027.
15. Yoshizumi M., Inui D., Okishima N. et al. Endothelin -1, a novel vasoactive peptide, increases [Ca²⁺] in human coronary artery smooth muscle cells // *Eur. J. Pharmacol* / M.Yoshizumi, D.Inui, N.Okishima [et al.] /- 1998 – 348 (2-3) – P. 305-309.
16. Leskinen M., Wang Y., Eszczynski D. et al. Mast cell chymase induces apoptosis of vascular smooth muscle cell // *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* /M.Leskinen, Y.Wang, D.Eszczynski [et al.] /- 2001 – 21 (4) – P. 516-522.
17. Arabidze G.G, Belova L.A, Chikhladze N.M, et al. Activity of chymotrypsin-like proteinases in pts with ischemic heart disease, arterial hypertension and nonspecific aortic arteritis // *Ter. Arkh.* /G.G.Arabidze, L.A.Belova, N.M.Chikhladze, [et al.] /- 2000 – 72 (11) – P. 36-39.

STATE OF SOME LINKS OF ALTERNATIVE WAYS OF SYNTHESIS OF ANGIOTENSIN II AND COMPLEX ESTIMATION OF THE STATES OF SYSTEM OF PROTEOLYSIS AT PATIENTS OF ISHEMIC HEART DISEASES, BY COMPLICATED CARDIAC INSUFFICIENCY

S.A. LASAREVA¹
N.V. SHUMOVA¹
O.A. EFREMOVA²
M.I. KOZHIN¹
O.I. SHUSHLYAPIN¹
A.Yu. TITOVA¹

¹⁾*Kharkiv National Medical University*

²⁾*Belgorod National Reserch University*

e-mail:
oleg_shu@rambler.ru

Found out the special pair – and autocrine function, realized at ischemic heart and cardiac insufficiency trouble, catalized in a difference from an angiotensin-konverting enzyme, by a few alternative ways of formation of angiotensin II, that unfavorably tells on the flow of basic disease and his complications, extending our pictures of their pathogeny, requiring development of new methods of their pharmacological correction. The decline of general proteolytical activity which the increase of activity of inhibitor of proteinases is set on a background was marked. Increase of activity of angiotensin is determined, mainly, by both the presence of concomitant hypertensive illness and to cardiac insufficiency, that specifies on the increase of synthesis of angiotensin II alternative way. Changes alpha-2-makroglobuline reflects a reciprocal tendency in relation to activity of angiotensin. At the heavy degree of stagnant cardiac insufficiency with blowing off intracardial of scavenger mechanisms activity of chymase for all of patients is equal to the zero, and it does not change in the dynamics of treatment. This phenomenon can be related to activating of natural inhibitors of chymase.

Keywords: ischemic heart disease, cardiac insufficiency, alternative ways of synthesis of angiotensin II, complex estimation of proteolysis.



УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.641-074:577.175.85

INVESTIGATION OF PLASMA APELIN LEVEL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION CORRESPONDING TO THE TYPE OF OBESITY

BMI as a measure of obesity is a good predictor of all-cause and cardiovascular mortality, cardiovascular mortality seems to be better predicted by abdominal or central obesity in addition to BMI.

Aim of the study: to investigate apelin's activity in patients with essential hypertension with obesity according to the type of obesity.

Materials and methods: 96 patients with essential hypertension were examined. Inquiring, inspection and laboratory investigations were provided.

Results: the average means of WC, BMI and apelin level in total group were significantly higher in comparing with control group. Patients were categorized into 4 cluster groups based on k-means according apelin and BMI data. No significance were in WC data between patients of 3rd and 4th clusters, but the opposite apelin activity was detected. In cluster 4, adipokine's activity was the lowest one from total amount of patients and in cluster 3 – the highest one. Patients of 4th cluster had pronounced carbohydrate disorders and dyslipiemia.

Summary: the increased level of peptide apelin in hypertensive patients with visceral type of obesity was detected. Overexpression of apelin in hypertensive patients with moderate abnormalities in lipid and carbohydrate metabolism is considered as compensatory reaction.

Key words: apelin, essential hypertension, obesity.

A.V. DEMYDENKO

*Kharkiv National
Medical
University, Ukraine*

*e-mail:
annademid@rambler.ru*

Obesity has been consistently associated with hypertension and increased cardiovascular risk. Based on population studies risk estimates indicate that at least two-thirds of the prevalence of hypertension can be directly attributed to obesity. Although BMI as a measure of obesity is a good predictor of all-cause and cardiovascular mortality, as recently described in two separate meta-analyses [1, 2], overall mortality and especially cardiovascular mortality seems to be better predicted by abdominal or central obesity in addition to BMI [3-5].

Obesity-related hypertension is commonly associated with further elements of the metabolic syndrome, such as hyperinsulinemia and glucose intolerance. In particular, one should be aware that diabetes *de novo* occurs in 2% of treated hypertensive patients per year [6].

It's well known that weight gain is associated with sustained inflammatory response with accompanied adipokine dysregulation which leads to chronic inflammation as well as insulin resistance. Chronic low-grade inflammation is thought to be the key parameter in the development of IR and T2DM. Apelin, a recently described adipokine, has been shown to have pro-inflammatory role with a close correlation demonstrated between apelin and TNF α levels, as well as other pro-inflammatory adipokines [7, 8, 9].

This highlights the importance of the site of deposition of adipose tissue in estimation of cardiovascular risk in obese hypertensive patients.

Aim of the study: to investigate apelin's activity in patients with essential hypertension with obesity according to the type of obesity.

Materials and methods: 96 patients with EH were examined. Inquiring, inspection and laboratory investigations were provided according to the recommendations of Ukrainian Society of Cardiology and ESC/ESH recommendations 2007/2009 [10]. The study was approved by local institutional review board committees, and all participants provided written informed consent. All subjects underwent measurements of height, weight at the baseline visit. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²). Waist circumference (WC) was measured at the level of the umbilicus, using an unstretched tape meter, without any pressure to body surface over light clothing. Visceral obesity was estimated according to the ESC/ESH recommendations 2009 [10].

Three measurements of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were taken using a standardized sphygmomanometer on the right arm, after a 15-minute rest in a sitting position; the average of the three measurements was used as subject's blood pressure.

A blood specimen was collected after overnight fasting into a tube with further centrifuging and freezing for investigations. Carbohydrate metabolism was evaluated on the basis of plasma glucose, insulin, glycated haemoglobin (HbA1c) that were measured as at fasting, as after 120 min of

standard glucose tolerance test (OGTT). For insulin measurements the laboratory set DRG® Insulin (DRG Instruments GmbH, Germany, Marburg) was used. Glucose and lipid profile (total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol levels (HDL-C)) were determined using standard biochemical methods.

Low density lipoprotein-cholesterol was calculated (LDL-C) with W.T. Friedewald formula [11]: $LDL-C = TC - (HDL-C + TG / 2,22)$, where $TG / 2,22$ is very low density lipoprotein-cholesterol.

Index of atherogenity (IA) was calculated according A. M. Klimov formula [12]:

$$IA = \frac{TC - HDL-C}{HDL-C} \cdot 2$$

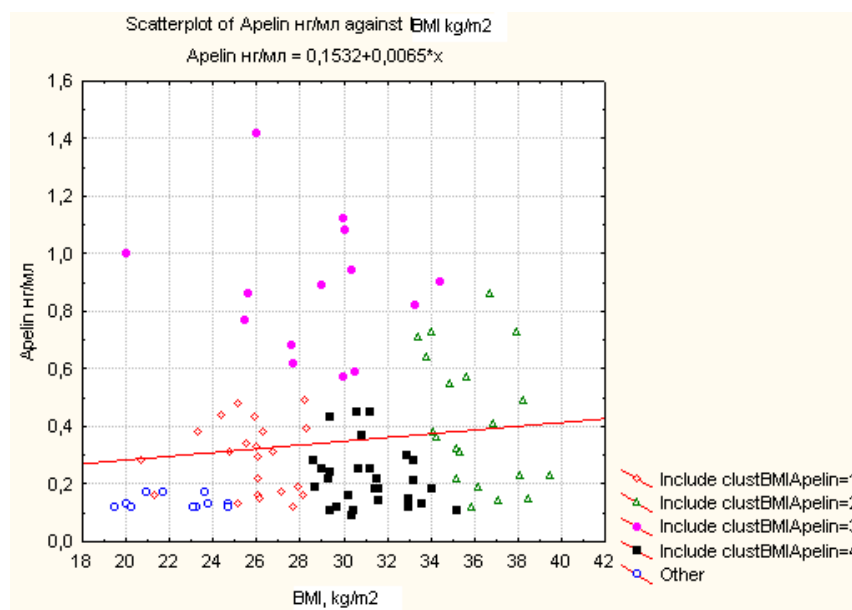
Apelin was estimated in blood plasma using ELISA technique (Phoenix, USA).

Statistical representation of the results is median (Me) and inter-quartile range. All patients were categorized according to cluster analysis using k-means using apelin and BMI means. Difference between groups was calculated using Kruskal-Wallis test. A p value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Comparing with control group the average means of BMI and apelin level in total group (96 pts) were significantly higher: 30,47 (27,70; 33,70) kg/m² and 0,28 (0,16; 0,48) ng/ml respectively. In comparing control group: BMI – 21,23 (18,96; 23,12) kg/m² and apelin – 0,12 (0,10; 0,15) ng/ml. 77,1 % of hypertensive patients had visceral obesity.

To find out the interrelations of obesity, adipose tissue location and expression of adipokine apelin, all patients were categorized into 4 cluster groups based on k-means according apelin and BMI data (see pic. 1).



Picture 1. Clustering of results according apelin and BMI data

There were 23 pts. with EH In the 1st cluster of 40-71 age, Me – 63,0y.o.; 13 females and 10 males. 34,7% of the patients had visceral obesity. The 2nd cluster consists of 22 pts. With EH of 35-72 age, Me – 60,5y.o.; 12 females and 10 males. And 95,4% from the group had abdominal type of obesity. 3rd cluster includes 14 pts. with EH of 54-74 age, Me – 61,5 y.o.; 8 females and 6 males. 85,7% of the patients had abdominal distribution of adipose tissue. In the 4th cluster there were 37 pts of 30-72 age, Me – 58,0y.o. 89,1% of the patients had visceral type of obesity.

The baseline characteristics of EH duration, blood pressure data, anthropometric measurements, results of carbohydrate and lipid pool investigation are shown in Table 1.



Table 1

Results of inquiring, anthropometric measurements, laboratory and instrumental investigations data in patients with essential hypertension according to clusters distribution

Groups	1 Cluster, 23 pts with EH	2 Cluster, 22 pts with EH	3 Cluster, 14 pts with EH	4 Cluster, 37 pts with EH	Kruskal-Wallis ANOVA; Medi- an Test
Means					
Duration of EH, years	8,0 (5,0;12,0)	10,0 (6,0;13,0)	11,5 (5,0; 13,0)	12,0 (6,0; 17,0)	p>0,05
SBP, mm Hg	160 (150;180)	180 (160;185)	166 (160;180)	160 (150;165)	p<0,05
DBP, mm Hg	90 (90;100)	100 (90;100)	99 (89;100)	95 (90;100)	p>0,05
BMI, kg/m ²	26,09 (25,15;27,15)	35,82 (34,92;37,12)	29,50 (26,00;30,40)	31,21 (29,70;32,89)	p<0,05
WC, cm	88,00 (84,10;96,00)	111,20 (106,10;120,20)	100,50 (95,00;106,40)	102,00 (94,00;112,50)	p<0,05
HC, cm	99,00 (97,00;104,10)	122,00 (113,00;125,10)	108,50 (103,00;112,40)	110,00 (105,00;112,00)	p<0,05
Apelin, ng/ml	0,29 (0,16; 0,38)	0,37 (0,23; 0,64)	0,87 (0,68; 1,00)	0,18 (0,14; 0,25)	p<0,01
IL-6, pg/ml	13,35 (8,77; 19,63)	9,81 (8,79; 11,82)	8,95 (7,62; 26,00)	13,47 (10,00; 15,64)	p>0,05
TC, mmol/l	5,21 (4,63; 5,60)	4,95 (4,02; 4,90)	5,47 (4,29; 6,00)	5,49 (4,98; 6,30)	p<0,05
TG, mmol/l	1,52 (1,11; 2,67)	1,45 (0,83; 2,39)	1,12 (0,80; 1,98)	1,62 (1,11; 2,73)	p>0,05
HDL-C, mmol/l	1,23 (0,88; 1,28)	1,20 (0,74; 1,35)	1,12 (0,69; 1,33)	0,76 (0,73; 1,05)	p<0,05
LDL-C, mmol/l	3,29 (2,29; 3,61)	2,89 (1,91; 3,57)	3,41 (2,51; 4,91)	3,70 (3,44; 4,74)	p<0,05
VLDL-C, mmol/l	0,66 (0,50; 1,21)	0,58 (0,38; 1,09)	0,50 (0,36; 0,89)	0,77 (0,50; 1,24)	p>0,05
IA	3,24 (2,70; 5,64)	3,32 (2,27; 5,54)	2,80 (2,28; 7,24)	5,31 (4,15; 7,02)	p<0,01
FPG, mmol/l	5,51 (4,73; 6,65)	5,21 (4,90; 7,20)	6,51 (5,62; 9,55)	6,90 (5,99; 8,25)	p<0,05
2h OGGT glucose, mmo/l	5,96 (5,66; 6,59)	6,48 (6,32; 7,09)	5,57 (5,42; 5,72)	7,13 (6,48; 8,04)	p<0,05
FI, mmol/l	20,58 (12,47; 26,18)	19,78 (11,74; 23,22)	26,5 (18,96; 34,03)	24,62 (14,10; 29,87)	p>0,05
2h OGGT insulin, mmo/l	55,65 (43,68; 59,38)	67,69 (57,14; 69,18)	42,87 (40,22; 45,53)	68,81 (54,48; 80,29)	p<0,01
HOMA	5,09 (2,19; 6,90)	4,65 (2,66; 6,65)	7,38 (4,44; 13,65)	7,02 (4,51; 9,53)	p<0,05
HbA1c	7,00 (4,90; 8,00)	7,15 (6,90; 7,90)	5,70 (4,77; 9,20)	7,35 (5,30; 8,10)	p>0,05

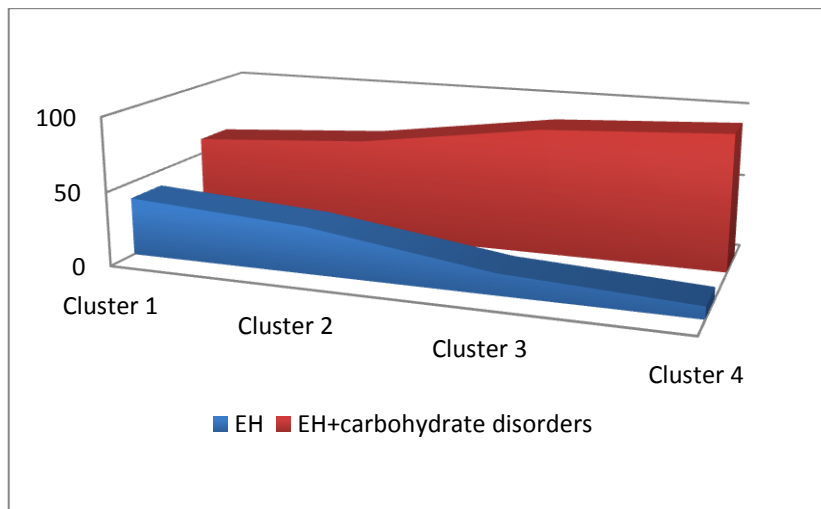
Data is described by median and inter-quartile range.

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; WC, waist circumference; HC, hips circumference; IL-6, interleukine-6; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; VLDL-C, very low density lipoprotein-cholesterol; IA, index of atherogeneity; FPG, fasting plasma glucose. OGGT, oral glucose tolerance test.

Patients in 1st and 2nd clusters had opposite meanings of WC, HC and BMI. But, patients of the 1st cluster had the lowest WC and BMI and also the shortest duration of the disease. It was accompanied with not very pronounced changes in lipid profile, carbohydrate pool and moderate expression of IL-6 and apelin. Comparing with patients of 1st cluster hypertensive obese patients of 2nd cluster had longer anamnesis of EH, dyslipidemia, more pronounced dysglycemia, hypercytokinemia that was accompanied by highest WC, BMI, SAP and DAP and increased level of apelin.

In patients of 3rd and 4th clusters there was no significant difference in BMI data, but there was opposite apelin activity. Level of adipokine in patients of 3rd cluster was 3-fold higher than in other groups. In cluster 4, adipokine's activity was the lowest one from total amount of patients and in cluster 3 – the highest one. Both groups had similar and longest duration of EH in the whole group. Analysis of the instrumental and laboratory investigations have shown higher levels of SAP and DAP in patients of 3rd cluster in comparing with 4th. On the background of the lowest in the group level of apelin, patients of 4th cluster had significant and highest levels of TC, TG, LDL-C, VLDL-C; lowest data of HDL-C and increasing of IA, almost 2-fold in comparing with patients of other clusters. The most pronounced carbohydrate disorders were common for the patients of 4th cluster. Levels of fasting glucose, post OGGT glucose and insulin, HbA1c, index HOMA were the highest in patients of 4th cluster comparing with other patients with EH. Pronounced hypercytokinemia was established in patients of 4th cluster.

Distribution of the patients according to dysglycemia in each cluster (see pic.2) we found out that, the smallest percentage of accompanied carbohydrate disorders 60,8% was in hypertensive patients of 1st cluster. In the 2nd cluster there was 68,4% patients with EH and dysglycemia. Patients of 3^d and 4th clusters had hypertension and comorbid carbohydrate pool abnormalities in 85,6% and 91,8% correspondingly.



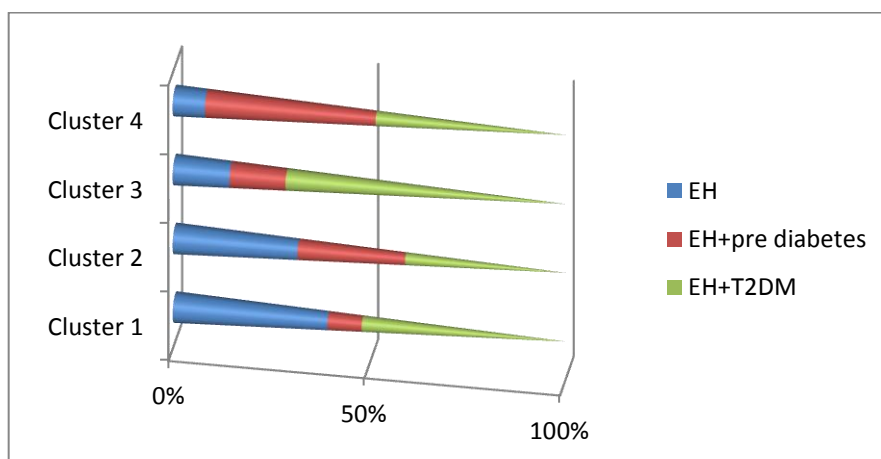
Picture 2. Essential hypertension and percentage of accompanied dysglycemia in clusters

There is an evidence that exogenous apelin reduces the peak plasma glucose concentration after a glucose load by increasing glucose turnover through insulin-dependent and -independent pathways. Apelin-deficient animal models have reduced insulin sensitivity and this can be corrected by the administration of exogenous apelin[13].

Conversely, exogenous apelin reduces the peak plasma glucose concentration following a glucose load by increasing glucose turnover and this effect is preserved in insulin-resistant animal strains. The exact cellular mechanisms leading to increased glucose uptake are incompletely understood. Apelin increases glucose uptake through phosphorylation of components of insulin-dependent pathways, such as Akt, although increased glucose uptake is still observed in the presence of inhibition of this pathway suggesting both insulin-dependent and -independent pathways [14].

As clusterization of the hypertensive patients according to the BMI and apelin activity showed peculiarities of carbohydrate metabolism that is connected with adipokine expression, we also analyzed amount of the patients with co-morbid state in each cluster (see pic.3).

So, there were 60,9% of patients with co-morbid state in 1st cluster, 68,8% – in 2nd cluster, 85,7% – in 3rd and 94,6% – in 4th. Particularly the amount of hypertensive patients with pre diabetes state in 1st cluster – 8,79%, in 2nd – 27,3%, 3rd – 14,3%, in 4th cluster – 43,2%.



Picture 3. Distribution of the patients in the clusters according to co-morbid state



Analysis of apelin's interrelations in total group showed significant correlations with WC ($R=0,23$, $p<0,05$) and parameters of carbohydrate pool. Positive correlations of apelin were found: with fasting insulin ($R=0,29$, $p<0,05$), -post OGTT glucose and insulin levels ($R=0,39$ and $R=0,41$ respectively, $p<0,05$), -HOMA index ($R=0,24$, $p<0,05$) and HbA1c ($R=0,24$, $p<0,05$).

WC in total group correlates with fasting glucose and insulin ($R=0,32$ and $R=0,46$ respectively, $p<0,05$), -post OGTT glucose and insulin levels ($R=0,65$ and $R=0,46$ respectively, $p<0,05$), -HOMA index ($R=0,43$, $p<0,05$) and HbA1c ($R=0,32$, $p<0,05$).

In patients of cluster 1 the significant correlation of apelin and HbA1c was estimated ($R=0,53$, $p<0,05$). In patients of 2nd and 4th clusters significant negative correlations of apelin with BMI were detected ($R=-0,72$ and $R=-0,41$ respectively, $p<0,05$). In patients of cluster 3 the significant correlation of apelin and WC was estimated ($R=0,54$, $p<0,05$).

Plasma apelin level in hypertensive patients of 1st cluster without estimated co-morbid state correlates with post OGTT insulin level ($R=0,77$, $p<0,05$). In 2nd cluster apelin correlates with HbA1c ($R=0,75$, $p<0,05$) in patients with EH without carbohydrate abnormalities. Analysis of adipokine activity in patients of 2nd cluster according to the carbohydrate disorders showed positive correlation of apelin with WC and BMI in hypertensive patients with pre diabetes ($R=0,81$ and $R=0,64$ respectively, $p<0,05$), but in the same cluster in hypertensive patients with accompanied T2DM apelin negatively correlate with BMI ($R=-0,72$, $p<0,05$). In patients of 4th cluster with EH and pre diabetes apelin correlates with SAP ($R=0,63$, $p<0,05$); weight ($R=0,64$, $p<0,05$); TC ($R=-0,60$, $p<0,05$); HDL-C ($R=0,68$, $p<0,05$); LDL-C ($R=-0,79$, $p<0,05$); IA ($R=-0,57$, $p<0,05$); post OGTT glucose ($R=0,66$, $p<0,05$). Also there was negative correlation of IL-6 with apelin in patients of 4th cluster with pre diabetes ($R=-0,73$, $p<0,05$).

Interestingly, Li L. et al. have showed that plasma apelin concentrations are reduced in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus but increased in obese non-diabetic individuals [15]. This may suggest that the initial increase in apelin seen in obesity serves to delay the development of type 2 diabetes mellitus by preserving glycaemic control.

Conclusion:

1. Apelin plasma level is increased in patients with essential hypertension and visceral type of obesity.
2. Visceral type of obesity is associated with expression of the peptide and accompanied with dyslipidemia and carbohydrate metabolism disturbances.
3. Pronounced pro-inflammatory state, dyslipidemia with high atherogene index, dysglycemia, hyperinsulinemia in patients with essential hypertension and visceral type of obesity are accompanied with decreasing of apelin level and negative correlation of waist circumference and BMI with peptide.
4. Overexpression of apelin in hypertensive patients with moderate abnormalities in lipid and carbohydrate metabolism is considered as compensatory reaction.
5. Increasing of plasma apelin level in obesity may play protective role by delaying the development of type 2 diabetes mellitus.

Literature

1. Prospective Studies Collaboration Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet*. – 2009. – 373. – P. 1083–1096.
2. Berrington de Gonzalez A. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults / A. Berrington de Gonzalez, P. Hartge, J.R. Cerhan, A.J. Flint, L. Hannan, R.J. MacInnis, S.C. Moore, G.S. Tobias, H. Anton-Culver, L.B. Freeman // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – 363. – P. 2211–2219.
3. Koster A. Waist circumference and mortality / A. Koster, M. F. Leitzmann, A. Schatzkin, T. Mouw, K.F. Adams, J.T. van Eijk, A.R. Hollenbeck, T.B. Harris // *American Journal of Epidemiology*. – 2008. – 167. – P. 1465–1475.
4. Донцов А.В. Связь абдоминального ожирения с метаболическими и гормональными нарушениями у больных ИБС / А.В. Донцов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация»*. – 2013. – №11 (154). Выпуск 22. – С.79–82.
5. Czernichow S. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies/ S. Czernichow, A. P. Kengne, E. Stamatakis, M. Hamer, G. D. Batty // *Obesity Reviews*. – 2011. – 12. – P. 680–687).
6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. *et al.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963–969.
7. Ковалева О.Н. Активация триггерных механизмов апоптоза у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, Х.Х. Аль Шейх Диб



// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – №22 (141). Выпуск 20. – С.20-23.

8. Yu S. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients // S. Yu, Y. Zhang, M. Z. Li, H. Xu, Q. Wang, J. Song, P. Lin, L. Zhang, Q. Liu, Q. X. Huang. – 2012. – Chinese Medical Journal. – 125. – P. 3440–3444.

9. Гончарь А.В. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением / А.В. Гончарь, О.Н. Ковалева, А.Т. Хмара // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – №18 (161). Выпуск 23. – С.73-78.

10. Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G.Mancia, S.Laurent, E.Agabiti – Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. –Vol.27. – P. 2121-2158.

11. Fukuyama N. Validation of the Friedewald equation for evaluation of plasma LDL-Cholesterol / N. Fukuyama, K. Homma, N. Wokana, K. Kudo (et al. total 11) // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2008. – 43(1). – P. 1-5.

12. Klimov A. N. Lipids and lipoproteins metabolism and it's disturbances / A. N. Klimov, N.G. Nikulcheva // 1999. – St. Petrsb: Piter. Com. (Russian lang). – 512 p.

13. Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. Cell Metab 2008;8:437–45.

14. Yue P, Jin H, Aillaud-Manzanera M, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. Am J PhysiolEndocrinolMetab 2009;298:E59–67.

15. Li L, Yang G, Li Q, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. ExpClinEndocrinol Diabetes 2006;114:544–8.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ АПЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ОЖИРЕНИЯ

Индекс массы тела (ИМТ) – известный предиктор не только кардиоваскулярной смертности. Абдоминальное ожирение, дополнительно к ИМТ, являются более весомыми маркерами прогноза сердечно-сосудистой смертности.

Цель исследования: изучение активности апелина у больных гипертонической болезнью в зависимости от типа ожирения.

Материал и методы: 96 пациентов с гипертонической болезнью были обследованы. Опрос, осмотр, лабораторные методы исследования были использованы.

Результаты: средние значения объема талии, ИМТ и апелина в целой выборке были значительно выше показателей группы контроля. Пациенты были разделены на кластеры с использованием k-значений апелина и ИМТ. Достоверных различий в ОТ между пациентами 3 и 4 кластера не выявлено, но установлена противоположная активность апелина. В 4 кластере уровень апелина был наименьшим в целой группе больных, а в кластере 3 – наивысший. У пациентов 4 кластера выявлены наиболее выраженные нарушения углеводного обмена и дислипидемия.

Выводы: установлено достоверное повышение уровня пептида апелина у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением. Гиперэкспрессия апелина у больных гипертонической болезнью с умеренными нарушениями липидного и углеводного метаболизма является компенсаторной реакцией.

Ключевые слова: апелин, гипертоническая болезнь, ожирение.

А.В. ДЕМИДЕНКО

*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина*

*e-mail:
annademid@rambler.ru*



УДК: 616.12.-008.331.1-05652-07

HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST PHENOTYPE: A MARKER OF CARDIOMETABOLIC RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T.V. ASHCHEULOVA
O.N. KOVALYOVA
M.A. SYED

Kharkiv National Medical University, Ukraine

e-mail:
tatiana.ashcheulova@gmail.com

Hypertriglyceridemic waist phenotype in patients with arterial hypertension was examined. Patients were categorized into 3 phenotype groups based on waist circumference means and plasma triglyceride levels: group 1 included patients (n=10) with normal waist circumference (< 90cm in men and < 85 cm in women) and elevated plasma triglyceride levels (≥ 1.7 mmol/l); group 2 included patients (n=25) with increased waist circumference (≥ 90 cm in men and ≥ 85 cm in women) and normal triglyceride level (< 1.7 mmol/l); group 3 include patients (n=66) with increased waist circumference (circumference ≥ 90 cm in men and ≥ 85 cm in women) and increased plasma triglyceride levels (≥ 1.7 mmol/l) that is with hypertriglyceridemic waist phenotype.

The result of our clinical study of patients with arterial hypertension showed that hypertriglyceridemic waist phenotype was associated with elevated SBP, DBP levels; increased body mass, BMI; increased pro-inflammatory cytokine – IL-18 activity; highest glucometabolic risk and atherogenic metabolic risk profile. Our results can suggest that hypertriglyceridemic waist phenotype is a simple and inexpensive marker to help identify patients with high cardiometabolic risk profile, and also can be used as a simple screening approach to predict development of type 2 diabetes mellitus.

Key words: hypertriglyceridemic waist phenotype, glycemic profile, interleukins, cardiometabolic risk, arterial hypertension.

Objective. Cardiovascular disease (CVD) has been a leading cause of morbidity and mortality all over the world. Epidemiologic and metabolic studies found strong association of obesity, especially of abdominal type of body fat distribution, to metabolic and cardiovascular pathology. Metabolic syndrome (MS) – a cluster of abdominal obesity, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and arterial hypertension is closely associated with further development of type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) and CVD, and therefore has been used to identify subjects with high cardiometabolic risk [1-3]. There is increasing evidence that hypertriglyceridemic waist phenotype is stronger and more valid marker of cardiovascular risk and a better predictor of CVD than MS [4,5]. Therefore, we examined hypertriglyceridemic waist phenotype in patients with arterial hypertension.

Design and methods. 104 men (n=45, 43.3 %) and women (n=59, 56.7 %) aged 32-80 years with arterial hypertension were examined. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) levels were measured twice after 5-minute rest in a sitting position using standardized mercury sphygmomanometer; than average mean of two measurements were calculated and used as a blood pressure level. Anthropometric measurements include: body weight using digital scales and recorded to the nearest 0.1 kg. The patient's height was measured using tape meter. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m^2). Waist circumference was measured at the umbilicus level, using a tape meter. Fasting blood samples were collected for measurements of carbohydrates profile: glucose, insulin, HbA_{1c} plasma levels, and lipid panel. Circulation plasma levels of proinflammatory cytokine – interleukin-18 (IL-18) and anti-inflammatory cytokine – interleukin-10 (IL-10) were detected by ELISA. A hypertriglyceridemic waist phenotype was defined as an elevated waist circumference ≥ 90 cm in men and ≥ 85 cm in women along with an elevated plasma triglyceride content ≥ 1.7 mmol/l.

Results. Patients were categorized into 4 phenotype groups based on waist circumference means and plasma triglyceride levels. There were only 3 patients who had normal waist circumference and normal triglyceride levels. Therefore, were excluded them from the study and continue statistical analysis in 3 phenotype groups based on hypertriglyceridemic waist phenotype criteria: group 1 included patients (n=10) with normal waist circumference (< 90cm in men and < 85 cm in women) and elevated plasma triglyceride levels (≥ 1.7 mmol/l); group 2 included patients (n=25) with increased waist circumference (≥ 90 cm in men and ≥ 85 cm in women) and normal triglyceride level (< 1.7 mmol/l); group 3 include patients (n=66) with increased waist circumference (≥ 90 cm in men



and ≥ 85 cm in women) and increased plasma triglyceride levels (≥ 1.7 mmol/l) that is with hypertriglyceridemic waist phenotype.

Our results suggest that the most of examined patients with arterial hypertension have hypertriglyceridemic waist phenotype. The baseline characteristics of the 3 groups are summarized in Table.

There were no statistically significant differences in patient's age among comparison groups. Patients of group 3 with hypertriglyceridemic waist phenotype had longest duration of arterial hypertension, and the highest blood pressure levels as compared with group 1 and group 2 ($p < 0.05$ in all cases).

Table

Baseline characteristics of the patients with arterial hypertension based on hypertriglyceridemic waist phenotype

Characteristic	Group 1 Normal waist circumference / elevated triglyceride levels n=10	Group 2 Elevated waist circumference / normal triglyceride levels n=25	Group 3 Elevated waist circumference / elevated triglyceride levels n=66
Age, years	51.18±3.09	62.72±1.13	56.98±0.88
Hypertension duration, years	6.36±1.24	9.68±1.28	10.00±0.98
SBP, mmHg	142.91±0.99	159.44±3.23	166.50±1.83
DBP, mmHg	91.64±0.93	100.32±1.48	100.89±0.94
Height, m	1.72±0.02	1.66±0.02	1.70±0.01
Body mass, kg	72.18±3.08	84.16±2.81	89.15±1.72
BMI, kg/m ²	23.95±0.91	30.21±1.00	31.05±0.61
OT	79.45±1.90	104.04±2.19	104.38±1.34
IL-18, pg/ml	167.73±7.21	172.40±5.61	178.97±2.38
IL-10, pg/ml	87.44±2.03	77.97±1.07	88.79±0.64
Glucose, mmol/l	5.14±0.31	5.92±0.35	6.95±0.12
Insulin, mkU/ml	12.52±2.79	12.31±1.41	14.66±0.95
HOMA	2.90±0.70	2.95±0.33	3.32±0.27
FIRI	2.64±0.64	2.92±0.38	3.04±0.25
HbA1c, %	5.74±0.38	7.18±0.49	6.12±0.20
Total cholesterol, mmol/l	6.08±0.49	4.58±0.13	5.95±0.17
Triglyceride, mmol/l	2.82±0.13	0.99±0.06	2.71±0.05
HDL cholesterol, mmol/l	1.04±0.09	1.27±0.03	1.12±0.04
LDL cholesterol, mmol/l	3.76±0.41	2.87±0.11	3.60±0.14

Patients of group 3 characterized by higher body mass and BMI means than patients with lower waist circumference and plasma triglyceride levels.

A growing body of evidence suggests that MS is associated with a chronic, low-grade inflammation and that several pro-inflammatory cytokines are elevated in parallel with an increasing number of MS components, whereas anti-inflammatory cytokines are consistently lower. IL-18 is a member of IL-1 superfamily, in several studies has been associated with obesity, insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia that are with components of MS [6,7]. In our study plasma IL-18 levels were statistically significant highest ($p < 0.05$) in group 3 hypertensive patients with hypertriglyceridemic waist phenotype (Fig. 1).

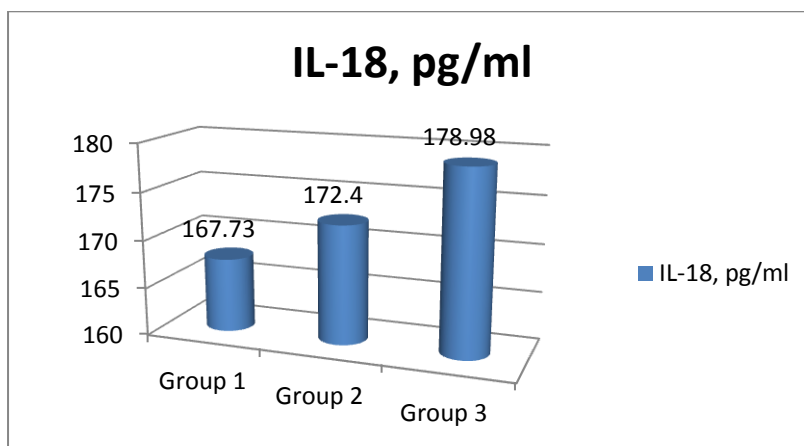


Figure 1. Plasma IL-18 levels in patients with arterial hypertension based on hypertriglyceridemic waist phenotype

Anti-inflammatory cytokine – IL-10 is also involved in pathogenesis of cardiometabolic disorders. The results of several studies show that circulating level of potent anti-inflammatory cytokine IL-10 are elevated in obese women and that low IL-10 levels are associated with MS. Our result showed highest IL-10 plasma levels in group 3 hypertensive patients with hypertriglyceridemic waist phenotype (Fig. 2), but these differences were statistically insignificant ($p > 0.05$).

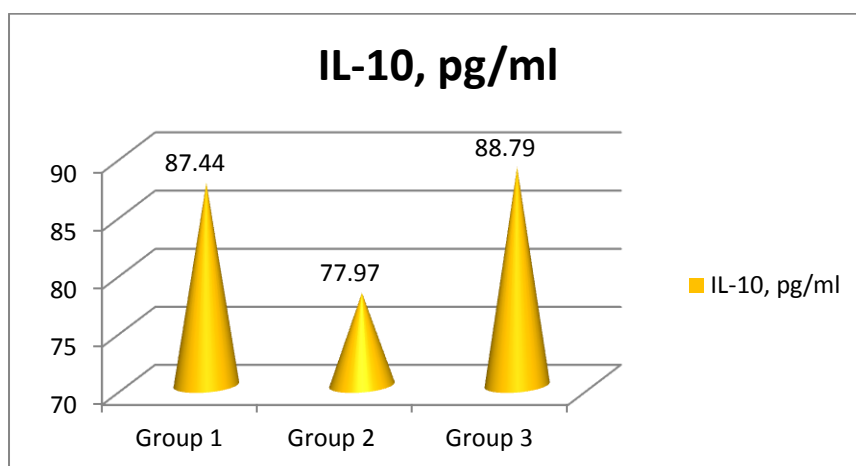


Figure 2. Plasma IL-10 levels in patients with arterial hypertension based on hypertriglyceridemic waist phenotype

Patients in group 3 had significantly higher fasting plasma glucose, insulin levels, and means of insulin resistance index HOMA and FIRI ($p < 0.05$) compared with patients in group 1 and group 2 that confirmed results of previous studies which showed predictive role of hypertriglyceridemic waist phenotype in development of type 2 diabetes mellitus.

Plasma total cholesterol and LDL cholesterol levels were higher, and HDL cholesterol levels were lower in group 3 and group 1 as compared with group 2 patients with arterial hypertension.

Conclusions. The result of our clinical study of patients with arterial hypertension showed that hypertriglyceridemic waist phenotype was associated with elevated SBP, DBP levels; increased body mass, BMI; increased pro-inflammatory cytokine – IL-18 activity; highest glucometabolic risk and atherogenic metabolic risk profile.

In conclusion, our results can suggest that hypertriglyceridemic waist phenotype is a simple and inexpensive marker to help identify patients with high cardiometabolic risk profile, and also can be used as a simple screening approach to predict development of type 2 diabetes mellitus.



References

1. Донцов А.В. Связь абдоминального ожирения с метаболическими и гомональными нарушениями у больных ИБС / А.В. Донцов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – №11 (154). Выпуск 22. – С.79-82.
2. Ащеулова Т.В. Интерлейкінемія, абдомінальне ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, М.А.Сайєд // Український медичний альманах. –2012.– Том 15, №5(додаток). – С.11-14.
3. Гончарь А.В. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением / А.В. Гончарь, О.Н. Ковалева, А.Т. Хмара // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – №18 (161). Выпуск 23. – С.73-78.
4. Zhang M. Hypertriglyceridemic-waist phenotype predicts diabetes: a cohort study in Chinese urban adults / M. Zhang, Y. Gao, H. Chang [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol.12. – P.1081-1090.
5. Sam S. Hypertriglyceridemic waist phenotype predicts increased visceral fat in subjects with type 2 diabetes / S. Sam, S. Haffner, M.H. Davidson [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol.39. – P.1916-1920.
6. Ковалева О.Н. Активация триггерных механизмов апоптоза у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, Х.Х. Аль Шейх Диб // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – №22 (141). Выпуск 20. – С.20-23.
7. Ащеулова Т.В. Интерлейкінемія у пацієнтів артеріальною гіпертензією, що асоціюється з порушеннями вуглеводного метаболізму / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Сайєд Муджахід Аббас, Т.М. Амбросова, Смирнова В.І. // Український медичний альманах– 2013. – Том 16, №3. – С.7-11.

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЧЕСКОЙ ТАЛИИ ФЕНОТИП: МАРКЕР КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.В. АЩЕУЛОВА
О.Н. КОВАЛЕВА
М.А. САЕД

*Харьковский
национальный
медицинский
университет,
Украина*

*e-mail:
tatiana.ashcheulova@gmail.com*

Изучено фенотип гипертриглицеридемической талии у больных с артериальной гипертензией. Больных разделили на три фенотипические группы на основании значений окружности талии и уровня триглицеридов: в 1 группу вошли пациенты (n=10) с нормальной окружностью талии (< 90 см у мужчин и < 85 см у женщин) и повышенным уровнем триглицеридов в плазме ($\geq 1,7$ ммоль/л); во 2 группу вошли больные (n=25) с увеличенной окружностью талии (≥ 90 см у мужчин и ≥ 85 см у женщин) и нормальным уровнем триглицеридов (< 1,7 ммоль/л); 3 группа состояла из пациентов (n=66) с повышенным показателем окружности талии (≥ 90 см у мужчин и ≥ 85 см у женщин) и повышенным уровнем триглицеридов ($\geq 1,7$ mmol/l) то есть с фенотипом гипертриглицеридемической талии.

Результаты нашего клинического исследования показали, что фенотип гипертриглицеридемической талии ассоциирован с повышенным уровнем САД, ДАД; с увеличением массы тела, ИМТ; усилением активности провоспалительного цитокина – ИЛ-18; наиболее высоким глюкометаболическим риском и атерогенным метаболическим риском. Наши результаты могут свидетельствовать о том, что фенотип гипертриглицеридемической талии является простым и доступным маркером, помогающим выявлять пациентов с высоким кардиометаболическим риском, а также, может быть использован в качестве не сложного скринингового подхода для предупреждения развития сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: фенотип гипертриглицеридемической талии, гликемический профиль, интерлейкины, кардиометаболический риск, артериальная гипертензия.



УДК: 616.1-005.4-008.9-002

МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.В. ДОНЦОВ*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н.Бурденко**e-mail: ledn89@mail.ru*

Исследование имело цель изучить уровень провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием и отсутствием метаболического синдрома (МС) и их связь с абдоминальным ожирением. Обследовано 147 больных хронической ИБС (средний возраст 56,7±5,2 года), из них 63 с наличием МС и 84 – с его отсутствием. Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц. У всех испытуемых определяли уровень интерлейкинов 1 β , 6, 8 и ФНО- α .

Установлено, что самые высокие значения цитокинов были у больных, у которых ИБС сочеталась с МС. Полученные данные показали наличие прямой корреляционной связи между абдоминальным типом ожирения и повышением продукции провоспалительных цитокинов у больных ИБС с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ИБС, абдоминальное ожирение, цитокины

Распространенность метаболического синдрома (МС) в развитых странах в последние десятилетия неуклонно растет несмотря на все усилия по пропаганде здорового образа жизни [1]. Согласно современным рекомендациям основным диагностическим признаком МС является абдоминальное ожирение [2]. На сегодняшний день стало понятным, что избыточное отложение жира в области живота является не только косметическим дефектом, но и самостоятельным фактором риска таких сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Механизмы связи абдоминального ожирения и кардиоваскулярной патологии сложны и остаются в центре внимания многих исследователей. Получены данные о том, что адипоциты при висцеральном ожирении продуцируют большое количество цитокинов, многие из которых обладают провоспалительной активностью, такие, как интерлейкины 1 β , 6, 8, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α) [4, 5]. При этом современная концепция патогенеза атеросклероза и ИБС четко постулирует роль хронического субклинического воспаления [6].

Цель исследования. Изучение уровня провоспалительных цитокинов у больных ИБС с наличием и отсутствием метаболического синдрома и их связь с абдоминальным ожирением.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 147 больных, страдавших хронической ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса по NYHA, кардиосклероз постинфарктный). Средний возраст пациентов – 56,7±5,2 года. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 63 человека, у которых было установлено наличие МС по критериям, изложенным в рекомендациях ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению МС (2009) [2]. Вторую группу составили 84 пациента, не имевших признаков МС. В контрольную группу вошли 80 практически здоровых лиц.

Наличие абдоминального ожирения определяли по окружности талии (ОТ) – более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Концентрацию в крови интерлейкинов 1 β , 6, 8, ФНО- α оценивали с помощью твердофазного «сэндвич» – варианта иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных антител. Результаты ИФА регистрировали спектрофотометрически.

Результаты обработаны с применением электронных таблиц MS Excel и стандартного пакета программ STATISTICA version 6.0. Цифровые данные представлены в виде Me (25%;75%), где Me – медиана, 25% и 75% – границы нижней и верхней квартилей. Сравнение количественных переменных в несвязанных группах проводили с помощью непараметрических критериев Mann-Whitney и Kruskal-Wallis. Анализ связей между изучаемыми признаками производили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В таблице 1 представлены антропометрические данные и значения лабораторных показателей у обследованных.

Таблица 1

Изучаемые характеристики больных и здоровых лиц

Показатели	ОТ, см	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
Больные ИБС с МС	128*# (109;212)	5,03*# (4,45;5,62)	9,96*# (8,32;11,34)	36,4*# (34,5;38,3)	25,4*# (23,5;26,8)
Больные ИБС без МС	96* (94;99)	2,82* (2,53;3,23)	6,20* (5,16;6,93)	22,6* (20,3;24,3)	13,5* (12,4;14,9)
Контрольная группа	79 (72;83)	1,15 (1,08;1,25)	2,69 (2,43;3,15)	3,42 (3,273;71)	3,99 (2,36;5,39)

Примечание:

ОТ- окружность талии

* – различия с контрольной группой значимы при уровне $p < 0,001$

– различия с группой больных без МС значимы при уровне $p < 0,001$

Как следует из данных таблицы 1, выделенные группы больных и здоровых лиц с высокой достоверностью различались по ОТ ($p < 0,001$). Наименьшие её значения были у здоровых лиц, более высокие – у больных ИБС без МС, максимальные – у больных ИБС с МС. Эти результаты свидетельствуют о том, что ожирение принимает участие в развитии как ИБС, так и МС.

Кроме выраженности абдоминального ожирения выделенные группы обследованных различались и по уровню в крови провоспалительных цитокинов. Установлено, что наивысшие значения интерлейкинов 1β, 6 и 8, а также ФНО-α были у больных, у которых ИБС сочеталась с МС. У пациентов 2-й группы, страдавших ИБС, но не имевших признаков МС, уровни цитокинов были достоверно более низкими ($p < 0,001$). Наименьшие значения указанных показателей зарегистрированы у здоровых лиц.

Следующей ступенью анализа полученных данных было изучение связей абдоминального ожирения с цитокиновым профилем больных и здоровых лиц. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляции окружности талии и уровней цитокинов в крови

Корреляционные пары	Больные ИБС с МС		Больные ИБС без МС		Контрольная группа	
	Кoeff. Спирмена	р	Кoeff. Спирмена	р	Кoeff. Спирмена	р
ОТ & ИЛ-1β	0,60	<0,001	0,02	0,84	-0,24	0,031
ОТ & ИЛ-6	0,58	<0,001	0,09	0,36	-0,002	0,987
ОТ & ИЛ-8	0,55	<0,001	0,05	0,63	-0,047	0,682
ОТ & ФНО-α	0,59	<0,001	0,07	0,47	0,049	0,667

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых связей уровней цитокинов с ОТ у больных ИБС без МС. У здоровых лиц, не страдавших абдоминальным ожирением, также не установлена взаимосвязь ИЛ-6, 8 и ФНО-α с ОТ. Более того, ОТ имела слабую отрицательную корреляцию с уровнем ИЛ-1β. Однако, в группе больных ИБС с наличием МС выявлена прямая корреляция ОТ со всеми показателями цитокинового профиля при уровне значимости $p < 0,001$. Линейная зависимость уровня ИЛ-1β от величины ОТ наглядно показана на рисунке.

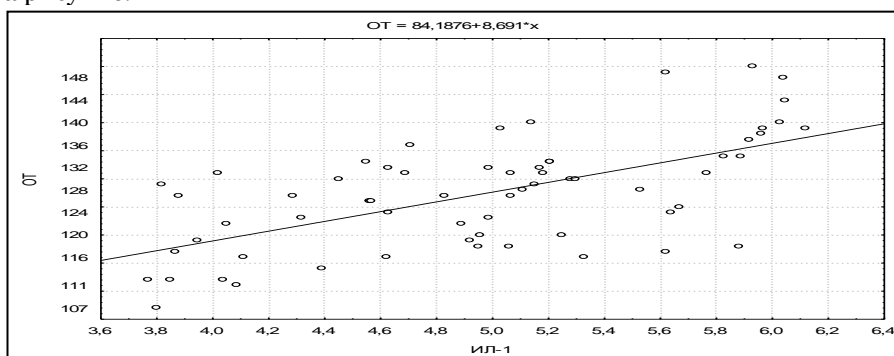


Рис. Взаимосвязь выраженности абдоминального ожирения и уровня ИЛ-1β у больных ИБС с МС



В настоящее время имеются веские основания считать, что именно хроническое субклиническое воспаление является тем «мостиком», который связывает метаболический синдром и сердечно – сосудистые заболевания [6].

В ряде работ было показано, что при МС повышаются уровни таких маркеров субклинического воспаления, как высокочувствительный С – реактивный протеин [7], интерлейкины 1 β и 6 [4]. Обнаружено, что ИЛ-6, как и ФНО – α , потенцируя нарушения инсулиновых сигнальных путей, способны ухудшать чувствительность тканей к инсулину, что является одним из механизмов формирования инсулинорезистентности при МС [8]. Полученные нами данные показывают наличие прямой корреляционной связи между абдоминальным типом ожирения и повышением продукции провоспалительных цитокинов у больных ИБС с МС.

Выводы:

1. У больных ИБС обнаружено увеличение по сравнению со здоровыми лицами активности ряда провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1 β , 6, 8 и ФНО- α . При сочетании ИБС с метаболическим синдромом продукция данных цитокинов повышена ещё в большей степени.

2. Выраженность субклинического воспаления при метаболическом синдроме тесно коррелирует с абдоминальным ожирением.

Литература

1. Ковалева О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н.Ковалева, Т.Н.Амброзова, Т.В. Ащеулова // Внутренняя медицина. – 2009. – Т. 3, № 15. – С. 18-26.
2. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 10-14.
3. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). – Москва, 2009. – 28 с.
4. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2-го типа / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 151-161.
5. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study / A. Rachas [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 15, № 98 (8). – P. 650–655.
6. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis / C. den Engelsen [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 25-37.
7. Interleukin-1 receptor-associated kinase-3 is a key inhibitor of inflammation in obesity and metabolic syndrome [Resource electronic] / M. Hulsmans [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 1. – e30414.
8. Metabolic Syndrome: a Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation / P. Dandona [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 11. – P. 1448-1454.

MARKERS OF SUBCLINICAL INFLAMMATION IN THE METABOLIC SYNDROME AND CORONARY HEART DISEASE

A.V. DONTSOV

*Voronezh State Medical Academy
named after N.N. Burdenko*

e-mail: ledn89@mail.ru

Research objective level pro-inflammatory cytokines at patients with the coronary heart disease (CHD) with existence and lack of the metabolic syndrome (MS) and their communication with abdominal obesity were studied. 147 sick chronic CHD (middle age of 56,7 \pm 5,2 years), from them 63 with existence of MS and 84 – with its absence were examined. The control group was made by 80 almost healthy faces. At all examinees defined level interleukin 1 β , 6, 8 and FNO- α . It is established that cytokines patients at whom IBS was combined with MS had the highest values. The obtained data showed existence of direct correlation link between abdominal type of obesity and increase of production pro-inflammatory cytokines at sick CHD with MS.

Keywords: metabolic syndrome, CHD, abdominal obesity, cytokines.

УДК: 616.517+616.15:615.849.19

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Е.В. ДОНЦОВА*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко**e-mail: Ledn89@mail.ru*

Целью исследования явилась коррекция показателей цитокинового статуса крови с помощью надвенного лазерного облучения крови (НЛОК) при комплексном лечении больных вульгарным псориазом с метаболическим синдромом (МС). Пациенты группы сравнения (n=58) получали только стандартную медикаментозную терапию, пациенты основной группы (n=60) дополнительно получали сеансы НЛОК, 10 дней. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц. Установлено, что дополнительное применение в комплексной терапии больных псориазом с МС НЛОК приводит к снижению повышенных до лечения уровней интерлейкина – 4 (ИЛ-4), интерлейкина – 6 (ИЛ-6) и интерлейкина – 8 (ИЛ-8) крови в отличие от группы больных, леченных только стандартной медикаментозной терапией.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, метаболический синдром, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, лазеротерапия

Псориаз является важной медико-социальной проблемой и поиск новых способов лечения этого заболевания по-прежнему актуален. Известные в настоящее время медикаментозные методы терапии псориаза не всегда эффективны, не обеспечивают длительной ремиссии и зачастую сопровождаются побочными осложнениями [3, 4]. В связи с этим в последние десятилетия представляется оправданным введение в схемы лечения больных псориазом немедикаментозных методов, важное место среди которых занимают различные виды светотерапии [2, 6, 8]. В частности, иммунокорректирующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения [1] играют важную роль в обосновании его использования при псориазе. Однако малоизученными остаются возможности воздействия лазерной терапии на уровень цитокинов у этой категории больных [7], особенно при наличии сопутствующих метаболических расстройств.

Цель исследования – оценка коррекции показателей цитокинового статуса у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) при надвенном лазерном облучении крови (НЛОК).

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели под наблюдение было взято 118 больных вульгарным псориазом с диагностическими признаками метаболического синдрома, определяемыми согласно критериев Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009) [5]. Диагноз псориаза устанавливали на основании клинического обследования с вычислением PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Все больные методом рандомизации были разделены на 2 группы: 58 больных (группа сравнения) получали только стандартную медикаментозную терапию (Ст) (гипосенсибилизирующие, антигистаминные, седативные средства, гепатопротекторы, наружное лечение), 60 больных (основная группа) дополнительно к стандартной медикаментозной терапии получали 10 процедур низкоинтенсивного лазерного облучения крови (Ст+НЛОК).

Низкоинтенсивное лазерное облучение крови проводилось на полупроводниковом терапевтическом аппарате «Матрикс-ВЛОК» с мощностью на конце световода 2,5 мВт, длиной волны 0,63 мкм в методике надвенного лазерного облучения крови в месте проекции кубитальных сосудов длительностью 30 минут.

Концентрацию интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа ELISA по «сендвич» типу с использованием стандартных 96-луночных планшетов и реагентов производства компании Вектор Бест. Величина абсорбции измерялась на плащечном иммуноферментном ридере «Униплан». Иммунологическое исследование крови у пациентов проводили перед началом лечения, сразу после лечения (13-14 день) и через 3 месяца наблюдения.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакетов статистических программ Statistica For Windows с вычислением средней арифмети-



ческой и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Больные имели среднетяжелую форму псориаза со значениями PASI в основной группе $49,5 \pm 0,49$ балла и в группе сравнения $49,78 \pm 0,44$ балла. Среди больных было 59 женщин и 59 мужчин в возрасте 40-65 лет (средний возраст – $54,83 \pm 5,87$ лет в основной группе и $54,14 \pm 5,94$ лет в группе сравнения). Давность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет. У всех пациентов, включенных в исследование, была сопутствующая артериальная гипертензия ($AD \geq 130/85$ мм рт. ст.), абдоминальное ожирение II степени с индексом массы тела $37,9 \pm 0,26$ кг/м² в основной группе и $37,26 \pm 0,32$ кг/м² в группе сравнения, дислипидемия (триглицериды $>1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин).

В таблице представлена сравнительная характеристика сывороточных уровней отдельных показателей про – и противовоспалительного звена цитокиновой системы крови больных, страдающих одновременно псориазом и метаболическим синдромом до начала лечения и при различных видах терапии, а также у здоровых лиц.

Таблица

Характеристика сывороточных уровней ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 у больных псориазом с МС при различных видах терапии и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Группы обследованных Показатель (пг/мл)	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=58)		Здоровые лица (n=50)
	До лечения	После лечения (13-14 день)	До лечения	После лечения (13-14 день)	
ИЛ-4	$8,49 \pm 0,13^*$	$4,64 \pm 0,09^{* \#}$	$8,54 \pm 0,12^*$	$8,28 \pm 0,12^*$	$1,77 \pm 0,05$
ИЛ-6	$18,12 \pm 0,2^*$	$11,31 \pm 0,15^{* \#}$	$18,26 \pm 0,16^*$	$17,23 \pm 0,16^*$	$2,86 \pm 0,09$
ИЛ-8	$20,03 \pm 0,39^*$	$11,93 \pm 0,36^{* \#}$	$20,06 \pm 0,41^*$	$19,55 \pm 0,42^*$	$3,68 \pm 0,09$

Примечание:

* $p < 0,05$ – достоверность различий относительно группы здоровых лиц

$p < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей группы сравнения

Как видно из таблицы 1, у обследованных больных регистрируются выраженные изменения цитокинового профиля крови, характеризующиеся усилением активности провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8. Так, концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови превышает значение аналогичного показателя у здоровых лиц в 6,3-6,4 раза и равняется соответственно $18,12 \pm 0,2$ пг/мл у больных основной группы и $18,26 \pm 0,16$ пг/мл у больных группы сравнения ($p < 0,05$ для обоих показателей). Исходный уровень ИЛ-8 в основной группе регистрируется на уровне $20,03 \pm 0,39$ пг/мл, а в группе сравнения – $20,06 \pm 0,41$ пг/мл, что выше в 5,4-5,5 раза сывороточного уровня ИЛ-8 в группе здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей).

На фоне активации системы провоспалительных цитокинов у больных псориазом с МС наблюдается стимуляция системы противовоспалительных цитокинов крови, важным представителем которых является ИЛ-4.

Из таблицы следует, что в основной группе больных содержание ИЛ-4 в крови составляет $8,49 \pm 0,13$ пг/мл, а в группе сравнения – $8,54 \pm 0,12$ пг/мл, что в среднем в 4,8 раза превышает уровень ИЛ-4 в группе здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей). Подобное увеличение концентрации ИЛ-4 в крови может рассматриваться как компенсаторная реакция на развивающееся в организме воспаление.

Предлагаемые варианты терапии оказывают разное воздействие на цитокиновые нарушения в иммунной системе больных (табл. 1).

Так, у пациентов группы сравнения, получающих только стандартное медикаментозное лечение, сохраняется напряженность в функционировании показателей цитокинового статуса с регистрацией таких же высоких значений интерлейкинов 4, 6, 8 в сыворотке крови, как и до лечения ($p > 0,05$ для всех показателей).

Вместе с тем, у больных основной группы к концу курса комплексного лечения отмечено позитивное влияние дополнительных сеансов лазеротерапии на исследуемые параметры иммунного статуса, что наглядно отражено в таблице 1. Установлено, что НЛОК оказывает корректирующее влияние как на провоспалительные ИЛ-6 и ИЛ-8 со снижением их сывороточного уровня соответственно на 37,6% и 40,4% по сравнению с исходными значениями до лечения

($p < 0,05$ для обоих показателей), так и на противовоспалительное цитокиновое звено с уменьшением сывороточного уровня ИЛ-4 на 45,3% относительно состояния до лечения ($p < 0,05$).

Характерно, что положительные сдвиги в цитокиновом профиле больных основной группы сочетаются с более выраженным по сравнению с группой сравнения улучшением кожного процесса, что выражается регрессом высыпаний, уменьшением площади поражения кожи и в итоге приводит к снижению PASI ($17,0 \pm 0,23$ балла) на 65,7% по сравнению с состоянием до лечения ($p < 0,05$).

Обследование пациентов, проведенное через 3 месяца после лечения, указывает на пролонгированный эффект НЛОК с сохранением иммунокорректирующего воздействия лазеротерапии на цитокиновый статус больных псориазом с МС, что наглядно демонстрирует рисунок.

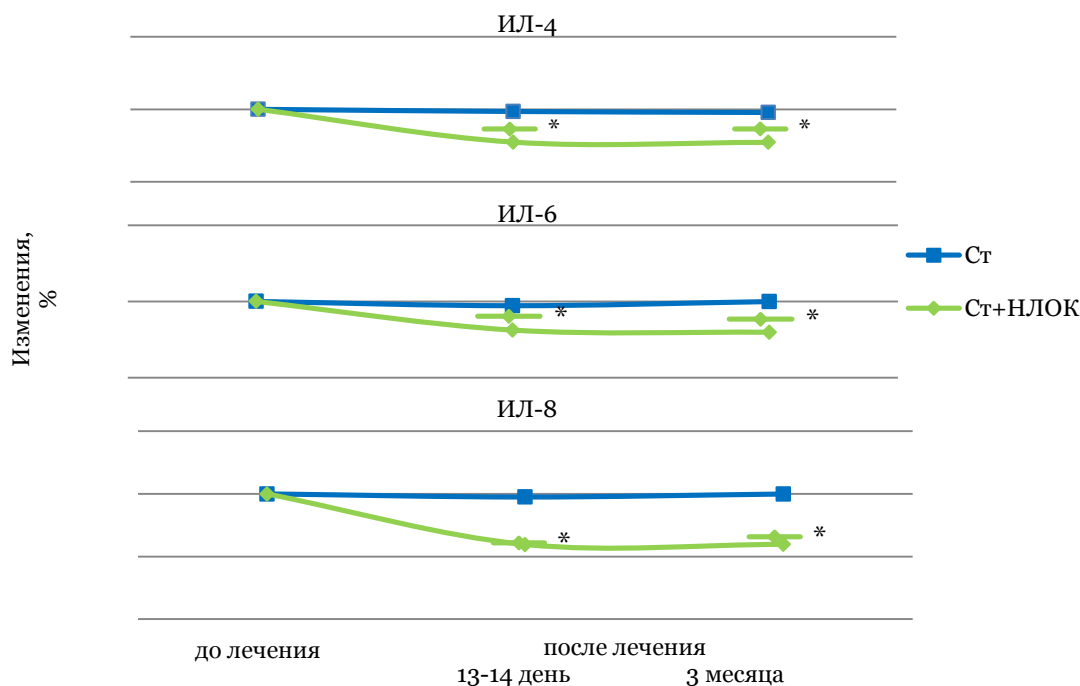


Рис. Динамика сывороточных уровней ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 у больных псориазом с МС после лечения на 13-14 день и через 3 месяца наблюдения

Примечание:

* $p < 0,05$ – достоверность различий относительно состояния до лечения

Ст – стандартная медикаментозная терапия

Ст+НЛОК – стандартная медикаментозная терапия + надвенное лазерное облучение крови

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что у больных псориазом, имеющих метаболические расстройства, наблюдаются нарушения в иммунной системе, характеризующиеся интенсификацией в организме продукции сывороточных ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8, что свидетельствует об активности системного воспаления, ассоциированного с МС. НЛОК в комплексе лечебных мероприятий у больных псориазом оказывает благоприятное долгосрочное действие на функционирование важнейших про – и противовоспалительных цитокиновых компонентов крови, что позволяет говорить о перспективности использования лазеротерапии в комплексном лечении больных псориазом с наличием метаболического синдрома.

Выводы:

1. У больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом установлено повышение активности сывороточных ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8.

2. Комплексное лечение, включающее курс низкоинтенсивной лазерной терапии, в отличие от стандартной медикаментозной терапии, сопровождается выраженным снижением активности ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных псориазом с метаболическим синдромом, что позволяет рекомендовать данный метод лазерного воздействия для широкого применения в дерматологической практике на догоспитальном и стационарном этапах лечения больных псориазом и МС.



Литература

1. Гейниц А.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405» / А.В. Гейниц, С.В. Москвин. – Москва ; Тверь : Триада, 2009. – 40 с.
2. Кацамбас А.Д. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / А.Д. Кацамбас, Т.М. Лотги. – Москва, 2008. – 736 с.
3. Кочергин Н.Г. Последние тренды в лечении псориаза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 1-3.
4. Курдина М.И. Псориаз : клинические рекомендации / М.И. Курдина. – Москва, 2012. – 37 с.
5. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома: второй пересмотр. – Москва, 2009. – 28 с.
6. Сравнительный анализ эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения и пува-терапии в лечении псориаза / А.С. Шахова [и др.] // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2010. – № 4. – С. 16-20.
7. Талыбова А.М. Коррекция цитокинового профиля у больных псориазом на фоне фототерапии 311НМ / А.М. Талыбова, Е.В. Владимирова // Современные аспекты дерматовенерологии : тез. докл. II-й Всерос. науч.-практ. конф. – Москва, 2010. – С. 47-48.
8. Шубина А.М. Лазерная и фотодинамическая терапия псориаза / А.М. Шубина, М.А. Каплан // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 31-33.

ASSESSMENT OF INFLUENCE OF LOW-INTENSIVE LASER RADIATION OF BLOOD ON THE TSITOKINOVY STATUS OF PATIENTS WITH PSORIASIS

E.V. DONTSOVA

*Voronezh State Medical
Academy named
after N.N.Burdenko*

e-mail: Ledn89@mail.ru

Research objective was correction of indicators of the tsitokinovy status of blood by means of the nadvenny laser radiation of blood (NLRB) at complex treatment of patients by vulgar psoriasis with the metabolic syndrome (MS). Patients of group of comparison (n=58) received only standard medicamentous therapy, patients of the main group (n=60) in addition received NLOK sessions, 10 days. The control group was made by 50 almost healthy faces. It is established that additional application in complex therapy of patients by psoriasis with MS of NLOK leads to decrease in the levels of Interlaken raised before treatment – 4 (IL-4), Interlaken – 6 (IL-6) and Interlaken – 8 (blood SILT-8) unlike group of patients, lechenny only standard medicamentous therapy.

Keywords: vulgar psoriasis, metabolic syndrome, IL-4, IL-6, IL-8, laser therapy.

УДК: 577.121.7.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, КОРРИГИРУЮЩИХ УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА, НА СТЕПЕНЬ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ, АКТИВНОСТЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ И КАТАЛАЗЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ

С.С. ПОПОВ¹
А.Н. ПАШКОВ¹
К.К. ШУЛЬГИН²
А.О. СТОЛЯРОВА²

¹*Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко*

²*Воронежский государственный университет*

e-mail: popov-endo@yandex.ru

Проведено исследование уровня первичных продуктов пероксидного окисления липидов – диеновых конъюгатов, активностей аминотрансфераз и каталазы в сыворотке крови пациентов с хроническим алкогольным гепатитом, находящихся на базисном лечении, включающем гепатопротекторы, и комбинированной терапии с мелатонин-корректирующими препаратами – эпифамином и мелаксеном. При патологии наблюдалось увеличение активности аминотрансфераз и каталазы, а также содержания ДК, что свидетельствовало о повреждении гепатоцитов, сопровождающемся интенсификацией свободнорадикальных процессов. Комбинированная терапия с эпифамином и мелаксеном оказывала более благоприятное воздействие на состояние свободнорадикального гомеостаза в организме больных, что подтверждалось более выраженными изменениями исследуемых параметров в сторону нормы по сравнению с базисным лечением.

Ключевые слова: хронический алкогольный гепатит, свободнорадикальные процессы, каталаза, эпифамин, мелаксен.

Непосредственное токсическое действие этанола на гепатоциты вызывает нарушение их жизнедеятельности, дистрофию и некроз. Под действием алкогольдегидрогеназ из алкоголя образуется ацетальдегид, который в десятки раз более токсичен, чем этанол. Около 90% принимаемого алкоголя метаболизируется в печени с образованием ацетальдегида, гепатотоксическое действие которого сопряжено с усилением процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ), нарушением функционирования белков, и в том числе ферментов. При избытке активных форм кислорода (АФК) и продуктов ПОЛ происходят структурно-функциональные повреждения важнейших компонентов клетки – нуклеиновых кислот, белков, фосфолипидов клеточных мембран. При чрезмерном образовании свободных радикалов активизируется работа антиоксидантной системы (АОС), которая направлена на предупреждение неблагоприятных последствий оксидативного стресса. К важнейшим компонентам ферментативной антиоксидантной защиты относится каталаза (КФ 1.11.1.6). Данный фермент наиболее длительно сохраняет высокую активность, предотвращая накопление в клетке пероксида водорода. Следует отметить, что скорость реакции разложения H_2O_2 лимитируется лишь скоростью диффузии субстрата к активному центру каталазы [10]. В наших предыдущих работах было показано, что для снижения степени выраженности оксидативного стресса, сопровождающего развитие патологических состояний у экспериментальных животных, могут быть использованы препараты, корректирующие уровень мелатонина в организме [1]. В настоящей работе мы использовали на фоне проведения базисной терапии у больных с хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ) в стадии обострения эпифамин и мелаксен. Эпифамин является пептидным биорегулятором, тропным к эпителиально-эпифизарной области. Он относится к классу цитомединов, которые имеют способность обеспечивать коррекцию содержания мелатонина в организме. Эти пептиды не только стимулируют синтез и секрецию мелатонина, но и могут оказывать положительное действие на иммунную систему, нормализовать жировой и углеводный обмен, улучшать микроциркуляцию, а также проявлять антиоксидантное действие [2, 3]. Мелаксен является лекарственным препаратом, имеющим в своем составе мелатонин, который как, известно, является дериватом аминокислот и принимает участие в синхронизации суточных и сезонных ритмов организма, участвует в нейроэндокринной регуляции функций желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы, обладает антиопухолевым действием [4].

Цель работы. Определение активностей аминотрансфераз, содержания первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и активности каталазы у больных ХАГ в стадии обострения, находящихся на базисном лечении и комбинированной терапии с применением препаратов, корректирующих уровень мелатонина – эпифамина и мелаксена.



Материалы и методы. В клиническое исследование было включено 74 человека с алкогольным поражением печени, развивающемся вследствие хронического употребления алкоголя, все пациенты были мужского пола. Возраст больных составлял от 22 до 70 лет: средний возраст – $41,4 \pm 7,2$ года. Все пациенты были больны синдромом алкогольной зависимости. Средняя продолжительность заболевания составляла $2,2 \pm 0,4$ месяца. Диагноз алкогольного гепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: хронический гастрит – 36 больных (50%), гипертоническая болезнь – 22 пациента (30,5%).

Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц с нормальными показателями общего, биохимического анализов крови.

Критериями исключения из исследования явились: вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Больные были разделены на 3 группы. Первая группа пациентов (28 человек) находилась на базисном лечении: полный отказ от приема алкоголя, стол № 5, раствор NaCl 0,9% и раствор витамина B₁ 10 мл внутривенно, раствор рибоксина 10 мл внутривенно, раствор витамина B₆ 4 мл внутримышечно, раствор реланиума 4 мл внутривенно, гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина 35 мг) по 2 таблетки 3 раза в день во время еды, эсливер форте (эссенциальные фосфолипиды 300 мг) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней. Вторая группа пациентов (22 человека) дополнительно к базисной терапии получала эпифамин (ООО «Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; удостоверение качества и безопасности №103, регистрационное удостоверение № 004471.P.643.04.2003, биологически активная добавка) по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 10-15 минут до еды в течение 7 дней. Третья группа пациентов (24 человека) дополнительно к базисной терапии получала мелаксен (Unifarm, Inc., США) по 1 таблетке, содержащей 3 мг мелатонина, 1 раз в день за 30-40 минут перед сном в течение 10 дней.

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных, находящихся на лечении в стационаре. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время, натощак, из локтевой вены. Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации ДК в сыворотке крови. Содержание ДК определяли спектрофотометрическим методом. Принцип метода состоит в том, что в ходе ПОЛ на стадии образования свободных радикалов в молекулах полиненасыщенных жирных кислот возникает система сопряженных двойных связей, что сопровождается появлением максимума в спектре поглощения при 233 нм. Активность каталазы определяли на спектрофотометре Hitachi U-1900 (Япония) при длине волны 410 нм, с помощью метода, основанном на способности пероксида водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. Активность фермента выражали в ферментативных единицах (Е) в расчете на мл сыворотки и в виде удельной активности. Общий белок определяли унифицированным методом по биуретовой реакции [5].

В ходе исследований использовали реактивы отечественного производства марки «хч» или «чда». Результаты опытов сравнивали с контролем. Статистическая обработка материала включала использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибки средних значений (m), t -критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0». Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Состояние функции печени у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп до лечения по сравнению с контрольной группой характеризовалось возрастанием уровня активности АлАТ в среднем в 1,3 ($p < 0,05$) раза. Для активности АсАТ также было характерно увеличение во всех группах больных в среднем в 1,2 раза по сравнению с нормой. Данные биохимические показатели подтверждают, что при алкогольном поражении печени у больных происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов, что сопровождалось цитоллизом клеток и выходом в кровь аминотрансфераз. После базисного лечения в 1-ой группе больных происходило уменьшение активности АлАТ и АсАТ в 1,5 и 1,4 ($p < 0,05$) раза соответственно. Во 2-ой группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии с эпифамином, уровень АлАТ уменьшался в 1,7 ($p < 0,05$) раза, а уровень АсАТ в 1,5 раза. После комбинированной терапии с мелаксеном происходило уменьшение уровня АлАТ и АсАТ в среднем в 1,8 ($p < 0,05$) и 1,6 ($p < 0,05$) раза соответственно.

Перед лечением в сыворотке крови больных всех групп наблюдалось повышение содержания ДК, являющихся первичными продуктами ПОЛ, в среднем в 1,5 ($p < 0,05$) раза по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе. Это свидетельствовало об интенсификации свободнорадикального окисления (СО) биомолекул при алкогольном поражении пе-

чени. При индуцировании данного патогенетического механизма увеличивается выработка АФК и происходит угнетение АОС организма, что в свою очередь приводит к развитию окислительного стресса.

После проведения базисного лечения у больных 1-ой группы происходило уменьшение уровня ДК в сыворотке крови в 1,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению данными, полученными до лечения. Во 2-ой группе пациентов после проведения комбинированной терапии с эпифамином содержание ДК в сыворотке уменьшалось также как и в 1-ой группе больных в 1,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению с данными, полученными до лечения. В 3-ей группе больных, находящихся на комбинированной терапии с мелаксеном, содержание ДК в сыворотке крови уменьшалось в большей степени, чем у пациентов в предыдущих группах – в 1,4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствовало о благоприятном воздействии мелатонина, входящего в состав данного препарата, на процессы ПОЛ (рис. 1).

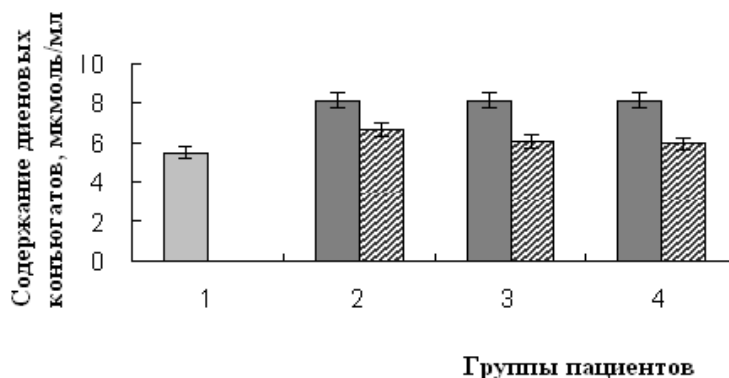


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови: 1- контрольная группа, 2- пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, находящиеся на стандартном лечении, 3- пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, получавшие комбинированную терапию с эпифамином, 4- пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, находящиеся на комбинированной терапии с мелаксеном
 ■ до лечения, ▨ после лечения

Согласно полученным результатам, в сыворотке крови больных с алкогольным гепатитом 1-ой, 2-ой и 3-ей групп до лечения активность каталазы, выраженная в Е на мл, была в среднем выше в 2,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой. При измерении удельной активности фермента наблюдалось ее повышение на 25,6%. Как известно, активация каталазы при алкогольной интоксикации может иметь важное значение, во-первых, для ускорения процессов окисления алкоголя при его высоких концентрациях, во-вторых, для обезвреживания пероксидов, концентрация которых может при этом резко возрасть. Хотя в нормальных условиях каталазный путь окисления этанола малоактивен, так как скорость образования пероксида водорода существенно ниже способности к его утилизации, но он может приобретать определенное значение в ситуациях, сопровождающихся значительным ростом образования АФК [6]. Поскольку уровень ДК свидетельствует о чрезмерной генерации АФК в организме больных, то повышение активности каталазы было, очевидно, связано с необходимостью нейтрализации H_2O_2 , образующегося в повышенных количествах.

После проведения базисного лечения происходило снижение активности каталазы, выраженной в Е на мл сыворотки, в 1,1 раза, а удельной активности – на 10,5% по сравнению с данными, которые были получены перед лечением. После проведения комбинированной терапии с эпифамином происходило уменьшение активности каталазы, выраженной в Е на мл сыворотки на 16,7%, а удельной активности на 12,0% по сравнению с результатами до лечения. В 3-ей группе больных после проведения комплексной терапии с мелаксеном активность каталазы, выраженная в Е на мл сыворотки, уменьшалась на 16,9% по сравнению с данными, полученными до лечения (рис. 2). Удельная активность фермента снижалась на 12,9% (рис. 3).

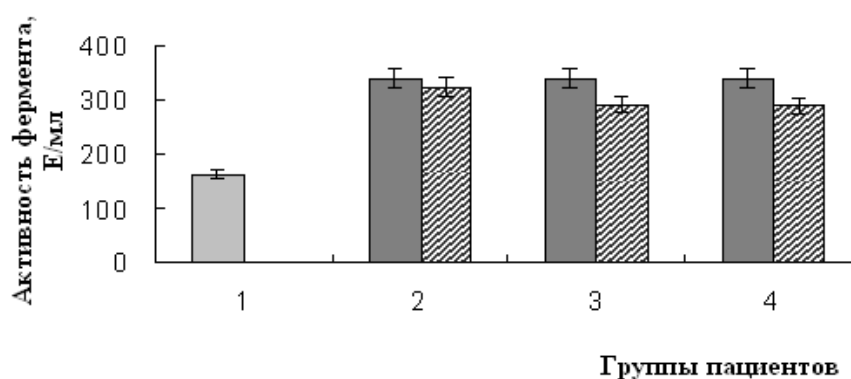


Рис. 2. Активность каталазы, выраженная в Е/мл, в сыворотке крови: 1 – контрольная группа, 2 – пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, находящиеся на стандартном лечении, 3 – пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, получавшие комбинированную терапию с эпифамином, 4 – пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, находящиеся на комбинированной терапии с мелаксеном

■ До лечения, ▨ после лечения

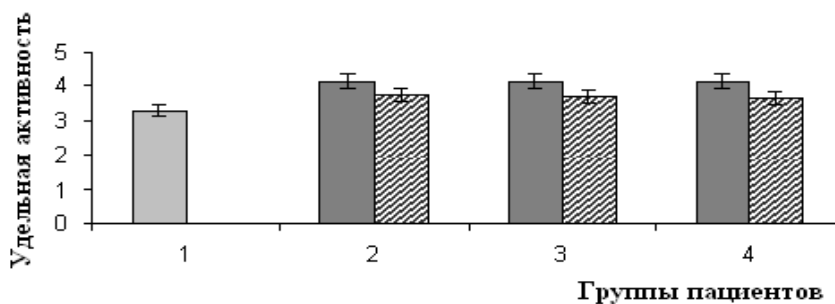


Рис. 3. Удельная активность каталазы в сыворотке крови: 1- контрольная группа, 2- пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, находящиеся на стандартном лечении, 3- пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, получавшие комбинированную терапию с эпифамином, 4- пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, находящиеся на комбинированной терапии с мелаксеном

■ До лечения, ▨ после лечения

Выявленное снижение активности каталазы может быть объяснено положительным влиянием проводимого лечения на общеметаболическое состояние организма, в том числе и на уровень АФК, снижение которого могло приводить к уменьшению степени мобилизации активности каталазы. Однако, по всей видимости, на активность данного фермента мог влиять ряд факторов, способных оказывать разнонаправленное воздействие. С одной стороны, сохраняющаяся повышенная активность фермента могла быть следствием его индукции в организме при ХАГ. С другой стороны, из литературных данных известно, что под действием мелатонина при окислительном стрессе происходит защита молекулы каталазы от АФК [7]. Это указывает на возможность более стабильного функционирования каталазы при проведении комбинированной терапии с применением препаратов, корректирующих содержание мелатонина в организме. Вместе с тем, при снижении интенсивности СО под влиянием антиоксидантной терапии, очевидно, могла уменьшаться концентрация субстрата каталазы – H_2O_2 , скоростью диффузии которого к активному центру лимитируется активность фермента [8]. По-видимому, выявленные различия ферментативной активности в сыворотке крови пациентов после проведения стандартного лечения и комбинированной терапии с применением препаратов, корректирующих уровень мелатонина, определяются суммарным эффектом действия вышеуказанных факторов.

Следует отметить, обладая широким спектром биологической активности, мелатонин может играть важнейшую роль в регуляции многих функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Имеются данные, свидетельствующие о способности мелатонина регулировать моторику ЖКТ, улучшать микроциркуляцию слизистой оболочки, восстанавливать местный гормональный баланс гастроинтестинальных гормонов. Вместе с тем, мелатонин выполняет функции важнейшего регулятора пролиферации и апоптоза клеток слизистой оболочки ЖКТ [9]. Существуют специфические пути регуляции синтеза мелатонина в энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Имеются сведения о нарушении продукции мелатонина при развитии заболеваний ЖКТ [10]. В этой связи

можно предполагать, что экзогенный мелатонин может способствовать коррекции нарушений, возникающих при патологии ЖКТ. Согласно полученным нами данным, мелатонин-корректирующие препараты – эпифамин и мелаксен, оказывали позитивное действие, усиливая как гепатопротекторное действие базисной терапии, так и улучшая показатели свободнорадикального гомеостаза. Причем, при приеме мелаксена исследуемые параметры более существенно изменялись в направлении контроля по сравнению с соответствующими значениями в группе больных, получавших комбинированную терапию с эпифамином. По-видимому, это было связано с тем, что эпифамин, являясь пептидным биорегулятором, тропным к эпителиально-эпифизарной области, способен усиливать секрецию и синтез мелатонина, воздействуя на нее, и для реализации эффекта препарата требуется определенное время, необходимое для стимуляции продукции мелатонина и его транспортировки к гепатоцитам. Мелаксен – препарат, содержащий непосредственно в своем составе мелатонин, может, по всей видимости, более быстро и эффективно способствовать коррекции нарушений, развивающихся при ХАГ.

Выводы. Таким образом, можно отметить, что у больных ХАГ в стадии обострения происходило повреждение гепатоцитов, сопровождающееся активизацией СО биомолекул и снижением антиоксидантного потенциала организма. Включение в терапию эпифамина и мелаксена оказывало благоприятное влияние на функцию печени и состояние свободнорадикального гомеостаза, что подтверждалось показателями активности аминотрансфераз, уровня первичных продуктов ПОЛ, а также более выраженной тенденцией изменения активности каталазы в сторону нормы по сравнению с базисным лечением.

Литература

1. Мелатонин как фактор коррекции процессов свободнорадикального окисления при токсическом поражении печени крыс / С.С. Попов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 7, № 70. – С. 48 – 51.
2. Хавинсон В.Х. Морфофункциональные и молекулярные основы старения эпифиза / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова // Физиология человека. – 2012. – № 1. – С. 119-127.
3. Козина Л.С. Антиоксидантное действие пептидных препаратов эпифиза и мелатонина / Л.С. Козина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2007. – № 1. – С.140-143.
4. Голиченков В.А. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / В.А. Голиченков, А.Ю. Беспятовых, О.В. Бурлакова // Успехи современной биологии, 2010. – №5. – С. 487-496.
5. Практикум по биологической химии / О.А. Сафонова [и др.] // Воронеж.: ВГУ, 2012, 123 с.
6. Melatonin improves methanol intoxication-induced oxidative liver injury in rats / Zehra Kurcer [at all.] // Journal of Pineal Research, 2007. – V. 43, № 1. – P. 42-49.
7. Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей / Г. М. Веснушкин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – № 2. – С. 164-168.
8. Cardiac-specific overexpression of catalase attenuates myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction in diet-induced metabolic syndrome in mice / F. Qin [at all.] // Circulation, 2013. – V. 12, P. 113 – 118.
9. Ifigenia K.A. / Therapeutic applications of melatonin // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 2013. – V. 4, P. 13 – 24.
10. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспятовых [и др.] // Под ред. Рапопорта С.И., Голиченкова В.А. – Москва: Издательский дом «Медпрактика М.», 2009, 99с.

INFLUENCE OF DRUGS, CORRECTING MELATONIN LEVEL, ON THE LIPID PEROXIDATION DEGREE AND ACTIVITY OF AMINOTRANSFERASES AND CATALASE IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS

S.S. POPOV¹
A.N. PASHKOV¹
K.K. SHULGIN²
A.O. STOLYAROVA²

¹⁾ *Voronezh State Medical Academy named of N.N. Burdenko*

²⁾ *Voronezh State University*

e-mail: popov-endo@yandex.ru

Lipid peroxidation primary products (diene conjugates; DC) level, aminotransferases and catalase activities in blood serum of patients with the chronic alcoholic hepatitis, being on the basic treatment including hepatoprotector or on the combined therapy with melatonin-corrective preparations – epifamine and melaxen, have been investigated. At the pathology increase of aminotransferases and catalase activities and DC content has been observed, that testified about hepatocytes damage, being accompanied by free radical processes intensification. The combined therapy with the epifamine and melaxen cause favorable impact on free radical homeostasis condition in patients organisms that was confirmed by more expressed changes of investigated parameters towards norm in comparison with basic treatment.

Key words: chronic alcoholic hepatitis, free radical processes, catalase, epifamine, melaxen.



УДК:616-055.2-053.32-085.851

ПСИХООБРАЗОВАНИЕ В СИСТЕМЕ КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН, РОДИВШИХ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Н.И. ЗАВГОРОДНЯЯ*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина**e-mail:z.nataliia@gmail.com*

В статье изложены основные принципы и методы психообразования в системе психотерапевтической коррекции расстройств адаптации у женщин, родивших недоношенного ребенка.

Ключевые слова: психообразование, недоношенный ребенок, тревога, депрессия, расстройство адаптации.

Активное развитие реабилитационного направления в психиатрии в течение последнего времени способствовало включению в комплекс лечебно-восстановительных мероприятий, осуществляемых при ведении пациентов с различными психическими заболеваниями и расстройствами, не только психотерапевтических, но и психообразовательных программ [1-4]. «Психообразование» (psychoeducation) — это система поэтапно осуществляемых психотерапевтических воздействий, предусматривающих информирование пациента и его родственников о заболеваниях и расстройствах, а также обучение их методам совладения со специфическими проблемами, обусловленными проявлениями заболеваний.

Целью психообразования является активная и компетентная помощь пациентам и их родственникам в вопросах контроля над стрессовой ситуацией, связанной с болезнью и ее последствиями.

Передача знаний и приобретение навыков проводится в рамках отдельных встреч — групповых занятий, а также путем выполнения домашних заданий. Психообразование, при этом, рассматривается в рамках когнитивно-поведенческого подхода, т.е. преподавание является ключевым вопросом, в то время как другие методы психотерапевтического воздействия — выступают в качестве поддерживающих методик.

Обучение осуществляется по средствам стандартизованного, неиндивидуализированного подхода. На первом этапе реципиенты получают информацию и осваивают различные навыки, на втором — самостоятельно анализируют и применяют полученные знания и навыки в практической жизни. В дальнейшем, успешность их применения анализируется с целью внесения корректив в работу.

С нашей точки зрения, психообразование можно с успехом применять для коррекции расстройств адаптации у женщин, родивших недоношенного ребенка.

Рождение недоношенного ребенка является пусковым механизмом развития сильного эмоционального потрясения, проявляющегося аффектом страха, тревоги, появлением расстройств адаптации.

Вопрос использования психообразовательных программ у женщин в послеродовом периоде в доступной нам литературе освещен недостаточно.

Известно, что к наиболее частым вариантам клинического проявления расстройства адаптации относится постнатальная депрессия. Постнатальная депрессия — группа неоднородных по нозологии аффективных состояний, степень тяжести которых может варьировать от кратковременного снижения настроения до выраженной клинической картины, сопровождающейся симптомами тревоги, страха, индифферентности по отношению к ребенку, соматическими жалобами, нарушениями сна. При этом, имеет место снижение качества жизни, а также нарушения социальной адаптации, что в свою очередь также опосредованно влияет на качество жизни [5-7].

С другой стороны, наличие постнатальной депрессии является значимым фактором влияния на развитие и состояние новорожденного ребенка, что проявляется в расстройствах системы привязанности в системе «мать-ребенок» на первом году жизни, что в последующем определяет возможность развития психосоматической патологии у ребенка. По данным литературы, степень воздействия имеет прямую корреляцию с длительностью и тяжестью депрессивного эпизода у матери [8-10].

Сложности в работе с таким континентом женщин заключаются в необходимости применения достаточно несложных для врачей клинических психотерапевтических методов, способных быстро и эффективно улучшать качество жизни пациента, с учетом особенностей их



пребывания в соматическом стационаре и невозможностью проведения долгосрочной психотерапевтической коррекции [11-15].

Цель исследования: разработка программы и апробация психотерапевтических мероприятий, осуществляемых в рамках психообразовательного вмешательства, с последующим изучением влияния психообразовательных программ на успешность адаптации матерей, родивших недоношенного ребенка.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели нами с соблюдением принципов биоэтики и деонтологии было проведено комплексное обследование 150 женщин, родивших недоношенного ребенка.

Работа проводилась на базе Харьковского областного клинического перинатального центра, Харьковского городского клинического перинатального центра, а также Харьковской областной клинической детской больницы № 1.

С целью определения наличия расстройства адаптации, его клинического варианта и типа течения использовались следующие методы: клиничко – психопатологическое исследование, включавшее в себя изучение жалоб, оценку психического статуса обследованных, выделение основных психопатологических синдромов и их динамики (в качестве диагностических критериев использовались критерии МКБ – 10); клиничко – анамнестический метод; психодиагностический метод с использованием интегративного теста тревожности (Вассерман Л.И. с соавт., 2003), шкалы депрессии Бека (Бек А.Т., 1961), методики экспресс – диагностики невроза К. Хека и Х. Хесса, шкалы Спилбергер-Ханина для определения личностной и ситуативной тревожности (State-Trait Anxiety Inventory – STAI).

Корреляционные зависимости между переменными оценивались коэффициентами корреляции Спирмена согласно шкале измерений рассматриваемых переменных.

Результаты и их обсуждение. Большинство женщин постоянно проживают в большом городе – 77 (51%), 37 опрошенных в селе (25%) и 36 в маленьком городе (24%).

Распределение по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение женщин по возрасту

Проживает	Возраст (M±m)	Количество опрошенных	%
В сельской местности	26,62±0,83	37	24,7
В маленьком городе	28,28±0,77	36	24
В городе	29,68±0,64	77	51,3
Всего	28,59±0,44	150	100

В браке состоят 128 женщин (85%), не замужем 18 (12%), 4 женщины разведены (3%).

Для 55 женщин данные роды были первыми (36,6%), у 71 опрошенной уже был один ребенок (47%), 19 женщин имели двоих детей (12,6%), 5 женщин имели троих детей (3,4%).

Во время беременности школу или курсы для подготовки к родам регулярно посещали 12 женщин (8%), нерегулярно 19 (13%), самостоятельно ознакомились с необходимой информацией 48 будущих матерей (32%) и 71 женщина по различным причинам не посещала подобные занятия (47%).

За медицинской помощью во время беременности обращались 80 женщин (52,7%), 71 женщина посещала врача только в рамках обязательных профилактических осмотров согласно утвержденному графику (47,3%).

При этом, однократно по поводу, связанному с течением беременности, к врачу обращались 42 женщины (28%), однократно по поводу, не связанному с течением беременности – 8 (5,3%), многократно за медицинской помощью по поводу, непосредственно связанному с течением беременности обращались 27 опрошенных (18%), многократно по поводу, не связанному с течением беременности – 2 женщины (1,4%).

По данным анализа методики «Воспринимаемый индекс вины» (Perceived Guilt Index, Otterbacher & Munz, 1973) у 96 женщин (64%) полученное значение индекса вины было выше 10, что свидетельствует о том, что интенсивность чувства вины была выше уровня обычных переживаний.

При этом в ходе психодиагностической беседы лишь 51 женщина (34%) активно сообщала о субъективных чувствах вины и стыда вследствие рождения недоношенного ребенка.

По данным анализа результатов методики шкалы депрессии Бека было выявлено, что у 40 женщин (26,7%) отсутствовали симптомы депрессивного расстройства, у 48 женщин (32%) имела место субдепрессивная симптоматика, у 24 (16%) опрошенных отмечались симптомы умеренной депрессии, у 25 (16,7%) женщин определялось выраженное депрессивное расстройство (таблица 2).



Таблица 2

**Показатели депрессии у женщин, родивших недоношенного ребенка
(по шкале Бека)**

Показатели	Абс.	%
Нет признаков депрессии	40	26,7
Субдепрессия	48	32
Умеренная депрессия	24	16
Выраженная депрессия	25	16,7
Тяжелая депрессия	13	8,6

По результатам оценки ситуативной и личностной тревожности (по шкале Спилбергера-Ханина) тревожные эпизоды низкой степени выраженности были выявлены у 64 женщин (42,7%), тревожные эпизоды умеренной степени выраженности имели место у 54 опрошенных (36%), тревожные нарушения высокой степени выраженности – у 32 родильниц (21,3%). При этом, низкий уровень личностной тревожности был отмечен у 5 женщин (3,3%), умеренная выраженность выявлена у 70 опрошенных (46,7%), высокая – у 75 женщин (50%) (таблица 3).

Таблица 3

**Показатели ситуационной и личностной тревожности у женщин,
родивших недоношенного ребенка (по шкале Спилбергера-Ханина)**

	Ситуативная тревожность		Личностная тревожность	
	Абс.	%	Абс.	%
Низкая	64	42,7	5	3,3
Умеренная	54	36	70	46,7
Высокая	32	21,3	75	50

В дальнейшем был проведен корреляционный анализ зависимости воспринимаемого индекса вины и баллов по шкале депрессии Бека, а также методики ситуативной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина.

Таблица 4

Результаты корреляции основных показателей

Переменные	Шкала депрессии Бека	Шкала ситуативной тревожности	Шкала личностной тревожности
Воспринимаемый индекс вины	0,337705	0,325162	0,267623

Как видно из таблицы 4 существует значимая связь ($p < 0,05$) между индексом воспринимаемой вины и уровнем депрессии по шкале Бека, определяемая непараметрическим коэффициентом Спирмена на уровне $R_{SP} = 0,3377$ для всех опрошенных, а также значимая связь с уровнем ситуативной и личностной тревожности на уровне $R_{SP} = 0,3251$ и $R_{SP} = 0,2676$ соответственно.

Полученные данные позволили сформулировать гипотезу о пусковом влиянии чувства вины на развитие расстройств адаптации, проявляющихся депрессивными и тревожными симптомами, с последующей разработкой и внедрением в практику психообразовательной системы работы с данным континентом женщин.

В ходе первичной психотерапевтической беседы было выяснено, что основополагающей причиной возникновения и развития субъективного чувства вины у женщин было отсутствие информационной подготовленности. Матери имели высокий уровень потребности в медицинской информации, отражающей вопросы причин преждевременного наступления родов.

Основной целью психообразования являлось восполнение имеющегося у больных и членов их семей информационного специфического (медицинского) дефицита знаний.

Психообразование проводилось в закрытых группах по 7-8 человек. Каждое занятие длилось в среднем 45 мин. Структура занятия включала теоретическую часть, последующее двустороннее обсуждение и формирование когнитивного навыка.

Длительность встреч не превышала 1-1,5 часа. Превышение указанного времени оказалось нежелательным вследствие сложностей пребывания матери без ребенка в течение длительного времени. Более короткая длительность проведения психообразовательных занятий не позволяла полноценно рассмотреть обсуждаемые вопросы. Оптимальной частотой встреч яви-

лось проведение занятий 2-3 раза в неделю (в течение всего срока пребывания матери с ребенком в неонатальном отделении).

Основными методами, используемыми при проведении психообразовательных программ, являлись следующие: преподавание (минилекции), консультирование, варианты коммуникативной терапии и проблемно ориентированные дискуссии в группах. В качестве дополнительных методов использовались: эмоциональная поддержка, разъяснение, уточнение, активация, интерпретация.

Первоначально обследуемые были ознакомлены с основными вопросами выхаживания недоношенных новорожденным, в том числе: рассматривались перспективы реабилитации ребенка, возможные осложнения периода реабилитации и их профилактика, правила организации ухода, режима дня и вскармливания с учетом особенностей новорожденного ребенка. Особое значение уделялось вопросам уточнения причин наступления преждевременных родов, а также активному разъяснению и обсуждению роли женщины в индукции начала родового процесса с целью минимизации чувство собственной значимости в индукции начала родовой деятельности

Важным элементом являлось также побуждение к инициативной деятельности женщины, активному участию ее в уходе за ребенком, изменение паттерна поведения с позиции собственной безынициативности и бездейственности на позицию принятия решения и взаимодействия с ребенком.

В проведении данного этапа принимали участие врачи неонатологи профильных медицинских учреждений.

Важное место уделялось оптимизации межличностного взаимодействия в семье, в том числе формированию адекватного отношения к состоянию ребенка, реальной оценке возможного влияния данного состояния на дальнейшее развитие ребенка. В процессе работы был сделан акцент на формирование объективного восприятия состояния ребенка (завышенные или заниженные ожидания негативно влияли на эффективность реабилитации женщин).

Важным элементом рационализации отношения к состоянию ребенка было формирование персонифицированного отношения к недоношенному ребенку, его состоянию, перспективам лечения и общего состояния. При этом важным было формирование у женщины собственнo-ориентированного и устойчиво – независимого взгляда на состояние ребенка.

Блок эмоциональной поддержки матерей был направлен на поддержку родильниц в вопросе разрешение проблем идентичности, а также принятия изменений социальных ролей – переход в качественно новую роль – от роли беременной к роли матери.

В последующем, после проведения психообразовательных занятий, было подтверждено снижение показателей использованных в ходе работы шкал, что свидетельствует о корректности сформулированной в ходе исследования гипотезы о пусковой роли чувства вины в развитии расстройств адаптации у данной категории женщин.

Выводы:

1. Психообразование – важная часть коррекционной работы с женщинами, родившими недоношенного ребенка и имеющими расстройства адаптации, проявляющиеся депрессивным и тревожным синдромами.

2. Методической основой разработки содержания психообразовательных занятий является статистически подтвержденная гипотеза о пусковой роли чувства вины в развитии вышеуказанных состояний.

3. Процесс психообразования предполагает несколько этапов, в ходе которых рассматриваются основные сложности восприятия недоношенного ребенка и его состояния.

4. Повторное обследование женщин подтвердило эффективность выбранного метода психокоррекции состояния женщины.

Литература

1. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А. Социальная психиатрия и социальная работа в психиатрии. // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – В. 4. – С. 5-20.
2. Кабанов М.М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. СПб, 1998а.-.255 с.
3. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкас В. «Психология и психотерапия семьи» – СПб: «Питер»; 2000г – 652 с.
4. Herbert C. Editorial // Patient Education and Counseling. 1994. -Vol. 23, N 1. – P. 3-4.
5. Kumar R, Robson KM. // A prospective study of emotional disorders in childbearing women. Br J Psychiatry. 1984 Jan;144:35-47.
6. Watson JP, Elliott SA, Rugg AJ, Brough DI. // Psychiatric disorder in pregnancy and the first postnatal year. Br J Psychiatry. 1984 May;144:453-62.
7. Beck C. Predictors of postpartum depression: an update. Nurs. Res. 2001;50:275–285.



8. Campbell S.B., Cohn J.F. The timing and chronicity of postpartum depression: implications for infant development. In: Cooper P.J., editor. Postpartum Depression and Child Development. Guilford; New York: 1997. pp. 165–197.

9. Grace S.L., Evindar A., Stewart D.E. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. Arch. Women. Ment. Health. 2003;6:263–274.

10. Rahman A., Iqbal Z., Bunn J. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. Arch. Gen. Psychiatry. 2004;61:946–952.

11. Михайлов Б. В., Сердюк А. И., Федосеев В. А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство / Под общ. ред. Б. В. Михайлова. — Харьков: Прапор, 2002. — 128 с.

12. Табачников С. І., Михайлов Б. В., Маруга Н. О. Актуальний стан та перспективи психотерапії та медичної психології в Україні // Форум психіатрії та психотерапії. — 2004. — Т. 5, спец. випуск. — С. 34–40.

13. Михайлов Б. В., Табачников С. І., Маруга Н. О., Кришталь В. В., Сердюк О. І. Стратегічні шляхи розвитку психотерапії та медичної психології в Україні // Українській медичний альманах. — 2004. — Т. 7, № 4 (додаток). — С. 99–102.

14. Кришталь В. В. Психосоматическая патология : генез и подходы к коррекции / В.В. Кришталь // Междунар. мед. журн. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 37–40.

15. Михайлов Б.В. Роль и место психотерапии в формировании качества жизни больных с невротическими и психотическими расстройствами / Б.В.Михайлов, В.В. Чугунов, И.Н. Сарвир // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2004. — №4(14). — С.35–38.

PSYCHOEDUCATION IN THE SYSTEM OF CORRECTION OF ADAPTATION DISORDERS IN WOMEN DELIVERING THE PREMATURE ENFANT

N.I. ZAVGORODNIA

*Kharkov National
Medical University*

e-mail:z.nataliia@gmail.com

The article presents data on the basic principles and methods of psychoeducation in the system of psychotherapeutic correction of adaptation disorders in women delivering the premature infant. Psychoeducation play an important role in the remedial work with women delivering the premature infant. The basis of a methodological approach to developing the content of psychoeducational sessions was statistically confirmed the hypothesis of guilt influence on the development of depressive and anxiety syndromes. Effectiveness of the method confirmed by re-examination.

Keywords: psychoeducation, premature infant, anxiety, depression, adaptation disorder.

УДК 618.1 – 002 – 055.23/ – 036 – 08 – 092

НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПУБЕРТАТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВОСПАЛЕНИЕМ ГЕНИТАЛИЙ НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А. ТУЧКИНА¹
Г.М. ТЫСЯЧКА^{1,2}

¹ Харьковский национальный
медицинский университет

² Луганская областная
детская клиническая больница

e-mail: kafAGDG @ gmail.com

При изучении звеньев патогенеза воспалительного процесса женской половой системы в периоде полового созревания установлено нарушение менструальной функции у 70,6%, чаще всего – на фоне патологии мочевыделительной системы. Выявлена определенная роль некоторых провоспалительных цитокинов, простогландинов, уровня эндотелина-1 в патогенезе иммуно-гормональных взаимоотношений в организме подростков с воспалением гениталий на фоне экстрагенитальной патологии.

Ключевые слова: воспаление гениталий, пубертат, девочки-подростки.

Анализ количественных и качественных характеристик жизни за последние годы свидетельствует о том, что Украина находится в состоянии демографического кризиса, который характеризуется депопуляцией, старением населения и уменьшением средней продолжительности жизни [1]. Особенное беспокойство вызывает состояние репродуктивного здоровья, которое является неотъемлемой составляющей благополучия нации в целом и имеет стратегическое значение для успешного развития современного общества и формирования будущих поколений. Важной составляющей репродуктивного здоровья является репродуктивный потенциал, который формируется в детском и подростковом возрасте и реализуется в процессе жизни женщины. В связи с этим, в последние годы в Украине диагностике и лечению гинекологических заболеваний детей и подростков уделяется серьезное внимание. Это обусловлено усовершенствованием системы специализированной акушерско-гинекологической помощи в связи со значительным ростом патологии половой системы у этого контингента и необходимостью сохранения и укрепления репродуктивного здоровья будущих матерей [2]. В стране успешно работает служба гинекологии детского и подросткового возраста, которая руководствуется приказом Министерства охраны здоровья №391, регламентирующим введение специальности «Детская гинекология» и должности «Гинеколог детского и подросткового возраста» – с 1997 года.

Одной из актуальных медицинских и социальных проблем современной детской гинекологии является воспалительный процесс половых органов, который нередко становится в дальнейшем причиной развития патологических изменений репродуктивной системы женщины, таких как бесплодие, эктопическая беременность, дисгормональные состояния и многие другие [3, 4, 5, 6].

Большое беспокойство вызывает тот факт, что на Украине отмечается высокий уровень воспалительных заболеваний гениталий среди девочек и девочек-подростков. В последние годы в восточных регионах страны (в частности, в Харьковском, Луганском) частота воспалительных заболеваний женской половой системы у юных пациенток неуклонно возрастает, занимая в структуре гинекологической заболеваемости детей препубертатного периода ведущее место. На специализированном амбулаторном гинекологическом приеме в кабинетах врача детского гинеколога детских поликлиник (по данным годовых отчетов в Харьковском регионе за 2010-2012 гг.), больные с воспалительными процессами нижнего отдела генитального тракта составили 78-80% [7].

У пациенток пубертатного периода в последние годы широкое распространение имеют заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), в связи с участвующим ранним половым дебютом и особенностями полового поведения подростков [6, 8]. Кроме того, на фоне ухудшения экологической обстановки, урбанизации общества, увеличения числа иммунодефицитных состояний часто связанных с порой неконтрольным применением антибиотиков, наблюдается увеличение частоты вагинальных инфекций, вызванных ассоциациями и условно-патогенными микроорганизмами [6, 9].

Исходя из этих особенностей, ранняя диагностика и патогенетически обусловленная своевременная терапия больных воспалительными процессами гениталий в детском и подростковом возрасте требуют дальнейшего углубленного изучения и усовершенствования



для оказания комплексной адекватной помощи этой категории больных, что определяет указанную проблему как актуальную и своевременную.

Цель исследования. Совершенствование диагностики воспалительных заболеваний женских половых органов у девочек-подростков с учетом характера сопутствующей соматической патологии и имеющихся иммунно-гормональных нарушений.

Материал и методы. Работа проводилась на кафедре акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета (зав. кафедрой – профессор Тучкина И.А.) и в областной детской клинической больнице г. Луганска. Обследовано 162 девочки-подростка 11-18 лет. Основную группу составили 126 больных, которые были обследованы амбулаторно или в условиях стационара по поводу воспалительных заболеваний женской половой системы. В контрольную группу вошли 36 здоровых сверстниц. Первую подгруппу основной группы (1) составили 43 больные 11-14 лет, вторую (2) – 83 пациентки 15-18 лет.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование включало анализ жалоб и клинического течения заболевания с учетом хронизации процесса и преморбидного фона, изучение раннего анамнеза с оценкой инфекционного индекса, течения беременности и родов у матерей, степени физического и полового развития, характера менструальной функции, гинекологического статуса, функционального состояния яичников. Оценивался гормональный профиль организма: уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ЛГ, ФСГ) гормонов, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Э2), тестостерона (Т), кортизола (К), лептина (Л). Для изучения звеньев патогенеза воспалительного процесса женской половой системы в периоде полового созревания оценивался характер некоторых провоспалительных цитокинов и простагландинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, ИЛ-6, ФНО- α , F-2 α) а также уровень эндотелина-1 (Э1) в сыворотке крови. Определялось состояние соматического здоровья больных, все они были консультированы педиатром и смежными специалистами по показаниям. Верификация диагноза осуществлялась на основании микробиологического, серологического, цитологического изучения отделяемого из влагалища, уретры, шейки матки (у живущих половой жизнью). Применялся иммуноферментный анализ, ДНК диагностика ЗППП. Проводились эхонография органов малого таза, доплерометрия сосудов матки и яичников. Вагиноскопия, кольпоскопия применялись по показаниям. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых сверстниц. Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета современных компьютерных программ «STATGRAFICA», версия 6.

Соблюдалась этапность оказания гинекологической помощи юным пациенткам с воспалением гениталий, в соответствии с разработанным нами алгоритмом [10]: на I этапе, выполняемом детскими гинекологами, педиатрами, подростковыми терапевтами, семейными и школьными врачами, проводились профилактические осмотры, включающие скрининг-диагностику гинекологической патологии и санитарно-просветительную работу с детьми, родителями, педагогами. На II этапе – в кабинетах детской гинекологии на амбулаторном приеме, детскими гинекологами или акушерами-гинекологами со специальной подготовкой, проводилась первичная диагностика и амбулаторное лечение заболевания. На III этапе пациенткам оказывалась стационарная специализированная гинекологическая помощь. На IV этапе больные получали комплексную реабилитацию в санаторно-курортных и во внекурортных условиях.

Всем больным после детального обследования проводилась комплексная противовоспалительная терапия, разработанная с учетом остроты и хронизации процесса.

При проведении скрининг-диагностики в первую очередь выделялись больные, требующие неотложных мероприятий – это были пациентки с жалобами на сильный зуд, жжение, боли в области половых органов, внизу живота, с резко выраженными клиническими проявлениями воспалительного процесса, выявленными при оценке гинекологического статуса. Эти больные были обследованы и пролечены в условиях стационара.

Результаты и обсуждение. Установлено, что половина обследованных больных обеих возрастных групп жили в семьях со сниженным материальным благосостоянием, имели ограничения в получении полноценной качественной пищи, 25% из них происходили из неполных, 8% – из многодетных семей. У 84% пациенток обеих групп выявлена экстрагенитальная патология (ЭП). У девочек младшего возраста диагностированы: хронический ринит, отит, тонзиллит, бронхит, энтеробиоз, аллергические состояния, заболевания мочевыводящей системы (циститы, пиелонефриты). У девушек старшего возраста выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (нередко вегетативная дисфункция), астено-невротический синдром, заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы. Чаще всего у больных обеих групп встречались заболевания мочевыделительной системы. Дизурические явления сопровождалась патологическими изменениями в анализах мочи, причем, у больных 2-й подгруппы белок в моче определялся почти в 2 раза чаще, чем у пациенток 1-й подгруппы, а повышенное содержание лейкоцитов – в 4 раза чаще.

У 70% обследованных обеих подгрупп по данным анамнеза отмечен неблагоприятный преморбидный фон, 40% пациенток состояли на учете, как часто болеющие острыми вирусными респираторными заболеваниями. У 56% пациенток выявлено сочетание 2-х и более ЭП.

На основании комплексного клинико-лабораторного обследования установлено, что воспаление гениталий в обеих группах проявлялось вульвовагинитом (чаще в 1-й подгруппе) и сальпингоофоритом (чаще во 2-й подгруппе). Сочетание обоих патологических состояний отмечено в 4 раза чаще у больных 2-й подгруппы.

Физическое развитие 70% пациенток было гармоничным, у 34% отмечалось дисгармоничное физическое развитие за счет превышения массы тела и у 18% – за счет снижения массы тела. Превышение массы тела наблюдалось чаще у младших, а снижение – у старших девочек. Половое развитие, как правило, соответствовало возрастным параметрам.

В младшей возрастной группе сексуально-активными были 9,1% девушек, в старшей возрастной группе – 45,8% ($p < 0,05$). Характерен был промискуитет, у каждой второй девушки было не менее 2-х половых партнеров до момента обследования, средний возраст полового дебюта составил $15,4 \pm 9$ месяцев. Средства контрацепции использовали лишь 24% пациенток.

Большинство больных (68%) были доставлены в клинику urgently, чаще девушки 2-й подгруппы, чем младшие пациентки. Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми больными основной группы, были жалобы на боли в животе, в области поясницы, зуд, жжение в области наружных половых органов, ухудшение самочувствия, нарушение мочеиспускания, патологические выделения из половых путей, имеющих слизистый, гнойный, творожистый характер, в сочетании с дизурическими расстройствами практически у каждой третьей больной, нарушения менструального цикла. Общее состояние больных резко ухудшалось – наблюдались повышенная раздражительность, нарушение сна, аппетита, плаксивость. Расстройства менструальной функции отмечались у 89 пациенток (70,6%), чаще всего дисменорея различной степени тяжести (71%), у 15% больных отмечался гипоменструальный синдром, меноррагия диагностирована в 14% случаев.

При гинекологическом обследовании были выявлены воспалительные изменения наружных половых органов, влагалища, шейки матки, придатков. Однако характер клинической картины у обследованных младшей и старшей возрастных подгрупп различался. Патологические выделения из половых путей в сочетании с дизурическими расстройствами наблюдались у 27,2% больных 1-й подгруппы и у 51,4% девушек 2-й подгруппы ($p < 0,05$). Это объясняется количеством сексуально активных подростков, которых во 2-й подгруппе было в 5 раз больше (45,8%), чем в 1-й (9,1%). Эрозия шейки матки диагностирована у 8 (9,7%) больных 2-й подгруппы. Клинически выявлялось увеличение придатков, подтвержденное при УЗИ, нарушение кровотока в маточных и яичниковых артериях при доплерографии, отечность, болезненность при исследовании, наличие патологических выделений.

Анализ гормонального профиля подростков, находящихся в пубертате показал, что на фоне воспалительного процесса функционирование формирующейся женской половой системы нарушается. У половины девушек при патологических изменениях менструальной функции по типу дисменореи, гипоменструального синдрома отмечено изменение гонадотропных взаимоотношений за счет повышения индекса ЛГ/ФСГ, нарушение взаимоотношения Э2/ПРГ у 55% обследованных, повышение уровня ПРЛ – у 26% и К у 20% пациенток. Сопоставление характера физического, полового развития и гормонального профиля также выявило повышение уровня Л у пациенток с избыточной массой тела вне зависимости от возраста (у здоровых девочек уровень Л увеличивался с возрастом и четко коррелировал с массой тела).

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между повышенным уровнем исследованных цитокинов и сниженным уровнем Э2 у большинства подростков с нарушением менструальной функции по типу гипоменструального синдрома, чаще во 2-й группе обследованных ($r = 0,43$). У большинства пациенток с дисменореей установлена тесная положительная корреляционная связь между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (особенно ФНО- α) и простагландином F-2 α ($r = 0,54$) на фоне умеренного (у 26%) и сниженного показателя Э2 (у 16%) в сыворотке крови. У 78% больных основной группы уровень Э-1 был изменен в сравнении с контрольной группой. Встречались как повышение, так и снижение данного показателя, чаще всего коррелирующие с результатами исследований провоспалительных цитокинов и простагландинов в сыворотке крови, что можно расценивать, как эндотелиальную дисфункцию, в определенной степени отражающую реакцию на воспалительный процесс.

Выводы:

1. Воспалительные процессы женских половых органов в пубертате имеют значительные особенности клинических проявлений, резко нарушают общее состояние здоровья и качество



жизни пациенток, часто имеют длительное рецидивирующее течение, у 84% пациенток протекают на фоне экстрагенитальной патологии, при наличии очагов хронической инфекции и на неблагоприятном преморбидном фоне.

2. Комплексный подход к организации своевременного оказания urgentной и плановой специализированной помощи детям и подросткам с воспалительными заболеваниями женской половой системы способствует ранней диагностике, квалифицированной дифференциальной диагностике и эффективной терапии этого контингента.

3. Характерной особенностью течения воспалительных заболеваний органов малого таза у большинства девочек-подростков является наличие болевого синдрома, патологических выделений из половых путей в сочетании с дизурическими явлениями.

4. В патогенетические звенья воспаления гениталий у подростков вовлекаются не только цитокиновые и простагландиновые изменения; выявляется гормональный дисбаланс, эндотелиальная дисфункция, что в совокупности проявляется изменением функционального состояния яичников у 70,6% больных и клинически выражается нарушениями менструальной функции, отражающими патологическое течение пубертата.

5. Современная терапия воспалительных заболеваний репродуктивного тракта в подростковом возрасте должна быть направлена не только на ликвидацию очагов воспалительного процесса, но и на восстановление нарушенной функции яичников и коррекцию иммунологической реактивности организма подростка в пубертате для нормализации гормонопродуцирующей функции яичников и, соответственно, – менструальной функции.

Литература

1. Тучкина И.А. Организация и рациональное функционирование специализированной акушерско-гинекологической службы для детей и подростков – перспектива сохранения генофонда нации/ И.А. Тучкина // “Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології”: Збірник наукових праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2005 – Випуск 6(69). – С. 231-236.
2. Тучкіна І.О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / І. О. Тучкіна. – Харків, 2007. – 40 с.
3. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 330 с.
4. Гуркин Ю.А. Расширение терапевтических возможностей при лечении вагинитов у девушек/ Ю.А. Гуркин, И.Н. Гоготадзе // Вестник ассоц. акушеров-гинекологов Украины. – 2000. – № 3/8. – С. 48-50.
5. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза/ В.Н. Прилепская, В.В. Яглов – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2010.- С. 92-101.
6. Мавров Г.И. Состояние проблемы венерического хламидиоза в Украине/ Г.И. Мавров //Доктор.-2001. -№5 (9). –С.58-60.
7. Тучкина И.А. Совершенствование специализированной помощи девочкам и девушкам с патологией мочеполовой системы / И.А.Тучкина, Ю.В.Пашенко, О.В.Пионтковская, Г.М.Тысячка// Неонатология, хірургія та перинатальна медицина – том 2, № 4(6), 2012, С.157-160.
8. Тучкина И.А. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты воспалительных заболеваний наружных половых органов у девочек / И.А. Тучкина, М.А. Лесовая // Труды Крымского государственного медицинского университета им.С.И.Георгиевского: Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Симферополь, 2008 – Том 144, часть IV, С 297 – 298.
9. Никитенко И.Н. Роль анаэробной условно-патогенной флоры в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта/ И.Н. Никитенко //Дерматология та венерология. -2002.-№3 (17). – С.19-23.
10. Тучкина И.А. Современные подходы к диагностике гинекологической патологии детского и подросткового возраста // Медико-социальные проблемы семьи. – 2003. – Т. 8, № 2. – С.109 – 114.

SOME FEATURES OF PATHOGENESIS OF PUBERTY IN ADOLESCENT GIRLS WITH GENITAL INFLAMMATION AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY

I.A. TUCHKINA¹
G.M. TISYACHKA^{1,2}

¹⁾ *Kharkiv National Medical University*

²⁾ *Regional Children's Clinical Hospital, Lugansk*

e-mail: kafAGDG @ gmail.com

In the study of the pathogenesis of inflammation of the female reproductive system in puberty established menstrual dysfunction in 70.6%, mostly – on the background of the urinary system diseases. Revealed a role of some pro-inflammatory cytokines, prostaglandins, the level of endothelin-1 in the pathogenesis of immune-hormonal relationships in the adolescent girls with inflammation of genitals with extragenital pathology.

Keywords: inflammation of the genitals, puberty, adolescent girls.

УДК 616.12-008.46 + 616-005.4 + 616.441-008.64 + 615.849

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ, РАБОТАЮЩИХ В СФЕРЕ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ, ПРИ ИБС НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

В.С. КУЛИНИЧ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева НАМН Украины

e-mail: kulinich.valentina@gmail.com

Статья посвящена изучению особенностей перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты у лиц с сочетанной кардиотиреоидной патологией, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации. Для решения поставленной цели был изучен окислительно-антиоксидантный гомеостаз у лиц, работающих в сфере действия ионизирующей радиации более 15 лет, которые страдают начальной сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца с коморбидной патологией щитовидной железы. Выявлено, что нормированная лучевая нагрузка вызывает умеренную активацию перекисного окисления липидов при отсутствии изменений активности антиоксидантной системы. Состояние гипотиреоза приводит к развитию выраженного синдрома перексидации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, ионизирующее излучение, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Общепризнано, что важное место в патогенезе многих сердечно – сосудистых заболеваний занимает оксидативный стресс [8, 22]. Показано, что интенсивность оксидативных процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) тесно связана с выраженностью клинических симптомов, в частности стенокардии и аритмии при ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 7].

Менее изучена роль оксидативного стресса при патологии щитовидной железы. Не до конца выяснена связь между уровнем тиреоидных гормонов и показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС). Тиреоидные гормоны обладают антиоксидантной активностью, но многократное превышение их нормального уровня в большей степени активизирует процессы ПОЛ [5]. Показано, что состояние гипертиреоза сопровождается резким подъемом большинства показателей ПОЛ [5]. Однако относительно связи состояния ПОЛ и гипотиреоза однозначных данных нет. В ряде работ установлено, что при гипотиреозе развивается выраженный окислительный стресс с накоплением активных форм кислорода и вторичных продуктов ПОЛ в крови и тканях [1, 13]. Однако в некоторых работах показано, что при АИТ в состоянии гипотиреоза показатели ПОЛ у большинства больных не изменялись [6]. И только у больных с осложненной формой АИТ, например, в сочетании с ИБС, зафиксирован выраженный синдром перексидации [17, 23].

В настоящее время сочетание ИБС и АИТ у одних и тех же больных встречается достаточно часто, поскольку оба эти заболевания относятся к наиболее широко распространенным сердечно-сосудистым и эндокринным патологиям. Кроме того, ИБС может развиваться как осложнение АИТ при его достаточно длительном, тяжелом течении [15].

Ряд авторов связывает широкое распространение данных заболеваний с неблагоприятными экологическими факторами, в том числе с действием ионизирующей радиации (ИР) [21]. Особенно распространено подобное мнение у авторов, исследующих медицинские последствия Чернобыльской катастрофы (16). В этом аспекте представляет большой интерес оценка влияния ИР при внешнем облучении лиц, профессионально связанных с источниками ионизирующих излучений. В этой сфере деятельности большую группу представляют медицинские работники – радиологи, рентгенологи, лучевые терапевты и т.п. По литературным и нашим данным, у лиц данной категории достаточно часто встречается кардио-тиреоидная патология, в частности сочетание ИБС и АИТ [17]. Существует вероятность, что эти факты связаны с профессиональной деятельностью этих лиц, т.е. действием ионизирующей радиации в малых дозах.

Известно, что действие ИР реализуется через активацию свободнорадикальных процессов в организме [18]. Исходя из этого, у лиц, контактирующих с источниками ионизирующих излучений, по состоянию показателей про-, антиоксидантной системы можно в известной сте-



пени судить о вкладе данного фактора в развитие конкретного заболевания, в данном случае – кардио-тиреоидной патологии.

Цель работы – оценить состояние основных показателей про-, антиоксидантного гомеостаза у лиц с ИБС и АИТ, контактирующих с источниками ионизирующих излучений в связи с профессиональной деятельностью.

Материалы и методы исследования. Проведено углубленное диспансерное обследование 130 пациентов, в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст $61,92 \pm 6,68$), в том числе 90 лиц, профессионально работающих с источниками ионизирующей радиации (ИР) (рентгенологи, радиологи, лучевые терапевты, рентгенлаборанты и др.). У всех пациентов отмечалась хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по классификации NYHA (Нью-Йоркской Ассоциации Сердца) с сохраненной систолической функцией левого желудочка ($ФВ > 45\%$), которая развилась в следствии ИБС, или сочетания ИБС и гипертонической болезни.

Согласно поставленным диагнозам и профессиональной деятельности пациенты были разделены на 5 групп:

- группа 1. – 20 пациентов с диагнозом ИБС, не контактирующих с источниками ИР;
- группа 2. – 20 пациентов с диагнозом ИБС в сочетании с АИТ с сохраненной функциональной активностью щитовидной железы (эутиреоз), не контактирующих с источниками ИР;
- группа 3. – 30 пациентов с диагнозом ИБС, работающих в сфере действия ИР;
- группа 4. – 30 пациентов с диагнозом ИБС + АИТ (эутиреоз), контактирующих с источниками ИР;
- группа 5. – 30 пациентов с диагнозом ИБС + АИТ со сниженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз), работающих в сфере действия ИР. Первые две группы в данном исследовании можно считать контрольными по отношению к основным группам пациентов, получающим в профессиональных условиях внешнее облучение. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Стаж работы в сфере действия ИР не менее 15 лет и составил 20,7 (4,0) лет (здесь и ниже по тексту показатели представлены в виде $M(m)$, где M – среднее выборочное, m – стандартное отклонение). Доза внешнего облучения за весь период работы не превышала 50 мЗв.

Для характеристики состояния ПОЛ в сыворотке крови определяли основные продукты свободнорадикального каскада – начальный продукт диеновые конъюгаты (ДК) и конечный продукт малоновый диальдегид (МДА). Для характеристики антиоксидантной защиты определяли активность основных АО-ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Определение уровня ДК проводили по методу И.Д.Стальной в модификации В.И.Скорнякова и соавт. с использованием смеси гептан-изопропанол (1:1) [11]. Определение концентрации МДА проводили по тесту с тиобарбитуровой кислотой [12]. Активность СОД определяли по методу окисления квертецина в модификации В.О.Костюка и соавт. [10]. Активность каталазы определяли по методу М.А.Королюка и соавт. с использованием перекиси водорода и молибдата аммония [9].

Нормой в данном исследовании считали собственные данные – изучаемые показатели у здоровых доноров (20 чел.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA» с получением средних арифметических и ошибок выборок. Значимость различий определяли согласно t-тесту Стьюдента, считая различия достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты представлены в таблице. Из полученных данных видно, что в контрольных группах обследованных пациентов (группы 1 и 2), не имеющих контакта с источниками ИР, содержание ДК и МДА практически не отличалось от показателей донорской нормы. Активность обоих АО-ферментов демонстрировала только некоторую тенденцию к снижению (примерно на 7-11% от нормы, $P > 0,05$).

В основных группах пациентов, испытывающих воздействие ИР, наблюдались более выраженные признаки синдрома перекисидации. В группах 3-5 было отмечено повышение содержания продуктов ПОЛ, причем в зависимости от диагноза разной степени выраженности. Так, в группе 3 (ИБС + ИР) содержание как ДК, так и МДА было умеренно повышенным относительно принятой в данном исследовании нормы на 28,1 – 26,1% ($P < 0,05$). Присоединение к диагнозу ИБС аутоиммунного тиреоидита, но в состоянии эутиреоза, у работающих в сфере действия ИР (группа 4) существенно не влияло на уровни продуктов ПОЛ. У пациентов этой группы уровни ДК и МДА были повышенными примерно в той же степени, что и в группе 3 – на 31,4 и 32,8% соответственно ($P < 0,05$). Однако сочетание ИБС с АИТ в клинической стадии гипотиреоза у работающих в сфере действия ИР вызывало наиболее выраженные проявления



синдрома пероксидации. Содержание начального продукта перекисного каскада ДК было в 1,7 раз выше нормы ($P < 0,05$), содержание конечного продукта ПОЛ – МДА – превышало норму в 1,5 раза ($P < 0,05$).

Таблица 1

Показатели ПОЛ и АОС в сыворотке крови у больных ИБС в зависимости от клинической стадии АИТ и наличия внешнего облучения

Группы	Диагноз	Средний возраст	ДК, ммоль/л	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мккат/л	СОД, у.е.
Доноры, n=20		61,84 (6,6)	3,95 (0,37) 100%	4,67 (0,31) 100%	32,65 (3,15) 100%	4,20 (0,28) 100%
Группа 1, n=20	ИБС	62,95 (8,6)	4,27 (0,62) 108,1%	5,17 (0,55) 110,7%	32,06 (6,41) 98,2%	3,93 (0,82) 93,6%
Группа 2, n=20	ИБС+АИТ (эутиреоз)	60,85 (7,48)	4,52 (0,51) 114,4%	4,89 (0,38) 104,7%	33,0 (5,06) 101,1%	3,73 (0,67) 88,8%
Группа 3, n=20	ИБС+ИР	62,53 (6,86)	5,06 (0,27)* 128,1%	5,89 (0,40)* 126,1%	30,27 (4,51) 92,7%	3,72 (0,90) 88,6%
Группа 4, n=20	ИБС+АИТ+ИР (эутиреоз)	60,73 (5,28)	5,19 (0,35)* 131,4%	6,20 (0,31) 132,8%*	32,09 (3,56) 98,3%	3,91 (0,77) 93,1%
Группа 5, n=20	ИБС+АИТ+ИР (гипотиреоз)	62,27 (6,49)	6,68 (0,38) 169,1%*	6,99 (0,31) 149,7%*	17,49 (0,62) 53,6%*	2,01 (0,25) 47,8%*
P1-2			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-3			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2-4			>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P5-4			<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Уровень активности изучаемых АО-ферментов у пациентов, работающих в сфере действия ИР, также в значительной степени соответствовал клиническому состоянию. В группе 3 (ИБС) и в группе 4 у пациентов с ИБС+АИТ при стабильном гормональном фоне (эутиреоз) активность обоих АО-ферментов сохранялась примерно на уровне нормальных показателей, демонстрируя только некоторую тенденцию к снижению, более заметную для СОД (примерно на 7-11%, $P > 0,05$). Наиболее выраженное угнетение активности АО-ферментов было зафиксировано у работающих с ИР пациентов группы 5 с ИБС и АИТ в состоянии гипотиреоза. Уровень активности каталазы снижался почти в 2 раза (53,6% от нормы, $P < 0,05$), а активность СОД была еще ниже (47,8% от нормы, $P < 0,05$). При этом показатели активности изучаемых АО-ферментов были достоверно ниже таковых во всех обследованных группах, в том числе в группе 4, т.е. у пациентов с аналогичным диагнозом, но в состоянии эутиреоза.

Для оценки вклада изучаемых факторов, а именно внешнего облучения в малых дозах и гормонального фона, был проведен сравнительный анализ показателей ПОЛ и АОС в обследованных группах. Сравнение показателей в группах 1 и 2 (пациенты с ИБС при наличии и отсутствии АИТ, не связанные с ИР) не выявило достоверных различий между ними, что позволяет сделать заключение, что наличие АИТ в компенсированном состоянии (эутиреоз) существенно не влияет на про-, антиоксидантный гомеостаз.

Сравнение показателей в группах 1 и 3, т.е. лиц с ИБС, контактирующих и не связанных с действием ИР, также не выявило достоверных различий между значениями показателей, хотя значения ДК и МДА в группе 3 и были выше нормальных. Однако относительно показателей в группе 1 можно отметить только тенденцию к повышению их содержания (на 16-20%, $P > 0,05$).

Сравнение показателей в группах 2 и 4, т.е. присоединение к ИБС заболевания щитовидной железы (АИТ), но без выраженных гормональных нарушений (эутиреоз) у пациентов, работающих и не работающих с источниками ИР, показало наличие определенных различий в содержании изучаемых продуктов ПОЛ. Так, хотя уровень начального продукта ПОЛ – ДК – у работающих в сфере был повышен только относительно нормы, а не показателей в группе 2, но уровень конечного и более стабильного МДА был достоверно выше и соответствующего показателя у пациентов, не связанных с ИР (группа 2).

Выявленные факты повышения продуктов ПОЛ в группах 3-5, т.е. у медицинских работников, контактирующих с источниками ИР, как относительно донорской нормы, так и в некоторых случаях относительно аналогичных показателей в контрольных группах, дает возможность предположить, что внешнее облучение все-таки в какой-то степени влияет на активность процессов ПОЛ.

Наиболее существенно картина про-, антиоксидантного гомеостаза менялась при наличии выраженных нарушений тиреоидного статуса у обследованных лиц. Так, у пациентов группы 5, работающих в сфере ИР с диагнозом ИБС+АИТ в состоянии гипотиреоза, был выявлен



наиболее высокий уровень ДК, превышающий как нормальные значения, так и аналогичные во всех остальных группах. Уровень МДА был также повышен, но в меньшей степени и был достоверно выше показателей нормы и контрольных групп (1 и 2). Характерным для данной группы было резкое истощение АО-защиты, при этом активность как каталазы, так и СОД была не только примерно в 2 раза ниже нормы, но и значительно ниже показателей активности данных АО-ферментов во всех остальных группах.

Следует отметить, что во всех обследованных группах, кроме группы 5, уровень активности изученных АО-ферментов находился в пределах нормы. Однако, подобную стабильность трудно расценивать как положительное явление, поскольку на фоне повышения уровня продуктов ПОЛ отсутствие адекватной стимуляции со стороны АО-защиты у этих пациентов может свидетельствовать об ослаблении компенсаторных возможностей в про-, антиоксидантной системе.

Анализ полученных результатов показывает, что внешнее облучение в малых дозах, очевидно, оказывает определенное влияние на показатели про-, антиоксидантного гомеостаза у пациентов-медиков с ИБС. На это указывает умеренное повышение уровня продуктов ПОЛ на 20-30% в группах лиц, работающих в сфере ИР, как с ИБС, так и с сочетанной патологией (ИБС+АИТ), но без выраженных гормональных нарушений (эутиреоз). Система АО-защиты при этом оставалась без существенных изменений. Однако, наличие тиреоидной недостаточности (гипотиреоз) у лиц с диагнозом ИБС+АИТ, работающих в сфере ИР, вызывало развитие наиболее выраженных нарушений в системе ПОЛ и АОС, что выражалось в резком подъеме уровня продуктов ПОЛ (в 1,5-1,7 раза) на фоне 2-кратного падения активности АО-ферментов. Т.е., можно считать, что главным фактором развития синдрома пероксидации у медиков с кардио-тиреоидной патологией, работающих в сфере действия ИР, является гипотиреоз.

Полученные нами данные согласуются с рядом результатов, полученных при обследовании лиц, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации в малых дозах в связи с профессиональными обязанностями. В основном, обследовали состояние здоровья работников предприятий атомной промышленности. В некоторых из этих исследований определяли также состояние ПОЛ и АОС. В работе [3] при обследовании работников Балаковской АЭС установлено, что производственный контакт с ИР не только не вызывал накопления продуктов ПОЛ в крови, но сопровождался сочетанной активацией основных АО-ферментов – каталазы и СОД.

У летчиков гражданской авиации, получающих определенную дозу внешнего облучения за счет повышенного фона ИР в верхних слоях атмосферы, установлено, что, при повышении уровня продуктов ПОЛ, этот процесс сопровождался адекватным подъемом активности АОС [18]. Эти факты совпадают с данными о наличии антиатерогенного эффекта радиационного воздействия в диапазоне «малых доз» у работников АЭС [2]. Однако, в большинстве этих исследований проводили обследование здоровых лиц или в компенсированном состоянии, к тому же сравнительно молодого возраста (до 50 лет).

Исследования общих популяций жителей загрязненных в результате аварии на ЧАЭС территорий демонстрируют другие результаты. По данным [16] количество ССЗ и заболеваний ШЖ у жителей контролируемых территорий превышает показатели эпидемиологических исследований в «чистых» регионах. Также имеются данные, полученные при обследовании ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которые показывают, что действие ионизирующей радиации, даже в малых дозах, в период участия в ликвидации последствий аварии вызвало стойкую и стабильную активацию процессов свободнорадикального окисления в сочетании с истощением АО-защиты, что определяется даже через много лет после аварии [14]. Однако, следует также учитывать, что на здоровье лиц, пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС, оказывало негативное воздействие и большое количество нерадиационных факторов [16].

В настоящее время развитие и совершенствование ядерных технологий, в том числе в медицине, ужесточение норм радиационной безопасности обеспечивают достаточно низкую дозовую нагрузку на персонал. Заболеваемость среди этого контингента лиц, в том числе ССЗ, в основном связана с общеизвестными нерадиационными факторами риска – возраст, курение, ожирение, уровень психологического напряжения и т.п. [20].

Полученные нами данные демонстрируют, что нормированная лучевая нагрузка у пациентов с ИБС, работающих с источниками ИР, вызывала умеренную активацию ПОЛ при отсутствии изменений активности АОС, даже у лиц с сочетанной кардио-тиреоидной патологией, но в компенсированном состоянии (эутиреоз). При этом декомпенсированный гормональный статус (гипотиреоз) приводил к развитию выраженного синдрома пероксидации с резким подъемом продуктов ПОЛ и угнетением компонентов АОС.

Литература

1. Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 49-54.
2. Безрукова Г. А., Громова Л. Д., Спирин В.Ф. Влияние «малых доз» внешнего хронического облучения на состояние липидного обмена и риск развития атеросклероза у работников атомных электростанций // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 9. – С. 27-33.
3. Громова Л.Д. Влияние хронического профессионального облучения на риск развития атеросклероза у мужского персонала атомных электростанций: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Саратов, 2009. – 21 с.
4. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Паличева Е.И.и др. Определение окислительно-модифицированных липопротеинов и антител к ним при осложненном течении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Клинич. лаб. диагностика. – 2011. – № 7. – С. 14-17.
5. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. – М.: Медицина, 1993. – 209 с.
6. Кандрор В.И. Антитериоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы / В.И. Кандрор, И.В. Крюкова, С.И. Крайнова и др. // Проблемы эндокринологии. – 1997.-№ 3.-С.25-30.
7. Клычникова Е. В., Магвеев С. Б., Рябинин В. А. и др. Окислительный стресс, липидный обмен и их взаимосвязь у больных с тяжелым течением гипертонической болезни в сочетании со стенозом сонных артерий // Клинич. лаб. диагностика. – 2012. – № 5. – С. 20-22.
8. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Воспаление и оксидативный стресс в кардиоваскулярной патологии // Журнал НАМН Украины. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 461-474.
9. Королюк М.Н., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. –1988. – № 1. – С. 16-18.
10. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
11. Львовская Е.И., Волчегорский И.А. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов //Вопр. мед. химии. – 1991. – № 2. – С. 37-39.
12. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб: Интермедика, 1997. – С. 48-52.
13. Мкртумян А.М., Зербалиева С.А. Роль перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в оценке эффективности терапии у пациентов с гипотиреозом и аутоиммунным тиреоидитом // Медицинская помощь. – 2008. – № 6. – С. 31-35.
14. Неронова Е.Г., Никифоров А.М., Слозина Н.М. и др. Хромосомные аберрации и показатели окислительного стресса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде после действия ионизирующей радиации // Цитология. – 2004. – № 6. – С. 561-566.
15. Пегунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 28. – С. 1927-1932.
16. Сердюк А.М., Бебешко В.Г., Базика Д.А., ред. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011. Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига; 2011.
17. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля : метод. посіб. / О.В. Камінський, Д.Є. Афанасьєв, О.М. Коваленко. – К.: РВХ «ФЕРЗЬ», 2012. – 160 с.
18. Суплотов С.Н. Свободнорадикальное окисление липидов, антиоксидантная защита и липидный состав клеточных мембран эритроцитов как критерии адаптации человека к летному труду в гражданской авиации: автореф. дис. ... д-р мед. наук. – Тюмень, 2004. – 24 с.
19. Терещенко И.В. Субклинический гипотиреоз и его маски у лиц пожилого и старческого возраста // Труды VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-Москва.-1999.-с.400-409.
20. Техногенное облучение и безопасность человека / Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. – 2006. – 303 С.
21. Ткаченко М.М., Сагач В.Ф., Коцюруба А.В. Вплив малих доз радіації на судинну реактивність та окисний метаболізм кисню і азоту в серцево-судинній системі // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 20-32.
22. Griendling K.K., FitzGerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury, Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS // Circulation. – 2003. – 108. – p. 1912–1916.
23. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease // Circulation. – 2001. – 104. – p. 263–268.



THE INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF PEOPLE WORKING IN THE SPHERE OF IONIZING RADIATION INFLUENCE AND SUFFERING FROM CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

V. S. KULINICH

*Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education*

*State institution «Grigoriev
Institute for Medical Radiology
of National Academy of Medical
Science of Ukraine»*

*e-mail:
kulinich.valentina@gmail.com*

The article investigates the features of lipid peroxidation and antioxidant defense state in individuals with concomitant cardiothyroid pathology exposed to ionizing radiation. To solve the set task the state of pro-and antioxidant homeostasis in persons working in the field of ionizing radiation for more than 15 years who suffer from initial heart failure due to coronary heart disease and comorbid thyroid gland pathology has been studied. It was revealed that rationed radiation influence causes moderate activation of lipid peroxidation combined with absence of change in antioxidant system activity. The state of hypothyroidism leads to development of marked peroxidation syndrome.

Key words: chronic heart failure, coronary heart disease, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, ionizing radiation, lipid peroxidation, antioxidant system.

УДК: 616.248-053.2-037:616.233-002-053.4-007.272-036.11

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

Е.В. ДАВИДЕНКО*Харьковская областная детская
клиническая больница №1,
Украина**e-mail: lenadaviden@yandex.ru*

В статье изложены результаты лечения острого обструктивного бронхита (ООБ) у детей раннего возраста. При этом установлено, что гипоксически-ишемические поражения ЦНС в 2,3 раза увеличивают частоту развития ООБ. Разработан способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей, страдающих ООБ.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, бронхиальная астма, прогнозирование.

Острый обструктивный бронхит у детей раннего возраста сохраняет особую актуальность в современной педиатрии, несмотря на научно-практические достижения в области этиопатогенеза этого заболевания и внедрения в лечебную практику современных методов лечения [1, 2, 3].

Распространенность обструктивного бронхита, по данным ряда авторов, колеблется от 15% до 50% [1, 2]. У грудных детей частота выявления острого обструктивного бронхита достигает 90% [5, 6].

Чаще всего ООБ проявляется у детей первых лет жизни, что обусловлено многофункциональными особенностями органов дыхания в этом возрасте: узостью дыхательных путей, недостаточной эластичностью хрящей бронхиального дерева, недостаточным развитием гладкой мускулатуры бронхов, что является одним из подтверждений теории относительной незрелости всех органов и систем у детей раннего возраста [7, 4].

Особое место в формировании повышенной бронхореактивности у детей грудного возраста и развития ООБ занимают нейрорефлекторные механизмы, основой которых являются дисфункции вегетативной нервной системы, что обуславливает спазмы бронхов, вазодилатацию, нарушение ритма перистальтики, что сопровождается развитием пастозности, отеков, гиперпродукцией густого секрета, гастроэзофагеальным рефлюксом, дискинезией кишечника и является провоцирующим фактором к развитию ООБ. [3, 5].

Развитию ООБ у детей раннего возраста способствуют гипоксически-ишемические нарушения ЦНС, как следствие перенесенной перинатальной гипоксии. Эти нарушения проявляются синдромом двигательных нарушений, синдромом вегето-висцеральных дисфункций, гидроцефальным синдромом, судорожным синдромом, задержкой темпов психомоторного развития.

Анализируя заболеваемость детей ООБ первого полугодия, установлено, что в группе с нарушениями ЦНС их было 26,4%, а в группе без нарушений ЦНС – 11,3%, что составило разницу в 2,3 раза.

В возрасте от 9 до 12 мес на фоне нарушений ЦНС ООБ наблюдался у 14,1% пациентов против 6,6% у детей без нарушений ЦНС, что в 2,1 раза чаще.

Таким образом, наши исследования показали, что дети первого года жизни, у которых имеются последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, чаще болеют острым обструктивным бронхитом (практически более чем в 2 раза).

Рецидивное течение ООБ у детей раннего возраста, их анатомо – физиологические особенности, всевозрастающая аллергизация современного мира, последствия перенесенной перинатальной гипоксии – тот патофизиологический комплекс, который способствует развитию в дальнейшем бронхиальной астмы у детей.

Цель исследования: разработать способ прогнозирования риска возникновения бронхиальной астмы у детей с ООБ в анамнезе.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели проводилось изучение 71 ребенка, перенесших ООБ на фоне последствий гипоксического поражения ЦНС, и была разработана математическая прогностическая модель прогнозирования бронхиальной астмы на основе бальной системы (патент Украины №75842 от 10.12.2012г.).

При этом учитывалось количество обострений ООБ в течение первого года жизни, длительность обструкции, наличие атопии, гистозы, наследственность по бронхиальной астме, неврологические нарушения. Все эти показатели оценивались определенным количеством баллов:



- количество обострений на первом году жизни – каждое обострение 1 балл (X1),
 - длительность обструкции – каждый день 1 балл (X2),
 - наличие атопии – 1 балл (X3),
 - гистозы – 1 балл (X4),
 - наследственность по БА – 1 балл (X5);
- неврологические нарушения:
- двигательные – 1 балл (X6),
 - вегетативно-висцеральные – 1 балл (X7),
 - гидроцефалия – 1 балл (X8),
 - судороги – 1 балл (X9),
 - задержки развития – от 1 до 3 баллов в зависимости от степени: 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая (X10);
 - отношение количества эозинофилов в крови пациента к верхней границе возрастной нормы эозинофилов (X11),
 - отношение количества палочкоядерных нейтрофилов в крови пациента к верхней границе возрастной нормы (X12).

Далее рассчитывается показатель риска бронхиальной астмы (ПРБА) по формуле: $ПРБА = 2,3435 + X1 + X2 + X3 + X4 + X5 + X6 + X7 + X8 + X9 + X10 - 1,1034 \cdot X11 - 0,1028 \cdot X12$.

Если после проведенных исследований $ПРБА < 11,2$, то риск развития бронхиальной астмы отсутствует, если $11,2 \leq ПРБА \leq 17,3$ – у пациента есть риск развития бронхиальной астмы, если $ПРБА > 17,3$ – у пациента имеет место бронхиальная астма.

Результаты исследования. Нами изучен анамнез, клиническое течение и катамнез у 71 ребенка в возрасте от 29 дней до 12 месяцев. При этом установлено, что у 52,1% детей отмечено до 2 обострений в год, у 38,1% – до 3 обострений в год и у 9,9% – 4 и более обострений в год. Длительность обострений 5–6 дней наблюдалась у 56,4% детей, 7–8 дней – у 32,4%, 9 дней обострение длилось у 12,7% пациентов. Гистозы отмечались у 56,4% беременных женщин. Проявления атопического дерматита отмечены у 22,5% детей, отягощенная наследственность по бронхиальной астме отмечена у 29,6% детей. Неврологические нарушения в виде синдрома двигательных нарушений отмечались у 60,6% детей; синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностирован у 42,3%, гидроцефальный синдром – у 18,3%, судорожный синдром – у 14,0% детей, задержка темпов психомоторного развития диагностирован у 9,8%. Сочетание двух и более синдромов наблюдалось у 38,0% детей.

Используя разработанную нами программу прогнозирования, диагноз бронхиальной астмы установлен у 20 детей из 71 ребенка, проходившего лечение в связи с ООБ, что составило 28,1% наблюдений. Диагноз бронхиальной астмы у этих детей подтвержден клиническими и лабораторными данными.

Приведем клинический пример: ребенок Ф., 2 месяца, количество обострений – 2 балла, длительность обструкции – 4 балла, наличие атопии – 0 баллов; гистозы – 0 баллов; наследственность по бронхиальной астме – 1 балл. Неврологические нарушения: двигательные – 1 балл, вегетативно-висцеральные – 1 балл, гидроцефалия – 0 баллов, судороги – 0 баллов. Задержка развития – 3 балла. Расчетное количество баллов – 12. В клиническом анализе крови количество эозинофилов – 4, содержание палочкоядерных нейтрофилов – 9%. $X11 = 1$, $X12 = 1,8$. $ПРБА = 2,3435 + 12 - 1,1034 \cdot 1 - 0,1028 \cdot 1,8 = 13,0$. Результаты расчета показателей позволяют установить $ПРБА = 13,0$, что соответствует интервалу $11,2 \leq ПРБА \leq 17,3$, то есть у данного ребенка имеется риск развития бронхиальной астмы.

Анализируя в целом проведенные исследования можно утверждать, что предложенная нами математическая программа имеет статистически высокую прогностическую точность и может быть с успехом использована в клинической практике.

Выводы:

1. Острый обструктивный бронхит является достаточно частым заболеванием органов дыхания, особенно у детей раннего возраста.
2. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, как следствие перенесенной перинатальной патологии в 2,3 раза увеличивает частоту развития ООБ у детей раннего возраста.
3. Рецидивное течение ООБ у детей раннего возраста является основой для развития у них бронхиальной астмы.
4. Разработанный способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей страдающих ООБ позволяет статистически достоверно установить возможность развития бронхиальной астмы и проводить лечебные мероприятия по снижению этого риска.

Литература

1. Моїсеєнко Р. О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия — 2010. — № 2. — С. 6–9.
2. Самсыгина Г. А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия. — 2010. — № 2. — С. 137–145.
3. Pulmonary function and incident bronchitis and asthma in children: a community-based prospective cohort study / Y. L. Lee, B. F. Hwang, Y. A. Chen [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 3.
4. Lee P. A review of current bronchoscopic interventions for obstructive airway diseases / P. Lee, K. L. Khoo // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2012.
5. Клініко-імунологічні критерії диференціальної діагностики бронхіальної астми та бронхіту з бронхообструктивним синдромом у дітей / В. П. Костроміна, В. О. Стриж, Ю. О. Матвієнко [та ін.] // Астма та алергія. — 2012. — № 3. — С. 24–27.
6. Emergency treatment of obstructive bronchitis: change from nebulizers to metered dose inhalers with spacers / M. Mecklin, M. Paasilta, H. Kainulainen, M. Korppi // Acta Paediatr. — 2011. — Vol. 9. — P. 1226–1229.
7. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans / R. Mattiello, J. Mallol, G. B. Fischer [et al.] // J. Bras. Pneumol. — 2010. — Vol. 4. — P. 453–459.

PREDICTION OF DEVELOPMENT OF ASTHMA IN CHILDREN WHO WERE SUFFERED FROM OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN EARLY AGE

E.V. DAVIDENKO

*Kharkiv Regional
Children Clinical Hospital № 1*

e-mail: lenadaviden@yandex.ru

The Results of treatment of acute obstructive bronchitis (AOB) in children under 3 years old are expounded in the article. There was found that hypoxic-ischemic damages of central nervous system increase up to 2 times the incidences of AOB. The method which helps clinicians to predict the risk of development of bronchial asthma in children suffering of AOB was worked out.

Key words: Acute obstructive bronchitis, bronchial asthma, prognostication



УДК 616-053.2-08:615.281.8

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРЗ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Т.А. КРЮЧКОВА¹
Т.А. РОМАНОВА¹
С.В. ТОЛМАЧЕВА²
А.А. ИЛЬИНСКАЯ²
Е.В. МАСЛОВА²
О.С. ДЕМКИВ²

¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет

²ОГБУЗ «Детская
областная клиническая
больница», г. Белгород

e-mail: haraba.tanya@mail.ru

Проблема профилактики и лечения ОРЗ у часто болеющих детей остается актуальной и в настоящее время. Иммунная система ребенка, относящегося к категории часто и длительно болеющих детей, характеризуется напряженностью процессов иммунного реагирования, недостаточностью резервных возможностей, что является результатом длительного антигенного воздействия на организм. В статье представлены особенности нарушений гуморального звена иммунитета у часто болеющих ОРЗ детей. Отмечена эффективность применения препарата инозина пранобекса (Гроприносин®) в комплексе лечебных и профилактических мероприятий у часто болеющих ОРЗ детей. Низкая токсичность инозина пранобекса и возможность его применения у детей с 2 – летнего возраста также как и отсутствие побочных эффектов, позволяют рекомендовать данный препарат, обладающий противовирусной и иммуностимулирующей активностью, для применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: часто болеющие дети, ОРЗ, гроприносин, иммунитет

Изучению состояния здоровья часто болеющих детей посвящено много работ, т. к. такие пациенты составляют наиболее многочисленную диспансерную группу в педиатрической практике. Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) появился в отечественной медицинской литературе в первой половине 80-х годов XX века. Он не используется зарубежными школами и соответственно в Международной классификации болезней. Выделение этой категории детей в нашей стране обусловлено профилактической направленностью медицины в целом.

Несмотря на многочисленность исследований по данной проблеме, до настоящего времени существует ряд разночтений как в терминологии, так и в вопросах этиологии, патогенеза, реабилитации этой категории детей [2]. В настоящее время под ЧБД подразумевают детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ); при этом частота респираторных инфекций зависит от возраста ребенка. ЧБД – это группа диспансерного наблюдения, которая включает детей с частыми ОРЗ, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма без стойких органических нарушений в них.

Подходы к оценке частоты заболеваемости в детском возрасте в разных странах не всегда совпадают. Так, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, к ЧБД относятся дети, перенесшие более 5 эпизодов ОРЗ за год. В 1986 г. академик Российской академии медицинских наук А.А. Баранов и профессор В.Ю. Альбицкий предложили к группе ЧБД относить детей до 1 года, если они болеют ОРЗ 4 и более раз в год; от 1 до 3 лет – 6 и более раз в год; от 3 до 5 лет – 5 и более раз в год; детей старше 5 лет – 4 и более раз в год [1]. За рубежом, в частности в США, принято считать, что обычно здоровые дети в возрасте от 1 до 3 лет переносят до 8 ОРЗ в год.

Часто болеющие дети в настоящее время составляют одну из самых многочисленных групп диспансерного наблюдения – от 15 до 50% всех детей. Наибольшее число часто болеющих детей выявляется в раннем и дошкольном возрасте, который характеризуется повышенной чувствительностью организма ребенка к респираторным инфекциям [10]. Факторы риска частых респираторных инфекций делят на эндогенные и экзогенные, но их реализация происходит через снижение иммунологической реактивности организма и локальных механизмов иммунитета [13]. У часто болеющего ребенка иммунная система характеризуется крайним напряжением процессов иммунного реагирования и недостаточностью резервных возможностей [8]. По мнению ряда авторов [11] в основе снижения противомикробной резистентности у часто болеющих детей лежат транзиторные, а не стабильные нарушения иммунитета. Другие исследователи считают, что эти дети имеют признаки вторичного иммунодефицита [4]. Доказано, что повышенная инфекционная заболеваемость служит главным клиническим проявлением



всех форм иммунодефицитов [5]. Иммуитет является главным фактором устойчивости организма к инфекции. Поэтому проведение иммунологического обследования необходимо для выяснения причин возникновения частых ОРЗ.

Данные литературы свидетельствуют о необходимости использования иммуномодулирующих средств для лечения и профилактики широкого круга инфекционных заболеваний, в первую очередь ОРЗ [6, 8, 9, 11, 12, 14].

Несмотря на огромное количество лекарственных препаратов, лечение ОРЗ остается преимущественно симптоматическим, что не позволяет добиться значительных результатов в снижении частоты тяжелых и осложненных форм. До недавнего времени для этих целей широко и бесконтрольно применяли многочисленные иммунокорректоры: препараты интерферонов, цитокины, иммуноглобулины. При этом в средствах массовой информации используется агрессивная маркетинговая технология, что затрудняет практикам выбор оптимального лекарственного агента для лечения и профилактики вирусных инфекций, особенно у больных с нарушениями иммунной системы. Согласно существующему подходу, выбор иммуномодулятора — препарата для направленного воздействия на иммунную систему — должен осуществляться с учетом общих принципов иммунотерапии. Основным требованием для иммуномодулятора является, помимо собственно иммуномодулирующего действия, отсутствие способности индуцировать иммунопатологические реакции. Иммуномодулятор также должен обладать высокой противовирусной активностью, иметь естественное происхождение, что существенно повышает безопасность препарата за счет уменьшения частоты побочных эффектов.

Все вышеперечисленное дало толчок к поиску более безопасных препаратов иммуномодулирующего действия. В последнее время для терапии и профилактики ОРЗ у детей и взрослых с достаточно высокой эффективностью и большим уровнем безопасности применяют инозин пранобекс. В нашей стране инозин пранобекс представлен препаратом Гроприносин (компания «Гедеон Рихтер»), обладающим противовирусной и иммуностимулирующей активностью. Особенно интересен опыт применения Гроприносина® у детей [3]. Во-первых, проблема ОРЗ остается одной из самых актуальных в силу их высокой распространенности — показатели заболеваемости респираторного тракта в 5–6 раз превышают аналогичные показатели у взрослых. Во-вторых, выбор препаратов для лечения и профилактики ОРЗ у детей младшего возраста ограничен.

Препарат может назначаться в комплексной терапии в сочетании с антибиотиками, противовоспалительными и другими средствами.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о необходимости использования иммуномодулирующих средств для лечения и профилактики широкого круга инфекционных заболеваний, в первую очередь ОРЗ и гриппа.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка клинической эффективности инозина пранобекса в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства у детей, часто болеющих ОРЗ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 52 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет из группы ЧБД в период заболевания ОРЗ, находившихся под наблюдением в городской детской поликлинике № 4 г. Белгород.

Из общего числа ЧБД мальчиков было несколько больше: 29 человек (55,8%), девочек — 23 человека, что составило соответственно 44,2%.

Возрастной состав исследуемой группы представлен в табл. 1.

Таблица 1

Возрастной состав исследуемой группы детей

№ п/п	Возраст	n	%
1	2-4 лет	27	51,9
2	5-10 лет	16	30,8
3	11-15 лет	9	17,3
Всего	2-15 лет	52	100

n – число обследованных детей.

Испытуемые дети находились под нашим наблюдением в течение обследования и лечения от 7-10 до 12-15 дней в зависимости от диагноза и степени тяжести пациентов. Включение ребенка в группу часто болеющих проводилось на основании анализа анамнеза жизни по данным первично-отчетной медицинской документации и анкетирования родителей. При этом были использованы критерии, разработанные профессором В.Ю. Альбицким и академиком А.А. Барановым. Критериями исключения из группы часто болеющих служили выявленные стойкие врожденные или приобретенные патологические состояния у детей.



Иммунологическое исследование гуморального иммунитета у ЧБД проводилось на базе клиничко-диагностической лаборатории областной детской клинической больницы г. Белгород и в частных лабораториях г. Харьков (Украина). Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по уровням основных классов иммуноглобулинов (IgA, M, G) и определению общего уровня IgE иммуноферментным методом с использованием анализаторов «Olympus – 400» и «Acces 2».

Результаты исследования обрабатывали с использованием компьютерного пакета программ SPSS Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), основанных на попарном сравнении всех измерений двух групп и получении ответа о статистической значимости различий сравниваемых групп в форме вероятности (p).

При лечении эпизода ОРЗ у часто болеющих детей Гроприносин применяли у 25 детей (основная группа) в дозе 50 мг/кг в сутки за 3 приема (не менее 7 дней) в комплексном лечении с другими препаратами (симптоматические средства с применением жаропонижающих, муколитических, десенсибилирующих, бронхолитических препаратов и необходимое физиолечение). Антибактериальная терапия применялась по показаниям. Для достижения наибольшей эффективности лечение начинали при первых симптомах заболевания или в первые сутки инфицирования. После исчезновения симптомов заболевания Гроприносин принимали еще 1–2 дня. Длительность лечения определялась лечащим врачом в зависимости от степени тяжести пациента и диагноза. В контрольной группе (27 пациентов) у ЧБД в период эпизода ОРЗ Гроприносин не применялся.

Для оценки профилактической эффективности препарата Гроприносин в течение 6 месяцев наблюдали за каждым ребенком, участвующим в исследовании, учитывая частоту повторных эпизодов ОРЗ, включая их тяжесть и наличие осложнений. Эффективность терапии препаратом Гроприносин оценивалась по результатам клинических наблюдений, по его влиянию на тяжесть течения и продолжительность заболевания, а также данных иммунологического исследования.

Результаты исследования. В результате проведенных исследований и клинических наблюдений установлено, что пациенты неравномерно распределялись по возрастным группам (табл. 1). Большую часть детей, часто болеющих ОРЗ, составила группа детей от 2 до 4 лет (51,9%). Намного меньше была группа детей в возрасте от 5 до 10 лет (30,8%). И лишь 9 (17,3%) из числа испытуемых детей вошли в группу старшего возраста – от 11 до 15 лет.

В результате проведенных исследований и клинических наблюдений установлено, что у детей из основной группы (25 ЧБД) при возникновении ОРЗ на фоне приема Гропринозина течение заболевания существенно облегчалось: не было осложнений бактериальной этиологии и обострений хронических заболеваний. Двое детей из этой группы (8%) перенесли острый обструктивный бронхит. В группе сопоставления из 27 детей ОРЗ осложнились острым отитом у 2 детей (7,4%). У 4 пациентов (14,8%) на фоне ОРЗ диагностировали острый обструктивный бронхит и у 1 (3,7%) бронхопневмонию, что потребовало проведения стационарного лечения этим больным.

Уровни иммуноглобулинов (Ig) классов E, G, M, A в сыворотке крови у ЧБД представлены в табл. 2.

Таблица 2

Концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови ЧБД

возраст	n	Ig A, г/л		Ig G, г/л		Ig M, г/л		Ig E, Ед/л	
		ЧБД	норма	ЧБД	норма	ЧБД	норма	ЧБД	норма
2-4 лет	27	0,18±0,04	0,3-1,8	8,9±0,4	3,5-13,0	0,38±0,01	0,4-1,8	50,9±0,6	<60
5-10 лет	16	1,1±0,02	0,6-2,2	11,3±0,2	6,0-6,0	0,41±0,04	0,4-1,5	47,0±0,4	<90
11-15 лет	9	2,02±0,04	0,7-2,3	13,4±0,1	7,0-14,0	0,79±0,03	0,4-1,5	62,5±0,8	<200

n – число обследованных детей.

Как видно из табл. 2 концентрации Ig E и Ig G находятся в пределах нормы. Содержание уровней Ig A и Ig M у большинства ЧБД достоверно снижено ($p < 0,05$).

По результатам иммунологического обследования было выявлено существенное улучшение показателей гуморального звена иммунитета в группе детей, получавших Гроприносин, а уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови в определенной степени отражает активность иммунокомпетентных клеток организма. В большинстве случаев повышались уровни всех основных классов иммуноглобулинов (табл. 3). Но в большей степени отмечалось достоверное повышение концентрации IgM в сыворотке крови испытуемых детей ($p < 0,05$): с $0,53 \pm 0,1$ г/л до



0,99±0,12 г/л. В то время как в группе сравнения показатели уровней гуморального звена иммунитета были в норме у 1/3 наблюдавшихся детей.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей с применением Гропринозина у ЧБД

Показатели		ЧБД, получавшие гроприназин, n=25		
		До курса	После курса	Через 6 месяцев
Сывороточные Ig, г/л	Ig M	0,53±0,1	0,99±0,12*	0,86±0,12*
	Ig G	11,2±1,5	12,9±0,9	11,8±1,1
	Ig A	1,1±0,1	1,31±0,2*	0,9±0,08*

* – p<0,05;

n – число обследованных детей.

Нами было отмечено сокращение длительности течения как неосложненных, так и осложненных форм ОРЗ при использовании препарата – в среднем с 7,8±0,35 в группе сравнения до 6,7±0,31 дней у детей основной группы. Подтверждением лечебной эффективности препарата Гроприносин было сравнительно легкое течение ОРЗ и снижение риска развития осложнений у ЧБД основной группы.

Установлено, что при проведении курса с применением Гропринозина в течение 7-10 дней количество детей, заболевших ОРЗ повторно за весь период наблюдения, оказалось в 1,8 раза меньше по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Проведение диспансерного наблюдения и выборочного иммунологического обследования показало, что иммунокорректирующий эффект Гропринозина сохраняется на протяжении 6 месяцев после завершения курса его применения. Это свидетельствует о целесообразности назначения данного препарата не только в период эпизода ОРЗ у ЧБД, но и с профилактической целью в период повышенной заболеваемости ОРЗ (в октябре – ноябре и феврале – марте).

Полученные результаты позволили сделать следующие **выводы**:

1. Низкая токсичность Гропринозина®, возможность его применения для лечения детей (начиная с 2-летнего возраста), отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать этот препарат для широкого использования в педиатрической практике с лечебной и профилактической целью.

2. Гроприносин можно с успехом использовать для профилактики гриппа и других ОРЗ в период подъема заболеваемости у ЧБД, так как применение данного препарата в комплексном лечении снижало частоту повторных эпизодов ОРЗ у часто болеющих детей практически в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

3. Использование инозина пранобекса (Гропринозина®) в составе комбинированной терапии позволило достоверно сократить не только продолжительность основных клинических симптомов, а значит, и среднюю продолжительность заболевания, но и частоту госпитализаций в отличие от группы сравнения. Кроме того, введение инозина пранобекса (Гроприносин®) в схему лечения приводило к более легкому течению заболевания за счет увеличения удельного веса легких и неосложненных форм ОРЗ.

Полученные результаты клинико-иммунологического исследования сравнительной эффективности и переносимости Гропринозина для лечения ОРЗ в группе ЧБД доказывают, что инозин пранобекс отвечает клиническим требованиям противовирусной и иммунокорректирующей терапии. Данный препарат уравнивает баланс клеточного и гуморального звена иммунитета и таким образом выстраивает противовирусную защиту организма у часто болеющих ОРЗ детей с нарушениями в иммунной системе. Препарат может назначаться в комплексной терапии в сочетании с антибиотиками, противовоспалительными и другими средствами.

Литература

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. В кн.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. – Пермь, 2006. – 86 с.
2. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К. Образовательная программа для педиатров и врачей общей практики «Реабилитация часто болеющих детей». – М., 2004. – 44 с.
3. Ершова И.Б., Коваленко И.А., Кунегина Е.Н. ОРЗ у детей. Дифференцированная терапия // Часописи / Архів часописів / 2006 / № 2; http://simmed.com.ua/journals.php?article_id=6
4. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Блохин Б.М. и др. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2007. – № 4. С. 25 – 29.



5. Лусс Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпрометированный пациент // Аллергол. и иммунол. в педиатрии. 2007. – № 2. – С. 6 – 11.
6. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Масихи К.Н. Гроприносин — высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе // Трудный пациент. — 2009. — № 8–9; www.t-patient.ru
7. Новиков А.И., Трофимова Е.О. // Ремедиум. — 2006. — 11 (ноябрь). — С. 34-36.
8. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 192 с.
9. Руденко А.А. Дифференциальная диагностика и лечение гриппа и острых респираторных заболеваний // Doctor. — 2006. — № 1 (31). — С. 11-14.
10. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005. — № 1. — С. 66 – 73.
11. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей / Пособие для врачей. Под ред. Л.С. Балевой, Н.А. Коровиной, В.К. Таточенко. М.: Агентство Медицинского маркетинга, 2006. — 56 с.
12. Чернышева О.Е., Кривуцев Б.И. Препараты комбинированного действия в лечении ОРВИ у детей / Журнал «Здоровье ребенка»-1 (16), 2009-Интернет-издание «Новости медицины и фармации».
13. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети // Consilium medicum. Приложение Педиатрия. 2006. — Том 8. — № 1. — С. 13 – 18.
14. Alsharifi M., Müllbacher A., Regner M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections // Immunol. Cell Biology. 2008. — Vol. 86. — № 3. — P. 239 – 245.

CLINICAL EXPERIENCE OF INOSINE PRANOBEX FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES AT CHILDREN BEING FREQUENTLY ILL

T.A. KRYUCHKOVA¹
T.A. ROMANOVA¹
S.V. TOLMACHOVA²
A.A. ILVINSKAYA²
Y.V. MASLOVA²
O.S. DEMKIV²

¹*Belgorod National
 Reserch University*

²*Children's Regional Hospital*

e-mail: haraba.tanya@mail.ru

The problem of prevention and treatment of acute respiratory diseases (ARD) at children being frequently ill with ARD remains actual in the present time. A child's immune system falls within the category children being frequently ill with ARD, characterized by the intensity of the processes of immune response, insufficiency of the reserve possibilities that is the result of a long antigenic effects on an organism. The article presents the characteristics of humoral immunity of children being frequently ill with ARD.

Effectiveness of inosine pranobex (Groprinosin) in the complex of medical and preventive measures at children being frequently ill with ARD.

Low toxicity of Groprinosin, and the possibility of their use in children from 2 years of age as well as the absence of side effects, allow us to recommend the drug with antiviral and immunostimulating activity, for the use in paediatric practice.

Key words: children, acute respiratory diseases, immunity, Groprinosin.

УДК 616.24:616.15

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ α₂-ГЛОБУЛИНОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ю.Р. АГАПОВА^{1,2}

А.В. ГУЛИН³

Ю.И. ЖУРАВЛЕВ⁴

*¹⁾ Липецкий государственный
технический университет*

*²⁾ ГУЗ Липецкая городская больница
№3 «Свободный сокол»*

*³⁾ Липецкий государственный
педагогический университет*

*⁴⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: yuly_a@mail.ru.

Исследовано содержание фракции α₂-глобулинов у пожилых пациентов с ХОБЛ и атопической бронхиальной астмой в фазе обострения. Отмечен высокий уровень α₂-глобулинов на ранних фазах ХОБЛ с тенденцией к его снижению по мере прогрессирования заболевания. При ХОБЛ III-IV стадий на фоне гипер-α₂-глобулинемии также наблюдалось достоверное повышение β-фракции и снижение γ-фракции глобулинов. При атопической БА такой зависимости не установлено.

С учетом того, что фракция α₂-глобулинов содержит высокомолекулярный протеазный ингибитор α₂-макроглобулин, обсуждается возможность использования результатов исследования уровня α₂-глобулинов для косвенной оценки антипротеазной активности сыворотки крови при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, α₂-глобулины, ингибиторы протеаз.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из серьезных медико-социальных проблем современного здравоохранения. Как причина смертности ХОБЛ занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет, при этом сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости и смертности. Очевидно, что дальнейшее комплексное изучение всех аспектов этого заболевания поможет найти выход из сложившейся пока неразрешимой ситуации [7, 13]. Бронхиальная астма (БА) – сходное с ХОБЛ по клиническим проявлениям заболевание, в клинике которого доминирует бронхообструктивный синдром на фоне персистирующего воспаления в бронхах. Ключевыми отличиями астмы считается аллергический, а не инфекционный характер воспаления и обратимый характер обструкции, что делает течение заболевания и прогноз более оптимистическими. Однако такая позиция оправдана лишь при условии достижения долгосрочного контроля над БА, при котором вероятность развития пневмофиброза и эмфиземы минимальна [8]. Между тем при ХОБЛ эти осложнения предсказуемы и необратимы.

Одним из ведущих звеньев патогенеза ХОБЛ является дисбаланс в системе «протеолиз–антипротеолиз». Ключевым ферментом-протеиназой, участвующим в прогрессировании фиброза, является эластаза (Э) нейтрофилов. Ее активность регулируется системой протеиназных ингибиторов, присутствующих в различных тканях организма и сыворотке крови. Наибольшее значение имеют α₁-протеиназный ингибитор (α₁-ПИ, α₁-антитрипсин) и α₂-макроглобулин (α₂-МГ). Снижение уровня ингибиторов ведет к неконтролируемой активации Э, разрушению эластических волокон легочной паренхимы, запуску каскада реакций образования коллагена. В конечном итоге это приводит к развитию пневмофиброза, редукции капиллярного русла в легких с сопутствующим нарушением микроциркуляции. Кроме того, Э способна подавлять воспалительный ответ на местном тканевом уровне [1, 2, 4, 5, 10].

Кроме Э в протеолитических процессах большую роль играют трипсиноподобные ферменты. Антипротеазная защита тесно связана с интенсивностью процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которым принадлежит существенная роль в патогенезе многих заболеваний респираторной системы. При хроническом бронхите, БА, нагноительных заболеваниях легких обнаружена тесная положительная корреляционная связь между повышением уровня ингибитора трипсина и содержанием в крови продуктов ПОЛ [9]

Активность эластазоподобных протеиназ в плазме крови больных ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени возрастает более, чем в 2 раза [4], а содержание α₂-МГ повышается в 1,9; 1,2 и 1,4 раза, соответственно [12]. Дефицит α₁-ПИ наблюдается также и при атопической БА, в патогенезе которой существенное значение имеет неспецифическая воспалительная реакция. Снижение активности α₁-ПИ в плазме крови при БА происходит на фоне повышения активно-



сти эластазоподобных протеиназ, а активность α_2 -МГ при этом существенно не изменяется. В связи с этим выделяют два варианта реагирования ингибиторов протеиназ плазмы крови и тканей: адаптивный, характерный для ХОБЛ и дефицитный – для БА. Таким образом, дальнейшее изучение особенностей антипротеазной активности сыворотки крови при ХОБЛ и БА представляется одной из актуальных задач пульмонологии. Очевидно, именно эти особенности лежат в основе прогрессирования легочного фиброза с необратимым нарушением респираторной функции при ХОБЛ и обратимости обструкции на ранних фазах развития БА.

С точки зрения изучения сывороточной протеолитической активности интерес представляют представители α -глобулинов, содержащие 95% всех антипротеаз. Так, фракция α_1 -глобулинов содержит α_1 -антитрипсин, а фракция α_2 -глобулинов – высокомолекулярный протеазный ингибитор 2-макроглобулин (α_2 -МГ), который составляет более половины от всех α_2 -глобулинов. Молекулярная масса α_2 -МГ равна 720 кДа, концентрация в плазме крови – 1,5-3 г/л. Он, одновременно с ингибированием активности протеиназ всех классов, также способен связывать инсулин. Продолжительность активности α_2 -МГ не велика и составляет около 5 мин. α_2 -МГ – универсальный «чистильщик» крови, комплексы « α_2 -макроглобулин-фермент» способны сорбировать на себе активную Э, иммунные пептиды, например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из кровотока. Эта фракция в значительно меньшей степени включает регуляторные белки, факторы свертывания крови, компоненты системы комплемента, транспортные белки.

В то же время фракция β -глобулинов содержит трансферрин (главный плазменный белок – переносчик железа), гемопексин (обеспечивающий связывание гемма/метгема и предотвращающий выведение его почками и потерю железа), компоненты комплемента, бета-липопротеины (принимающие участие в транспорте холестерина и фосфолипидов), а также – часть иммуноглобулинов. Во фракции γ -глобулинов содержатся в основном антитела – белки, синтезируемые в лимфоидной ткани и в клетках РЭС, а также некоторые компоненты системы комплемента [13, 15].

Имеются работы, посвященные изучению содержания отдельных сывороточных белков: α_2 – МГ, α_1 -антитрипсин, металлопротеиназы и др. [2, 3, 12]. Значительную их часть можно количественно определить современными иммуноферментными, иммунохемилюминесцентными и иммуно-турбидиметрическими методами. Однако при высокой степени информативности и доказательности таких исследований они, как правило, малодоступны для широкого практического использования из-за относительной дороговизны. Себестоимость одного количественного определения содержания апопротеинов, антитрипсина или иммуноглобулинов составляет от 2 до 8 долларов США. При этом более доступный электрофоретический метод позволяет оперативно оценить общую картину белкового спектра и получить значимую диагностическую информацию [6].

В современных условиях важно, чтобы диагностические лабораторные исследования были легко воспроизводимы в практической деятельности широкой сети медицинских организаций, экономически доступны и достаточно информативны. Этим требованиям соответствует электрофоретический тест на белковые фракции сыворотки крови, входящий в перечень обязательных исследований при ХОБЛ в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи.

Цель исследования. Провести оценку диагностической и прогностической значимости фракции α_2 -глобулинов у больных с обострением ХОБЛ и атопической бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 135 пациентов с ХОБЛ (муж. – 70 чел., жен. – 45 чел., средний возраст – 63,7±9,4 лет) и 45 пациентов с обострением бронхиальной астмы (муж. – 14 чел., жен. – 31 чел., средний возраст – 61,3±7,6 лет), госпитализированных в пульмонологический стационар в связи с обострением. Заболевания у всех пациентов находились в клинически развернутой фазе, средняя продолжительность болезни при ХОБЛ составляла 34,2±12,9 года (средняя частота обострений – 2,2±0,8 года), при БА – 17,8±3,3 года (средняя частота обострений – 1,4±0,6 года).

У половины пациентов с ХОБЛ (69 чел., 51,1%) определялась III стадия заболевания, у трети (42 чел., 31,1%) – II, на долю I и IV стадий пришлось по 8,9% (12 чел.) соответственно. У подавляющего большинства пациентов с БА (34 чел., 75,5%) страдание имело форму средней тяжести, у четверти (11 чел., 24,5%) – тяжелую. Пациенты с ХОБЛ курили чаще, чем пациенты с БА, индекс курения составил 34,8±12,9 и 23,9±7,3 пачек/лет соответственно. Пациенты были информированы об исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Критериями исключения пациентов в исследование были возраст старше 30 лет; диагноз ХОБЛ и БА в фазе обострения, установленный в соответствии с действующими в РФ критериями, стандартами и порядками оказания медицинской помощи [7, 8, 16]. Диагностика фазы

обострения ХОБЛ основывалась на критериях Anthonisen (усиление диспноэ, гиперпродукция и увеличение степени гнойности мокроты) [16]. Оценка диспноэ проводилась по русскоязычной версии шкалы диспноэ Borg [17]. Общая оценка тяжести заболевания проводилась с помощью шкалы АРАСНІ ІІ [14]. У пациентов с ХОБЛ на фоне обострения наблюдалась дыхательная недостаточность, выражавшаяся в виде одышки, степень которой в среднем по группе составила 6,8±1,8 баллов. Степень выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с БА была несколько меньшей – 5,1±1,2 баллов.

Критериями исключения стали другие острые и хронические заболевания легких, в том числе – онкологические; хронический алкоголизм, наркомания, токсикомания, психические заболевания, беременность, заболевания крови, хроническая сердечная, почечная и печеночная недостаточность, обострения хронических воспалительных заболеваний иной локализации, осложнения ИБС и гипертонической болезни в анамнезе, сахарный диабет.

Кровь для исследования белковых фракций забирали из локтевой вены утром натощак на второй день пребывания пациентов на койке. Белковые фракции сыворотки крови определяли методом электрофореза на ацетатцеллюлозе с последующим фотометрированием на устройстве для электрофореза сыворотки крови УЭР-01-«Астра» [11].

В качестве контроля использовались показатели сыворотки крови 25 студентов обоего пола Липецкого государственного технического университета, средний возраст которых составил 19,3±1,1 лет, не имеющих в анамнезе каких-либо хронических заболеваний и давших письменное согласие на участие в исследовании. Результаты исследования в группе пациентов с ХОБЛ и БА кроме сравнения с показателями в контрольной группе сопоставлялись с условными нормами (физиологическими показателями), принятыми в лаборатории ГУЗ Липецкая городская больница №3 «Свободный сокол».

Полученные материалы обрабатывались с помощью методов вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc. Определялись средние значения (M) и стандартные отклонения (±σ). Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при p≤0,05.

Результаты и обсуждение. Уровень общего белка, содержание альбуминов, α1-глобулинов, у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой от физиологических и контрольных величин достоверно не отличались (таблица).

Таблица

Содержание общего белка, белковых фракций и коэффициент отношения альбуминов к глобулинам у пациентов с обострением ХОБЛ и атопической бронхиальной астмы

Показатели	Контроль	Физиологические показатели	Группы больных				
			БА n=45	ХОБЛ I n=12	ХОБЛ II n=42	ХОБЛ III n=69	ХОБЛ IV n=12
Общий белок, г/л	79,3±8,1	66,0-87,0	77,4±7,3	71,3±7,9	73,5±6,8	69,8±6,2	72,6±8,3
Альбумины/глобулины	1,14±0,09	1,20-2,00	1,3±0,21	1,04±0,09**	1,07±0,17	1,08±0,23	1,21±0,27
Альбумины, %	58,2±4,3	46,9-61,4	56,5±6,1	51,0±4,3	51,7±4,8	51,9±5,3	54,7±5,2
α1-глобулины, %	3,9±0,5	2,2-4,2	3,8±0,6	3,7±0,4	4,0±0,8	4,3±0,5	4,5±0,9
α2-глобулины, %	9,6±1,4	7,9-10,9	10,4±1,1	13,7±2,0***	13,2±1,6***	11,9±1,9***	12,1±2,1***
β-глобулины, %	11,9±1,4	10,2-18,3	11,4±1,7	12,9±2,3	13,5±1,8	15,1±2,1**	15,0±1,9**
γ-глобулины %	21,4±2,0	17,6-25,4	17,9±2,8***	18,7±1,8***	17,6±1,2***	16,8±3,0***	13,7±3,9***

* – достоверные различия с контрольной группой (p<0,05);

** – достоверные различия с контрольной группой (p<0,01);

*** – достоверные различия с контрольной группой (p<0,001)

Между тем у пациентов с обострением ХОБЛ наблюдалось достоверное повышение содержания фракции α2-глобулинов, в то время когда у пациентов БА оно хотя и наблюдалось, но было не достоверным (рисунок).

Так, показатели фракции α2-глобулинов достоверно превышали контрольные величины на 42,7%, 37,5%, 24,0% и 26,1% при ХОБЛ I, II, III и IV стадии соответственно (p<0,001). Выявленная тенденция к снижению активности компонентов α2-фракции от высокой на ранних этапах заболевания к более низкой при ХОБЛ IV, заметно коррелировала с клинической выраженностью фиброзных изменений в легких. Можно полагать, что прогрессирование пневмо-



фиброза, ремоделирование бронхов и кровеносных сосудов по мере эволюции ХОБЛ связано со снижением антипротеазной активности α_2 -фракции глобулинов и активацией протеаз.

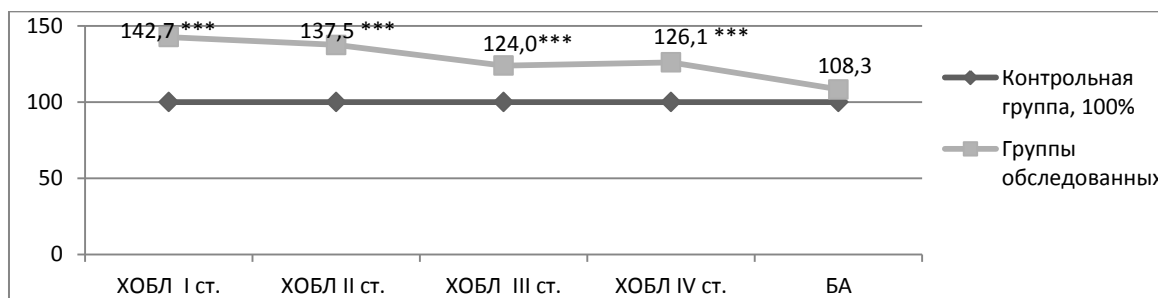


Рис. Распределение обследованных пациентов по нозологическим группам, стадиям ХОБЛ и степени изменения уровней фракции α_2 -глобулинов в сыворотке крови относительно контрольной группы, %

Кроме того, абсолютное увеличение содержания α_2 -глобулинов отразилось на коэффициенте соотношения альбуминов к глобулинам в сторону более (на 8%, $p < 0,001$) или менее достоверного его понижения при ХОБЛ I и II стадий соответственно. Обнаруженное увеличение уровня β -глобулинов на поздних стадиях ХОБЛ носило относительный характер и не выходило за пределы физиологических значений.

С учетом того, что большая доля фракции α_2 -глобулинов представлена антипротеазами, становится очевидной проекция конфликта в системе «протеазы-антипротеазы» на профиль сывороточных белковых фракций у пациентов с обострением ХОБЛ. Можно полагать, что ведущая роль в абнормальной активности антипротеаз принадлежит α_2 -МГ, что согласуется с данными Санжаровской М.С. с соавт. (2006) [12] о зависимости степени увеличения уровня α_2 -МГ от стадии ХОБЛ и отсутствии таковой при БА.

Резюмируя полученные результаты, можно полагать, что в период обострения ХОБЛ, особенно на ранних стадиях заболевания, степень напряженности антипротеазной активности в сыворотке крови адекватна избытку протеаз. Благодаря этому обеспечивается торможение процессов избыточного воспалительного ответа, а также – развития пневмофиброза и эмфиземы легких. По мере эволюции ХОБЛ развивается декомпенсация механизмов антипротеазной защиты с усилением активности протеазных ферментов, запускающих каскад реакций, связанных с развитием осложнений заболевания (легочного фиброза, эмфиземы, гипертензии в малом круге кровообращения и т.д.). При атопической БА низкий уровень α_2 -глобулинов можно рассматривать как признак того, что в условиях преимущественно атопического воспаления реакция антипротеазной системы регулируется другими механизмами. По-видимому, в условиях атопического воспаления истощение резервов антипротеазной системы развивается раньше, при ХОБЛ. При этом поздние стадии ХОБЛ и БА у пациентов пожилого возраста характеризуются во многом схожей степенью выраженности пневмофиброза, эмфиземы легких и дыхательной недостаточности ($6,8 \pm 1,8$ и $5,1 \pm 1,2$ баллов по шкале диспноэ Vogt, соответственно). Нельзя исключить и другие факторы, угнетающие активность антипротеазной защиты у пациентов с поздними стадиями ХОБЛ (курение, иммунопатии, дисбаланс в других ферментативных системах (перекисного окисления липидов) и др.).

Полученные результаты позволяют рассматривать изучение содержания фракции α_2 -глобулинов как несложный в исполнении способ косвенной оценки антипротеазной активности сыворотки крови у пациентов с обострением ХОБЛ и БА. Повышенные показатели фракции α_2 -глобулинов можно расценивать как проявление способности системы ингибиторов противостоять активности протеаз, что является прогностически положительным маркером достаточного ответа на традиционную терапию в фазе обострения. Нормальные или низкие цифры фракции α_2 -глобулинов чаще наблюдаются на более поздних стадиях заболевания, а слабый ответ на повреждающее действие протеаз свидетельствует об активизации механизмов прогрессирования заболевания.

Выявленные особенности в содержании фракции α_2 -глобулинов могут быть использованы, в комплексе с другими признаками, для дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА, стадии ХОБЛ, а также прогнозирования течения и развития осложнений этих заболеваний.

Дальнейшее изучение роли α_2 -глобулинов в антипротеазной защите позволит глубже изучить патогенез ХОБЛ и усовершенствовать подходы к ее лечению.

Литература

1. Аверьянов, А.В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – № 5. – 2006 – С. 74-79.
2. Аверьянов, А.В. Дефицит α1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103-109.
3. Баймаканова, Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении ХОБЛ [Текст] / Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 80-86.
4. Букреева, Е.Б. Активность эластазы и ее ингибиторов при разной этиологии обострения у больных хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Е.Б. Букреева, О.Е. Акбашева, Г.А. Суханова и др. // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – № 1. – С. 55-58.
5. Букреева, Е.Б. Этиология инфекционного процесса и особенности воспаления при хронической обструктивной болезни легких [Текст] : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.43. / Е.Б. Букреева, Сибирский медицинский университет.- Томск, 2004.- 50 с., С. 3.
6. Гильманов, А.Ж. Электрофорез сывороточных белков: современные возможности анализа [Текст] / А.Ж. Гильманов, Р.М. Саяхова [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://med.com.ua/articles/64/1138.html> (дата обращения 23.12.2013).
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) [Текст] / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., С. 17.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) [Текст] / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с., С. 20-24.
9. Журавлев, Ю.И. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями и раком легкого [Текст] : автореф дис. канд. мед. наук: 14.00.05 / Ю.И. Журавлев, Астрахан. гос. мед. акад. – Астрахань, 1995.- 27 с.
10. Кароли, Н.А. Системное воспаление у больных ХОБЛ [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Реброва // Материалы 16-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2006. – С. 222.
11. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камашников. – Мн.: Беларусь, 1982. – 366 с., С. 43-45.
12. Санжаровская, М.С. Протеазы и их ингибиторы в индуцированной мокроте при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска [Текст] / М.С. Санжаровская, Н.В. Варвянская, Н.С. Ямкина и др. // Сб. трудов ТОКБ, выпуск XIII. Томск : изд-во ТПУ, 2006. – С. 113-117.
13. Сергеева, Н.А. / Электрофорез в современном диагностическом процессе [Текст] / Н.А. Сергеева // Клин. лаб. диагн. – 1999. – № 2. – С. 25-32.
14. Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография [Текст] / Под. Ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества). – М.: Изд-во «Атмосфера», 2011. – 568 с., С.13-27.
15. Электрофорез в клинической лаборатории [Текст] / О. П. Шевченко, В. В. Долгов, Г. А. Олефиренко. – М. : Реафарм. 2 : Белки крови, ликвора, мочи. – 2008. – 158 с., 157-158.
16. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren et al. // Annals of Internal Medicine. – 1987. – № 106 (2). – P. 196-204.
17. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion [Text] / G.A. Borg Medicine and Science in Sports and Exercise. – 1982. – № 14. – P. 377-381.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE STUDY α₂-GLOBULIN DURING EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ATOPIC ASTHMA

Yu.R. AGAPOVA^{1,2}
A.V. GULIN³
Y.I. ZHURAVLEV⁴

¹⁾ *Lipetsk State Technical University*

²⁾ *Municipal Hospital № 3, Lipetsk*

³⁾ *Lipetsk State Pedagogical University*

⁴⁾ *Belgorod State Research University*

e-mail: yuly_a@mail.ru.

Content of α₂-globulin fraction was studied in elderly patients with COPD and atopic asthma exacerbation. High level of α₂-globulin was observed in the early stages of COPD with a downward trend as the disease progresses. In COPD III-IV stages in conjunction with hyper-α₂-globulinemia also observed a significant increase in β- fraction and reduced γ-globulin fraction. In patients with atopic asthma found no such relationship.

Since the α₂-globulin fraction comprises a high protease inhibitor α₂-macroglobulin, discussed the possibility of using the results of the study α₂-globulin level for indirect estimation of activity of serum anti-proteases in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, α₂-globulins, protease inhibitors.



УДК: 612.017.2:616-053.37-073.175

АДАПТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ИХ РАЗВИТИЕ В ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

А.Б. ХУРАСЕВА*Курский государственный
медицинский университет**e-mail: anna_mail@bk.ru*

В статье представлены данные о физическом и статокинетическом развитии в течение первого года жизни девочек, родившихся с большой и малой массой тела. Установлено, что у девочек, родившихся с большой массой тела, несмотря на высокие темпы увеличения массы тела и роста в постнатальном периоде, в течение первого года жизни, статокинетическое развитие отставало от сверстниц, имевших при рождении нормальную массу тела. У девочек, родившихся с малой массой тела, статокинетическое развитие отставало по многим показателям, по сравнению с девочками, родившимися с нормальной массой тела.

Ключевые слова: масса тела при рождении, синдром задержки внутриутробного развития плода, макросомия, новорожденные.

В последние годы активно обсуждается вопрос, о влиянии внутриутробного развития на последующую адаптацию детей и их дальнейшее развитие в постнатальном периоде. Нарушения, возникающие во время беременности в системе мать-плацента-плод, осложняют адаптацию ребёнка к внеутробной жизни и могут привести к тяжёлым неврологическим расстройствам, снижая качество последующей жизни [4].

Последствия перенесенного хронического страдания плода в антенатальном периоде приводят к нарушению адаптационных процессов, снижению сопротивляемости к действию неблагоприятных факторов внешней среды, отклонениям в физическом, соматическом и нервно-психическом развитии в последующем онтогенезе [5].

В последнее время наблюдается значительное увеличение частоты рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития плода (СЗРП) и макросомией [7, 9]. Они занимают важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, а также оказывают отрицательное влияние на последующее соматическое и психомоторное развитие детей, особенно 1-го года жизни [11, 12].

По данным Д.С. Додхоева с соавт. (2003) даже у тех новорожденных с СЗРП, кто имел оценку по шкале Апгар более 7 баллов, наблюдалась неврологическая симптоматика различной степени тяжести по типу гипервозбудимости или угнетения функции ЦНС [1].

А.Н. Стрижаков с соавт. (2004), при изучении отдаленных результатов психомоторного развития детей, родившихся с СЗРП, в возрасте 6 месяцев выявили синдром мышечной дистонии по гипертоническому типу у 53,3% из них [2].

Масштабное исследование зарубежных авторов установило, что крупные при рождении дети, с массой тела более 4500 г. относятся к группе риска перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [14].

Травматизм крупного плода в родах в 3-4 раза чаще, чем у плода с нормальной массой тела [8]. Высока степень риска такого осложнения, как дистоция плечиков [6, 13]. При ретроспективном анализе 330 родов крупным плодом, из которых 80,9% были извлечены через естественные родовые пути, перинатальные травмы диагностированы в 26%, дистоция плечиков в 4,9% [10].

Поскольку, становление статокинетических функций у детей в течение первого года жизни, является непосредственным отражением антенатального периода, целью работы явилось изучение особенностей адаптации и развития в первый год жизни девочек, родившихся с полярными значениями массы тела.

Материалы и методы исследования. Представленные результаты основаны на данных, полученных при проведении ретроспективного анализа состояния здоровья у 530 девочек-подростков в возрасте 13-18 лет. Все девочки родились в срок. Основным критерием отбора пациентов служила масса тела при рождении, причем ее крайние варианты – СЗРП и макросомия. Первую группу составили 170 девочек, родившихся с малой массой тела (2000-2800 г), вторую (контрольную) – 182 девочки, родившихся с массой тела 3200-3600 граммов и третью – 178 крупных при рождении девочек (4000-4800 г.)

Ретроспективно проведен анализ особенностей становления статокинетических функций и заболваемости по индивидуальным картам развития девочек из детской поликлиники. Сравнительный анализ абсолютных показателей проводился по возрастным подгруппам. Первая группа (СЗРП) и третья группа (макросомия) сравнивалась со второй контрольной группой.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2003, Statistica (v 6,0) SPSS for Windows (v.13,0) и компьютерной программы R×S(Rows×Columns). Достоверность различий дисперсии оценивали непараметрическим критерием Фишера. Статистическая проверка гипотез различий средних независимых выборок с одинаковыми и различными дисперсиями осуществлялась с использованием соответствующего двухвыборочного параметрического критерия Стьюдента (t). Вычисляли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m). В зависимости от формы распределения признаков для оценки значимости различий оценивали по критерию t- Стьюдента, Манна-Уитни и, в связанных группах, критерию Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По нашим данным девочки 1-ой группы к 1 году жизни имели колебания массы тела от 9,6 до 10,6 кг (в среднем $10,1 \pm 0,5$ кг), на 0,5 кг отставали от девочек 2-ой группы и на 1,5 кг от девочек 3-ей группы.

Средние показатели роста в 3-ей группе к году жизни на 4,2 см превышали параметры в 1-ой группе и на 2,0 см во 2-ой группе.

Становление статокинетических функций в течение первого года жизни в 1-ой группе существенно отставало от 2-ой группы. В возрасте одного месяца могли удерживать голову лежа на животе только $45,9 \pm 3,8\%$ девочек 1-ой группы, что было в 1,4 раза меньше ($p_{1-2} < 0,01$), чем во 2-ой группе. В два месяца число девочек, способных удерживать голову в положении лежа на животе, стало таким же, как во 2-ой группе.

В 1-ой группе $4,1 \pm 1,5\%$ ($p_{1-2} < 0,001$ и $p_{1-3} < 0,001$) детей начали удерживать голову лежа на животе позднее 3-х месяцев. Держать голову в вертикальном положении в три месяца могли – $71,2 \pm 3,5\%$ девочек, что достоверно не отличалось от показателей во 2-ой группе ($78,0 \pm 3,1\%$). Несколько лучше по данному признаку было развитие девочек 1-ой группы в сравнении с 3-ей группой, поскольку $55,1 \pm 3,7\%$ ($p_{1-3} < 0,01$) детей в этом возрасте могли держать голову в вертикальном положении.

В возрасте одного месяца могли удерживать голову лежа на животе $33,1 \pm 3,5\%$ девочек 3-ей группы, что в 1,9 раза меньше ($p_{2-3} < 0,001$), чем во 2-ой группе ($62,6 \pm 3,6\%$). В три месяца почти каждая четвертая девочка ($23,0 \pm 3,2\%$ против $7,7 \pm 2,0\%$; $p_{2-3} < 0,001$) отставала по этому признаку. Держать голову в вертикальном положении в три месяца могли $55,1 \pm 3,7\%$ девочек 3-ей группы, что в 1,4 раза меньше ($p_{2-3} < 0,001$), чем во 2-ой группе, а к пяти месяцам отставало в развитии по этому признаку в 3,7 раза больше девочек ($18,0 \pm 2,9\%$ против $4,9 \pm 1,6\%$, $p_{2-3} < 0,001$).

Сидеть в шесть месяцев могли $62,4 \pm 3,8\%$ девочек 1-ой группы, в то время как во 2-ой группе – $90,1 \pm 2,2\%$ ($p_{1-2} < 0,001$). Данная тенденция сохраняется и в семь месяцев ($31,8 \pm 3,6\%$ против $8,8 \pm 2,1\%$; $p_{1-2} < 0,001$), но к восьмому месяцу жизни девочки данной группы догоняют в развитии сверстниц 2-ой группы ($5,9 \pm 1,8\%$ против $1,1 \pm 0,8\%$; $p_{1-2} < 0,05$).

Девочки 1-ой группы имеют более благоприятное развитие по данному признаку, чем сверстницы 3-ей группы, так как доля детей, которые стали сидеть только в 8 месяцев, в 3 раза больше в 3-ей группе ($5,9 \pm 1,8\%$ против $18,0 \pm 2,9\%$; $p_{1-3} < 0,001$).

Сидеть в шесть месяцев могла каждая вторая девочка 3-ей группы – $55,1 \pm 3,7\%$ против $90,1 \pm 2,2\%$, что в 1,6 раза меньше, чем во 2-ой группе ($p_{2-3} < 0,001$), а к восьми месяцам отставало в развитии по данному признаку в 16 раз больше девочек ($18,0 \pm 2,9\%$ против $1,1 \pm 0,8\%$; $p_{2-3} < 0,001$).

Ползать в семимесячном возрасте могли $41,0 \pm 3,7\%$ девочек 3-ей группы, что в 1,8 раза ($p_{2-3} < 0,001$) меньше, чем во 2-ой группе, стоять в восьмимесячном возрасте – $41,6 \pm 3,7\%$, что в 1,8 раза ($p_{2-3} < 0,001$) меньше, ходить в девятимесячном возрасте – $5,1 \pm 1,6\%$, что в 5,6 раза ($p_{2-3} < 0,001$) меньше.

Ходить девочки 1-ой группы начинали позже, чем дети во 2-ой и 3-ей группах. Позже 11 месяцев стали ходить соответственно $38,8 \pm 3,7\%$ девочек 1-ой группы против $13,7 \pm 2,6\%$ во 2-ой группе ($p_{1-2} < 0,001$) и $15,2 \pm 2,7\%$ ($p_{1-3} < 0,001$) в 3-ей группе.

Прорезывание первых зубов у девочек 1-ой группы происходило достоверно позже, чем во 2-ой и 3-ей группах. В 1-ой группе в 6 месяцев первые зубы прорезались только у $20,6 \pm 3,1\%$, в то время как во 2-ой группе уже в $65,4 \pm 3,5\%$ ($p_{1-2} < 0,001$). В 1-ой группе было в 2,9 раза больше девочек, у которых первые зубы прорезались позже 8 месяцев ($11,2 \pm 2,4\%$ против $3,8 \pm 1,4\%$; $p_{1-2} < 0,01$).

К шести месяцам первые зубы прорезались у $34,8 \pm 3,6\%$ девочек 3-ей группы, что было в



1,9 раза меньше ($p_{2-3} < 0,001$), чем во 2-ой группе ($65,4 \pm 3,5\%$). В 3-ей группе ситуация по данному признаку была более благоприятная, чем в 1-ой группе – в 2,2 раза реже зубы прорезались позже 8 месяцев ($5,1 \pm 1,6\%$ против $11,2 \pm 2,4\%$; $p_{1-3} < 0,05$).

Говорить девочки 1-ой группы начинали раньше, чем сверстницы в 3-ей группе. В 11 месяцев стали говорить $38,8 \pm 3,7\%$ девочек 1-ой группы, в то время как в 3-ей группе только $25,8 \pm 3,3\%$ начали произносить первые слова, что было в 1,8 раза меньше ($p_{2-3} < 0,001$), чем во 2-й группе ($45,6 \pm 3,7\%$). В 2 года начали говорить $2,4 \pm 1,2\%$ девочек 1-ой группы, что было примерно одинаково со 2-ой группой ($2,7 \pm 1,2\%$). Поздно начали говорить $9,0 \pm 2,1\%$ девочек 3-ей группы, что было в 3,8 раза больше, чем в 1-ой группе ($p_{1-3} < 0,01$) и в 3,3 раза больше, чем во 2-й группе ($p_{2-3} > 0,01$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что девочки, родившиеся с большой массой тела, несмотря на высокие темпы увеличения массы тела и роста в постнатальном периоде, все критерии статокINETического развития в течение первого года жизни, отставали от девочек, имевших при рождении нормальную массу тела, и сочеталась у каждой четвертой с задержкой речевой функции.

У девочек, родившихся с малой массой тела, статокINETическое развитие отставало по многим показателям, по сравнению с девочками, родившимися с нормальной массой тела. Следует отметить, что у них ситуация по данным признакам была относительно благоприятней, чем у девочек, родившихся с большой массой тела.

Затрудненная постнатальная адаптация у детей, родившихся с полярными значениями массы тела, может способствовать значительной частоте соматической патологии и нарушению физического и полового развития в последующие годы жизни, что нашло подтверждение в наших исследованиях [3].

Девочки, родившиеся с полярными значениями массы тела (малой и большой) в первый год жизни претерпевают значительное напряжение адаптационных процессов, что требует пристального внимания неонатологов и педиатров.

Литература

1. Додхоев, Д.С. Активность мозгового изофермента креатиназы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития /Д.С. Додхоев, И.И. Евсюкова, Ж.Н. Тумасова, А.В. Арутюнян// Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LI. – № 4. – С. 28-32.
2. Стрижаков, А.Н. Нервно-психический статус детей первых лет жизни, рожденных с синдромом задержки развития плода от матерей с гестозом /А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Н.В. Афанасьева// Материалы 36-го ежегод. конгр. междунар. об-ва по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С.231-232.
3. Хурасева, А.Б. /А.Б. Хурасева// Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела. –Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 8 (32). – С. 106-110.
4. Шапкайц, В.А. Медико-социальные клинические и организационные проблемы формирования здоровья детей в пренатальном периоде жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Шапкайц. – СПб., 2001.
5. Barker, D.J. /D.J. Barker, T. Forsen, J.G. Eriksson, C. Osmond// Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: longitudinal study. – J. Hypertens. – 2002. – V. 20, № 10. – P. 1951-1956.
6. Bjorstad, A.R. Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome /A.R. Bjorstad, K. Irgens-Hansen// Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – V. 89, № 5 – P. 664-9.
7. Donma, M.M. Macrosomia, top of the iceberg: the charm of underlying factors. /M.M. Donma/ Pediatr. Int. – 2010.
8. Herbst, M.A. Treatment of suspected fetal macrosomia: a cost-effectiveness analysis / M.A. Herbst // Am J Obstet Gynecol. – 2005. – Vol.193. – P.1035-1039.
9. Lahmann, P.H. Trends in birth size and macrosomia in Queensland, Australia, from 1988 to 2005. /P.H. Lahmann, R.A. Wills, M. Coory/ Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2009. – V. 23, № 6. – P. 533-41.
10. Lim, J.H. Delivery of macrosomic babies: management and outcomes of 330 cases / J.H. Lim, B.C. Tan, A.E. Jammal, E.M. Symonds // J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 370-374.
11. Stettler, N. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European /Stettler N., Stallings V.A., Troxel A.B.// American subjects fed infant formula. – 2005. – V. 111, № 15. – P. 1897-1893.
12. Syddall, H.E. Birth weight, infant weight gain and cause-specific mortality: the Hertfordshire Cohort Study. /H.E. Syddall, A.A. Sayer, S.J. Simmonds et al. //Am. J. Epidemiol. – 2005. – V. 161, № 1. – P. 1074-1080.
13. Wojtasinska, M. Large fetus – a retrospective study / M. Wojtasinska, P. Belfrage, L. Gjessing // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2000. –Vol. 120. –P. 1848-1850.
14. Zhang, X. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. /X. Zhang, A. Decker, R.W. Platt, M.S. Kramer// Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 198, № 5. – P. 517-6



ADAPTATION OF NEWBORNS AND THEIR DEVELOPMENT IN THE FIRST YEAR OF LIFE DEPENDING ON BODY MASS AT THE BIRTH

A.B. KHURASEVA

*Kursk State
Medical Universit*

e-mail: anna_mail@bk.ru

In article the data about physical and statokinetic development within the first year of life of the girls, born with the big and small body mass. It is established that at the girls who were born the big body mass, despite of high rates of growth and body mass in postnatal period, within the first year of life, statokinetic development lagged behind the contemporaries who had at a birth normal body mass. Girls who were born with small body mass, statokinetic development lagged behind on many indicators, in comparison with the girls who were born with normal mass of a body.

Keywords: birth weight, intra-uterine growth restriction syndrome, macrosomia, newborns.



УДК 616.36-004-008.847.9-076-053.6:613.25

СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Л.К. ПАРХОМЕНКО
Л.А. СТРАШОК
Е.В. БУЗНИЦКАЯ

*Харьковская медицинская академия
последипломного образования,
Украина*

e-mail: parkhomenko.lk@mail.ru

В статье приведены данные о методах неинвазивной диагностики фиброзных изменений на фоне неалкогольной жировой болезни печени у подростков с ожирением. Установлено, что метод определения уровня коллагена IV типа, фибронектина, N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики фиброгенеза печени.

Ключевые слова: дети, подростки, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброгенез печени, ожирение, методы диагностики.

Введение. В современной гепатологии известно много факторов, влияние которых приводит к развитию хронических диффузных заболеваний печени [12, 15]. Это вирусы, алкоголь, лекарственные соединения, токсины, аутоиммунные реакции, генетически обусловленные метаболические нарушения и другие. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени в мире, которая объединяет спектр клинико-морфологических изменений, представленных стеатозом, стеатогепатитом, стеатофиброзом и циррозом печени [3, 4, 8, 10]. В основе патогенеза жировой болезни печени лежит феномен инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемия [13, 14]. НАЖБП встречается у большинства людей с ожирением, основным путем прогрессирования которой является процесс фиброгенеза, который сопровождается откладыванием компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (коллаген разных типов, ламинин, фибронектин и др.) в перисинусоидальных пространствах, что приводит к структурной и функциональной недостаточности органа. Реальную частоту распространенности заболевания установить сложно, в связи с недостаточным использованием неинвазивных скрининговых методов диагностики, благодаря которым можно обнаружить начальные формы заболевания [1, 11]. Согласно данным последних научных исследований, морфологические и биохимические маркеры фиброгенеза при НАЖБП выявляются уже на этапе стеатоза, хотя накопление жировых включений гепатоцитами может длительно продолжаться как фоновое состояние [9]. Это приводит к торможению процессов регенерации и замещению гепатоцитов избыточным количеством составляющих ЭЦМ, которые синтезируются звездчатыми клетками печени. Одним из компонентов ЭЦМ является фибронектин. Этот гликопротеин способствует фиксации клеток в межклеточном пространстве за счет взаимодействия с мембранными рецепторами, также связывается с проколлагеновыми фибриллами, усиливает процессы фагоцитоза, то есть является «молекулярным клеем» [7]. При прогрессировании процесса фиброгенеза изменяется как количественный, так и качественный состав ЭЦМ, в частности повышается уровень коллагена разных типов. Одним из первых при разнообразных повреждениях печени синтезируется коллаген IV типа, который является основным структурным элементом базальных мембран клеток. Уровень коллагена IV типа отображает текущие гепатоцеллюлярные повреждения на начальных этапах и процессы регенерации лобулярной структуры печени [6, 7]. В дальнейшем происходит аккумуляция в ЭЦМ фибриллярных типов коллагена, в частности I типа, который участвует в формировании мостовидного фиброза и, в конечном результате, способствует развитию цирроза. Диагностическими критериями фиброгенеза при этом выступают N-терминальные пропептиды коллагена I типа, а фибролизиса – C-терминальные телопептиды коллагена I типа [1, 6].

До настоящего времени наиболее информативным и объективным методом диагностики НАЖБП остается пункционная биопсия печени, которая позволяет провести оценку стадии, исключить другие причины поражения печени и прогнозировать последующий ход заболевания [2, 5, 6]. Но в силу существенных ограничений, а именно: получение малоинформативного материала, так называемые «ошибки попадания», риск осложнений, детский возраст, сложности в последующем динамическом наблюдении, возникают основания для разработки неинвазивных, более безопасных и чувствительных методов диагностики, преимущественно биохимических и молекулярных, которые высоко коррелируют с показателями биопсии печени и максимально доступны в клинической практике [2, 7, 16].



Цель. Изучить диагностическую значимость сывороточных биомаркеров фиброгенеза печени у подростков с ожирением.

Материалы и методы. На базе отделения эндокринологии ГУ „Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН” г. Харькова (Украина) было обследовано 226 больных с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте 8–18 лет: 129 юношей ((57,08±3,29)%), 97 девушек ((42,92±3,29)%). Контрольную группу составили 30 здоровых детей того же возраста. Для оценки функционального состояния печени у подростков с ожирением использовали комплекс клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования. Критерием инсулинорезистентности служила гомеостатическая модель НОМА–IR (Homeostasis model assessment).

Методом иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови биохимические маркеры интенсивности фиброгенеза печени, а именно, фибронектин, коллаген IV типа, N-терминальные пропептиды и C-терминальные телопептиды коллагена I типа. Фибронектин в плазме определяли с помощью набора реагентов Fibronectin ELISA Kit (ЗАО «Биохиммак», РФ); коллаген IV типа – Serum collagen IV EIA («Argutus Medical», Япония); N-терминальные пропептиды коллагена I типа – NT-proCNP («Biomedica», Австрия); C-терминальные телопептиды коллагена I типа – Serum CrossLaps Elisa («Immunodiagnostic Systems Ltd», Великая Британия). Референтные значения для коллагена IV типа – (99,0±2,3) мкг/л в сыворотке крови; фибронектина – (70,0±14,0) мкг/мл в плазме крови. Концентрация N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови колеблется в зависимости от возраста и пола (табл. 1). Наличие отмеченных маркеров в сыворотке и плазме крови обследованных лиц выше максимально допустимого уровня свидетельствовало о фиброгенезе печени.

Таблица 1

Референтные уровни N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови

Биомаркер	препубертатный период		ранний пубертатный период		собственно пубертатный период	
	Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
N-терминальные пропептиды, пмоль/л	4,52±0,324	5,87±0,334	6,1±0,274	4,98±0,268	4,9±0,352	3,75±0,147
C-терминальные телопептиды, нг/мл	1,883±0,374	2,029±0,361	2,281±0,474	2,266±0,368	1,069±0,552	0,821±0,447

Для оценки структурно-функционального состояния печени проводили ультразвуковое исследование по общепринятой методике на аппарате “SLE-101 PC” MEDELCOM.

Этические нормы на всех этапах обследования были соблюдены. Работа была проведена с учетом требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.), директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.), закона Украины «Про лікарські засоби» (1996 г., ст. 7, 8, 12), положений ICH GCP (2008 г.), GLP (2002 г.). Исследования не вызывали психологического дискомфорта у больных. Пациентам и их родителям была предоставлена информация о методах и объеме исследования, подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка информационного массива проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 17.0. Для оценки достоверности отличий использовался t-критерий Стьюдента (p), наличия взаимосвязей – корреляционный анализ. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении групп принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Наличие ИР по уровню индекса НОМА–IR было установлено у 113 ((50,0±3,33)%) больных ожирением.

Исследование показателей ЭЦМ печени и фиброгенеза (табл. 2) обнаружило достоверное повышение уровней коллагена IV типа и фибронектина у подростков с ожирением (p<0,05). Показатели фибронектина крови достоверно отличались по группам в зависимости от наличия ИР, что по-видимому свидетельствует о более тяжелом поражении печени у подростков с ИР (p<0,05).



Таблица 2

**Уровни коллагена IV типа и фибронектина у подростков с ожирением
в зависимости от наличия ИР (M±σ)**

Группы больных	n	Коллаген IV типа, мкг/л	Фибронектин, мкг/мл
ИР +	113	107,61±7,04*	115,86±7,20* **
ИР –	113	103,76±8,31*	93,00±6,31*
Группа контроля	30	85,91±2,38	78,36±2,12

Примечание: * достоверность отличий по сравнению с контролем; ** между группами с ИР и без ИР (p<0,05).

В качестве диагностических критериев двух физиологически разнонаправленных процессов – фиброгенеза и фибролизиса, определяли уровни N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа соответственно, с последующей оценкой преобладания одного из них. Результаты содержания N-терминальных пропептидов коллагена I типа сыворотки крови представлены в табл. 3, из которой видно, что уровень последних достоверно превышает референтные значения у всех подростков с ожирением, в отличие от детей контрольной группы (p<0,05).

Таблица 3

**Показатели N–терминальных пропептидов коллагена I типа у подростков с ожирением
в зависимости от наличия ИР (M±σ)**

Группы больных	N-терминальные пропептиды коллагена I типа, пмоль/л					
	препубертатный период (n=32)		ранний пубертатный период (n=92)		собственно пубертатный период (n=102)	
	Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
ИР + (n=113)	9,03±0,21* **	11,12±1,60* **	8,6±1,04*	7,42±0,76*	8,28±0,80* **	5,51±0,88* **
ИР – (n=113)	6,98±0,65*	5,9±0,77*	9,536±1,84*	6,903±0,61*	7,806±0,94*	4,536±0,52*
Группа контроля (n=30)	4,45±0,13	5,64±0,14	6,21±0,16	4,81±0,12	5,08±0,13	3,79±0,11

Примечание: * достоверность отличий по сравнению с контролем; ** между группами с ИР и без ИР (p<0,05).

Нужно отметить, что у подростков с ИР показатели N–терминальных пропептидов коллагена I типа были более повышены, чем в группе обследованных без ИР, что свидетельствует о более интенсивном процессе фиброгенеза печени на фоне ИР (p<0,05). В препубертатном периоде данный маркер фиброгенеза был достоверно более высок у девочек с ИР, в отличие от мальчиков (p<0,05), а в собственно пубертатном периоде – наоборот юноши с ИР имели более высокие значения N–терминальных пропептидов, чем девушки (p<0,05). В группе детей без ИР уровни биомаркера у юношей раннего пубертатного и собственно пубертатного возраста достоверно значимо превышали показатели среди девушек аналогичного возраста (p<0,05). То есть, можно утверждать о наличии начальных этапов фиброгенеза печени у подростков больных ожирением, более выраженные у обследованных с ИР.

Результаты исследования показателей фибролизиса (C–терминальных телопептидов коллагена I типа) представлены в табл. 4.

Как видно из полученных данных, уровни C-терминальных телопептидов коллагена I типа у подростков с ожирением были в пределах референтных норм и статистически значимо не отличались от таких в группе контроля (p>0,05). Исключением являются дети раннего пубертатного возраста как с ИР, так и без нее, у которых показатели маркера фибролизиса были достоверно ниже, чем у детей группы контроля (p<0,05). По-видимому, это связано с преобладанием процессов фиброгенеза над фибролизисом, что характерно для фиброза печени. Достоверной разницы между обследованными с ИР и без нее установлено не было (p>0,05), хотя тенденция к преобладанию уровней исследуемого маркера отмечалась у подростков с ИР.

Таблица 4

Показатели С-терминальных телопептидов коллагена I типа у подростков с ожирением в зависимости от наличия ИР (M±σ)

Группы больных	С-терминальные телопептиды коллагена I типа, нг/мл					
	препубертатный период (n=32)		ранний пубертатный период (n=92)		собственно пубертатный период (n=102)	
	Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
ИР + (n=113)	1,86±0,41	1,921±0,14	1,88±0,18*	1,673±0,18*	1,291±0,08	1,134±0,14
ИР – (n=113)	1,72±0,25	1,927±0,42	1,888±0,34*	1,281±0,10*	1,218±0,13	0,733±0,06
Группа контроля (n=30)	1,52±0,32	1,89±0,43	2,61±0,71	2,47±0,68	1,23±0,25	0,89±0,19

Примечание: * достоверность отличий по сравнению с контролем (p<0,05).

По результатам корреляционного анализа у подростков с ИР была установлена прямая взаимосвязь средней силы между уровнем N-терминальных пропептидов и С-терминальных телопептидов коллагена I типа (r=0,461; p<0,01). Таким образом, при преобладании процессов фиброгенеза автоматически активируется система фибролизиса для поддержания физиологического равновесия обмена соединительной ткани. У обследованных без ИР была также установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между содержанием пропептидов и телопептидов коллагена I типа (r=0,452; p<0,001); сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями коллагена IV типа и С-терминальных телопептидов (r=0,709; p<0,05) и средней силы с уровнем N-терминальных пропептидов коллагена I типа (r=0,467; p<0,05). Это свидетельствует о том, что у подростков с ожирением функциональная активность этих разнонаправленных систем находится в напряженном состоянии, что без адекватного терапевтического вмешательства может привести к развитию необратимых изменений в печени.

При ультразвуковом исследовании печени было установлено, что у (24,8±3,5)% детей с ожирением размеры печени были увеличены, у (13,0±2,7)% обследованных – резко увеличены, причем статистически значимо чаще у подростков с ИР ((31,8±5,0)% – увеличены, (17,6±4,1)% – резко увеличены), в отличие от детей без ИР ((16,2±4,4)% – увеличены, (7,4±3,1)% – резко увеличены), (p<0,05). Снижение эхогенности печени было установлено у (13,2±4,1)% лиц без ИР, а у подростков с ИР в (24,7±4,6)% случаев отмечалось снижение и в (9,4±3,1)% – повышение эхогенности, что свидетельствует о неблагоприятной динамике развития стеатогепатоза (p<0,05). При проведении корреляционного анализа у обследованных с ИР отмечалась обратная корреляционная взаимосвязь средней силы между увеличением размеров печени и содержанием тело- и пропептидов коллагена I типа (r=-0,406; p<0,05 и r=-0,316; p<0,05, соответственно).

Выводы. Полученные результаты исследования показателей фиброгенеза печени в сыворотке крови у подростков с ожирением свидетельствуют о достоверном повышении уровней коллагена IV типа и фибронектина, в отличие от детей контрольной группы (p<0,05). Показатели фибронектина крови достоверно отличались по группам в зависимости от наличия ИР, что связано с более тяжелым поражением печени у детей с ИР (p<0,05).

Установленные изменения уровней N-терминальных пропептидов и С-терминальных телопептидов коллагена I типа свидетельствуют о преобладании процессов фиброгенеза над процессами фибролизиса у подростков с ожирением, что в последующем может привести к формированию фиброза печени.

По данным УЗИ у подростков с ожирением имели место четкие признаки стеатогепатоза (увеличение размеров печени, снижение эхогенности), более выраженные у лиц с ИР (p<0,05), которые коррелировали с уровнем тело – и пропептидов коллагена I типа.

Таким образом, неинвазивные методы диагностики с использованием сывороточных биомаркеров фиброза печени (коллагена IV типа, фибронектина, N-терминальных пропептидов и С-терминальных телопептидов коллагена I типа) подтвердили свою диагностическую ценность в установлении наличия процессов фиброгенеза печени на ранних стадиях формирования у подростков с ожирением.

В перспективе, это позволит объективно отбирать больных для проведения биопсии печени, динамического наблюдения за пациентом с контролем биохимических показателей фиброза печени и разработки антифиброзной терапии.



Литература

1. Араблинский, А.В. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите [Текст] / А.В. Араблинский, М.Х. Чеченов // Медицинская визуализация. – 2008. – № 1. – С. 46-51.
2. Бабак, О.Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы [Текст] / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3 (65). – С. 71-80.
3. Белоусов, Ю.В. Жировой гепатоз у детей: дефиниция и диагноз [Текст] / Ю.В. Белоусов, Е.Н. Бабджанян // Современная педиатрия. – 2010. – № 5 (33). – С. 107-109.
4. Вовк, Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта: место в сосудистом континууме [Текст] / Е.И. Вовк // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 78-81.
5. Мехтиев, С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение [Текст] / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 19-22.
6. Пархоменко, Л.К. Вопросы диагностики неалкогольной жировой болезни печени в подростковом возрасте [Текст] / Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, Е.В. Бузницкая // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7 (34). – С. 107-112.
7. Пирогова, И.Ю. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы [Текст] / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 10-15.
8. Урсова, Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра [Текст] / Н.И. Урсова // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 37-40.
9. Хухлина, О.С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / О.С. Хухлина // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 34-40.
10. Чернявский, В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины [Текст] / В.В. Чернявский // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4 (354). – С. 64-67.
11. Чорбинская, С.А. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / С.А. Чорбинская, Е.В. Борисенко, Н.А. Кравцова // Врач. – 2009. – № 3. – С. 26-28.
12. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease [Text] / P. Angulo // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. P. 1221-1231.
13. Feldstein, A.E. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years [Text] / A.E. Feldstein, P. Charatcharoenwitthaya, S. Treeprasertsuk // Gut. – 2009. – 58. – 1538-1544.
14. Kistler, K.D. Symptoms and Quality of Life in Obese Children and Adolescents with Non-alcoholic Fatty Liver Disease [Text] / K.D. Kistler, J. Molleston, A. Unalp // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – 31 (3). – 396-406.
15. Kotronen, A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome [Text] / A. Kotronen, H. Yki-Jarvinen // Arterioscler. Thromb. Vas. Biol. – 2008. – Vol. 28 (1). – P. 27-38.
16. Sanai, F.M. Liver biopsy for histological assessment: the case against [Text] / F.M. Sanai, E.B. Keeffe // Saudi J. Gastroenterol. – 2010. Vol. 16 (2). – P. 124-132.

THE SERUM MARKERS OF LIVER FIBROGENESIS IN ADOLESCENTS WITH OBESITY

L.K. PARKHOMENKO
L.A. STRASHOK
E.V. BUZNYTSKA

*Kharkiv National Academy
of Postgraduate Education,
Ukraine*

e-mail: parkhomenko.lk@mail.ru

The article presents data about methods of non-invasive diagnostics of the fibrotic alterations of non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients with obesity. It has been established that determination of collagen type IV, fibronectin, N-terminal propeptides and C-terminal telopeptides of collagen type I had a high sensitivity as regards the diagnosis of liver fibrosis.

Key words: children, adolescents, non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, obesity, diagnostics methods.

УДК 616.12-009.72-085:576.311.347

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

О.В. РОМАЩЕНКО*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru*

При исследовании индивидуальной чувствительности митохондрий лейкоцитов 56 пациентов со стабильной стенокардией напряжения к введению триметазидина в тестах *in vitro* обнаружили два варианта реагирования – в виде активации (у 48% пациентов) либо угнетения функциональной активности митохондрий (у 52% больных). Чувствительность митохондрий к введению триметазидина оказалась зависимой от индивидуального состояния органов – мишеней, нейрогуморальной регуляции, степени тканевой гипоксии, исходной активности митохондрий и уровня энергообеспечения организма больных, что свидетельствует о необходимости персонализации назначения триметазидина в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Ключевые слова: митохондрии, триметазидин, стабильная стенокардия напряжения.

Актуальность настоящего исследования обусловлена широкой распространённостью, смертностью и высокой социальной значимостью ишемической болезни сердца, особенно в России по сравнению с западноевропейскими странами [1, 2]. Принятые стандарты лечения стенокардии напряжения препаратами из групп антиагрегантов, антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов, антагонистов кальция имеют высокий уровень доказательности, однако не обеспечивают в полной мере эффективности лечения [3, 4].

Попыткой существенно повысить эффективность комплексного лечения ишемической болезни сердца является внедрение в клиническую практику метаболической фармакотерапии с целью обеспечения кардиоцитопротекции [5, 6, 7]. С 1998 года в стандарт лечения стенокардии напряжения вошел метаболически активный препарат – триметазидин, который может быть использован в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы им при плохой переносимости [3]. Триметазидин относится к классу рекомендаций II b, для которого показатели пользы и эффективности не совсем убедительны. За рубежом препараты, не доказавшие своего влияния на продолжительность жизни, «сомнительного» или «философского» типа действия не вызывают особого доверия, о чём свидетельствует низкая (не более 1%) частота назначения метаболических средств для лечения больных стенокардией в странах Европы, в отличие от нашей страны, где их используют достаточно широко [8]. На ограниченную эффективность данной группы препаратов указывают работы ряда авторов [9, 10, 11], в практической медицине к ним сложилось неоднозначное отношение – от восторженного принятия к абсолютному непринятию. Возможным решением указанной проблемы может стать персонализация назначения препаратов метаболического ряда в комплексном лечении пациентов с ИБС.

Целью настоящего исследования явилось определение индивидуальной чувствительности митохондрий пациентов со стабильной стенокардией напряжения к введению триметазидина.

Объект и методы исследования. Было проведено рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование 56 пациентов со стабильной стенокардией напряжения различных функциональных классов в возрасте от 37 лет до 81 года. У большинства больных стенокардия сочеталась с гипертонической болезнью (89,4%), нарушениями ритма (24,4%), постинфарктным кардиосклерозом (48,8%), хронической сердечной недостаточностью (94,4%), у некоторых – с сахарным диабетом II типа (23,1%), средний возраст больных составил 59,26±0,74 лет.

Проводили общие клинические методы исследования, инструментальные и лабораторные, для постановки диагноза и лечения стабильной стенокардии согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2008) [3]. Выполняли также специфические методы исследования нейрогуморального профиля пациентов путём определения концентрации кортизола, инсулина, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в сыворотке крови и уровня эндотелиальной синтазы окиси азота



(eNOS) в лизате эритроцитов больных методом иммуноферментного анализа на аппарате BioRad с помощью наборов реактивов фирмы «Биохиммак». Метаболический статус пациентов оценивали по концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ) в эритроцитах, о степени тканевой гипоксии судили на основании показателя 2,3 дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), уровень которого определяли в эритроцитах биохимическими методами [12]. Исследование индивидуального влияния триметазида на митохондрии человека выполняли по разработанной нами методике в тестах *in vitro* [13] с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии на аппарате Nikon Eclipse Ti по специализированной программе Nikon C1 [14].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом средних арифметических величин и их ошибок, проведением регрессионного анализа, оценкой достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента, изучением характера взаимосвязи между факторами графическим методом трехмерного плоттинга с помощью программ “Microsoft Excel 2007”, “SPSS for Windows 11.0” и “STATISTICA’99Edition” [15].

Результаты и их обсуждение. При исследовании индивидуальной чувствительности митохондрий лейкоцитов пациентов со стабильной стенокардией напряжения к введению триметазида обнаружили два варианта реагирования – в виде активации (у 27 [48%] пациентов) либо угнетения функциональной активности митохондрий (у 29 [52%] больных).

Проводили сравнительный анализ между группами пациентов с различными вариантами реагирования митохондрий на введение триметазида, получили ряд достоверных отличий (таблица).

Таблица

Влияние триметазида на митохондрии человека

Показатель	Активирует митохондрии, n=27	Угнетает митохондрии, n=29
Микроальбуминурия, г/л	0,015±0,006***	0,175±0,015***
АСТ, МЕ	23,38±1,42*	29,78±1,54*
Калий крови, ммоль/л	4,31±0,11*	4,73±0,14*
Суммарный вольтаж зубца R в стандартных отведениях, мм	21,09±1,84**	14,50±1,22**
Соотношение кортизол/инсулин сыворотки крови	0,27±0,07*	0,96±0,23*
Соотношение цАМФ/цГМФ сыворотки крови	2,25±2,25	12,89±5,21
Уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, пг/мл	1481,01±524,65	393,14±107,67
флюоресценция митохондрий, окраска пиреном, усл.ед.	267,99±24,61***	463,56±29,09***
АДФ эритроцитов, мкмоль/л	315,29±4,96*	300,55±4,06*
2,3ДФГ эритроцитов, мкмоль/мл	6,08±0,13**	6,64±0,13**

Примечание. Достоверность различий **p*<0,05; ** *p*<0,01; ****p*<0,001.

Обнаружили следующие условия активации митохондрий под влиянием триметазида: нормальная функция печени и почек, средний уровень калия в крови, нормальный вольтаж на ЭКГ, низкие значения соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, высокий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно низкая активность митохондрий, наличие признаков гипозергоза при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ) и небольшая степень тканевой гипоксии по значению 2,3 ДФГ эритроцитов. Введение триметазида влечёт за собой угнетение митохондрий при условии: нарушения функции печени и почек, тенденции к повышению уровня калия в крови, наличия признаков миокардиодистрофии на ЭКГ, высоких показателей соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, низкого уровня эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно высокой активности митохондрий с отсутствием признаков гипозергоза, выраженной тканевой гипоксии по значению 2,3 ДФГ эритроцитов.

Изменение активности митохондрий может иметь как положительное, так и отрицательное влияние на жизнеспособность клетки. Это положение объясняется следующим физиологическим явлением: нормальная активация митохондрий сопровождается активацией клеточного дыхания, а избыточная активация – генерацией перекиси водорода, т.к. если в митохондриях присутствуют субстраты окисления, кислород и АДФ, дыхание активируется; когда АДФ исчерпывается, дыхание замедляется, уровень восстановленности никотинамидаденинди-

нуклеотида увеличивается и происходит генерация перекиси водорода [16, 17]. Возможным механизмом разрушения клеток при переактивации митохондрий и избытке АТФ может быть угнетение АТФ – зависимых калиевых каналов мембран митохондрий, что влечёт за собой накопление ионов водорода, воды внутри органелл, вследствие чего они разбухают и подвергаются лизису лизосомами клетки [18, 19]. Разрушение митохондрий сопровождается острым дефицитом внутриклеточной энергии и последующей гибелью клетки по типу онкоза или апоптоза [20]. В ряду исследований показано, что ингибирование АТФ – зависимых калиевых каналов мембран митохондрий может приводить к клеточному апоптозу путём открытия Ca^{2+} -активируемой митохондриальной поры и, напротив, активация АТФ – зависимых калиевых каналов предотвращает апоптоз, играет существенную роль в защите миокарда от ишемических повреждений [18, 21, 22]. Возможность угнетения митохондрий под влиянием стимуляторов энергообмена обусловлена физиологическим явлением торможения ключевых ферментов цикла Кребса при возрастании соотношения АТФ/АДФ внутри клеток [23].

Доказательством правомочности изложенных выше пояснений обнаруженных нами явлений, на наш взгляд, является характер взаимосвязей между показателями активности митохондрий, тканевой гипоксии и интенсивности клеточного дыхания (рисунок).

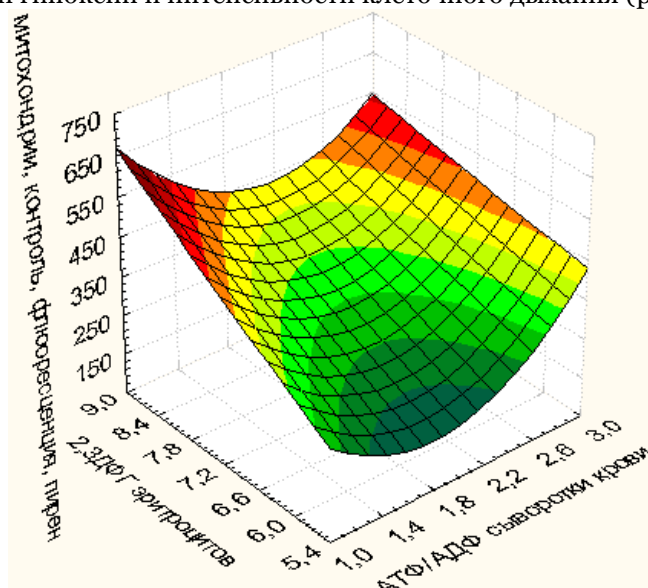


Рис. Взаимосвязь между интенсивностью флюоресценции митохондрий (окраска – пирен, отн. ед.), уровнем 2,3ДФГ эритроцитов (мкмоль/л) и соотношением концентраций АТФ/АДФ сыворотки крови пациентов с ИБС

На рисунке 1 видно, что у митохондрий есть два пика максимальной активности (а не один): первый ассоциируется с высоким соотношением АТФ/АДФ сыворотки крови и с низким уровнем 2,3 ДФГ в эритроцитах, т.е. с высоким уровнем энергообеспечения клетки и низкой степенью тканевой гипоксии, а второй пик активности митохондрий связан с низким соотношением АТФ/АДФ сыворотки крови и с высоким уровнем 2,3 ДФГ в эритроцитах, т.е. с состоянием гипоэргоза и тканевой гипоксии. Характер взаимосвязей нелинейный, в двухмерной плоскости описывается полиномиальным графиком регрессионной кривой: между флюоресценцией митохондрий и 2,3ДФГ уравнение регрессии имеет следующий вид $y = -1E-14x^6 + 3E-11x^5 - 3E-08x^4 + 1E-05x^3 - 0,0035x^2 + 0,4379x - 14,751$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,2602$; между 2,3 ДФГ и соотношением АТФ/АДФ сыворотки крови $- y = -2,8955x^6 + 125,44x^5 - 2255,7x^4 + 21547x^3 - 115297x^2 + 327657x - 386289$, $R^2 = 0,4046$; между флюоресценцией митохондрий и соотношением АТФ/АДФ сыворотки крови $- y = -2E-15x^6 + 4E-12x^5 - 4E-09x^4 + 2E-06x^3 - 0,0005x^2 + 0,0599x - 0,4661$, $R^2 = 0,1299$.

Обнаруженная нами способность триметазида оказывать различное влияние на активность митохондрий пациентов в зависимости от индивидуального состояния их органов-мишеней, нейрогуморальной регуляции, степени тканевой гипоксии, исходной активности митохондрий и уровня энергообеспечения, на наш взгляд, объясняет возможность неоднозначной эффективности данного метаболического корректора и свидетельствует о необходимости персонализации назначения триметазида в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения.



Выводы:

1. Триметазидин в тестах *in vitro* показал способность как активировать, так и угнетать митохондрии пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

2. Условиями активации митохондрий под влиянием триметазида явились: нормальная функция печени и почек, средний уровень калия в крови, нормальный вольтаж на ЭКГ, низкие значения соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, высокий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно низкая активность митохондрий, наличие признаков гипоэргоза при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ) и небольшая степень тканевой гипоксии по значению 2,3 ДФГ эритроцитов.

3. Условиями угнетения митохондрий под действием триметазида явились: нарушения функции печени и почек, тенденция к повышению уровня калия в крови, наличие признаков миокардиодистрофии на ЭКГ, высокие показатели соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, низкий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно высокая активность митохондрий с отсутствием признаков гипоэргоза, выраженная тканевая гипоксия по значению 2,3 ДФГ эритроцитов.

4. Обнаруженная способность триметазида оказывать различное влияние на активность митохондрий пациентов в зависимости от индивидуального состояния их органов-мишеней, нейрогуморальной регуляции, степени тканевой гипоксии, исходной активности митохондрий и уровня энергообеспечения свидетельствует о необходимости персонализации назначения триметазида в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Работа выполнена при поддержке гранта НИУ «БелГУ»: Проект № 419112011 от 17 января 2012 года «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

Литература

1. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) // *Medicine Review*. – 2009. – №1(6). – С.6-12.
2. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Сверхсмертность населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения по сравнению с развитыми странами // *Проблемы прогнозирования*. – 2006. – №5(12). – С.138-151.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – Приложение 4. – Т.7, №8. – 40с.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol.27. – P.1334-1381.
5. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – №4. – С.85-92.
6. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. – Москва. – 2009. – 13с.
7. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: (учеб. пособие). – М.: Grindex, 2003. – 24с.
8. Мазур Н.А. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении // *Клиническая медицина*. – 2007. – №8. – С.19-25.
9. Тюриков П.Ю. Влияние милдроната и предуктала в сочетании с комплексной антиангинальной терапией на уровень продуктов перекисного окисления липидов, состояние эндотелиальной дисфункции и физическую толерантность больных ИБС. Автореф. дис канд.мед.н. 14.00.06 – кардиология / ГОУ ВПО «Курский Орден трудового красного знамени государственный медицинский университет, Курск, 2005. – 22с.
10. Казярян Н.Б. Влияние миокардиального цитопротектора триметазида на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. Автореф. дис... канд.мед.н. 14.00.06 – кардиология / Ростов-на-Дону, 2004. – 20с.
11. Хобот В.В. Длительное применение триметазида у больных в постинфарктном периоде. Автореф. дис... канд.мед.н. 14.00.06 – кардиология / Москва, 2005. – 25с.
12. Мранова И.С. Определение 2,3ДФГ и АТФ в эритроцитах // *Лабораторное дело*. – 1975. – №7. – С.652-654.
13. Ромащенко О.В. Способ определения индивидуальной реактивности митохондрий человека под действием препаратов метаболического ряда в пробах *in vitro*. Свидетельство о ноу-хау № 125 от 12.09.2013.
14. *Methods in cell biology*. Vol .70. Cell biological applications of confocal microscopy. 2-nd ed. Ed. V.Matsumoto. Acad.Press. – 2002. – 507 p.

15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / А.Петри, К.Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 168с.
16. Boveris A., Oshino N., Chance B. The cellular production of hydrogen peroxide // *Biochem J.* – 1972. – Vol.128. – P.617-630.
17. Кареева А.В. Генерация перекиси водорода митохондриями: ферменты и их активности. Дипломная работа. – Москва, 2010. – 56с.
18. Качаева Е.В. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал и его роль в адаптации организма к гипоксии. Автореф. дис. канд. биол. наук. /03.00.04- биохимия/ Пушчинский государственный университет. – Пушкино, 2007. – 20с.
19. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. II. Роль канала в защите сердца от ишемии /Г.Д. Миронова, Е.В. Качаева, И.Б. Крылова и др.// Вестник Российской АМН. – 2007. – №2. – С.44-50.
20. Скулачев В.П. Явление запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросов. образоват. журн. – 2001. – Т.7, №6. – С.4-10.
21. Takashi E., Wang Y., Ashraf M. Activation of mitochondrial KATP channel elicits late preconditioning against myocardial infarction via protein kinase C signaling pathway // *Circ. Res.* – 1999. – Vol.85. – P.1146-1153.
22. Akao M., O'Rourke B., Kusuoka H. et al. Differential actions of cardioprotective agents on the mitochondrial death pathway // *Circ. Res.* – 2003. – Vol.92. – P.195-202.
23. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия: Учебное руководство. – М.: Мед. лит., 2010. – 624с.

INFLUENCE OF TRIMETAZIDINE ON MITOCHONDRIAL ACTIVITY OF PATIENTS WITH THE STABLE ANGINA PECTORIS

O.V. ROMASHENKO

*Belgorod National
Research University*

e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

At the research of individual sensitivity of leukocytes' mitochondria of 56 patients with a stable angina pectoris to introduction of trimetazidine in tests in vitro have found out two variants of reaction – in the form of activation (in 48 % of patients) or oppressions of mitochondria functional activity (at 52 % of patients). Sensitivity of mitochondria to introduction of trimetazidine has appeared dependent on an individual condition of bodies-targets, neurohumoral regulation, tissue hypoxia degree, initial mitochondrial activity and level of power supply of an organism of patients that testifies to necessity of personification of trimetazidine appointment in complex treatment of patients with a stable angina pectoris.

Key words: mitochondria, trimetazidine, a stable angina pectoris.



УДК 616-001-089-035-036.1

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЙ

Н.И. БЕРЕЗКА
В.А.ЛИТОВЧЕНКО
Е.В. ГАРЯЧИЙ
Д.В. ЛАПШИН
Ю.В. МОРОЗОВА

*Харьковский национальный
 медицинский университет,
 Украина*

e-mail: dmytrolapshin@gmail.com

Авторами статьи представлены результаты сравнительного анализа шкал оценки тяжести повреждений (AIS, ISS, ВПХ-П(МТ)) и состояния пострадавших (APACHE I, APACHE II, ВПХ-СП). В сочетании с ретроспективным анализом историй болезней больных с политравмой это позволило доказать оптимальность использования шкалы ISS в сочетании со шкалой ВПХ-СП, дополненной показателем возраста, и предложить соответствующую хирургическую тактику лечения пациентов.

Ключевые слова: политравма, хирургическая тактика, шкалы оценки тяжести повреждений и состояния пострадавших.

В начале XXI в. травма, как причина смерти, занимает четвертое место среди всех возрастных категорий, а для лиц моложе 50 лет она является самой распространенной (летальность 50-80%). Среди повреждений около 20% составляют множественные и сочетанные травмы, в общей структуре которых удельный вес переломов костей конечностей достигает 90% [4].

Разнообразие повреждений и их комбинаций при сочетанной травме, а также разный уровень тяжести состояния пострадавших при отсутствии единой системы оценки тяжести травмы не только не позволяют использовать стандартные подходы к оказанию медицинской помощи, но и проводить сравнительную оценку методов лечения и прогнозирования развития осложнений, продолжительности нетрудоспособности и анализа летальности. Несмотря на то, что в мире существует более 50 шкал оценки тяжести повреждений, выбор наиболее информативных и простых представляется весьма сложным, т.к. большая часть из них в силу разных причин не нашла широкого применения в практике. Отсутствие единого взгляда на оценку степени тяжести повреждений и состояния пострадавших усложняет как выбор оптимальной хирургической тактики, так и интерпретацию данных и сравнительный анализ результатов лечения.

Цель исследования: определить хирургическую тактику и объем оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате у пострадавших с множественными и сочетанными травмами на основе оптимизации шкал оценки тяжести состояния и повреждений.

Материалы и методы: результаты нашего исследования базируются на анализе литературных данных, а также изучении результатов лечения 98 больных с сочетанной травмой, которые находились на лечении в отделении политравмы «Харьковской областной клинической больницы – центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» в 2009-2012 гг. Демографические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол		Возраст			
Мужской	Женский	до 40 лет	41-60 лет	61-70 лет	более 70 лет
64	34	54	27	12	5

У пострадавших наблюдались следующие сочетания повреждений (табл. 2):

Таблица 2

Распределение больных по сочетанию повреждений

Сочетание повреждений	Скелетная + ЧМТ	Скелетная + абдоминальная	Скелетная + торакальная	Скелетная + абдоминальная + торакальная	Скелетная + ЧМТ+ абдоминальная + торакальная
Количество больных	24	21	29	18	6

Результаты и их обсуждение. Необходимость стандартизированной системы классификации «типа повреждения и степени его тяжести» была доказана к 50-м годам XX ст., когда нача-

лась активная разработка шкальных систем для определения тяжести травмы. Известная сокращенная шкала повреждений – AIS («Abbreviated Injury Scale») была разработана в 1971 г. За время своего использования она несколько раз пересматривалась и дополнялась, последний раз в 1990 г. Сегодня в сокращенную шкалу повреждений AIS входит 2000 видов травмы, каждый из которых оценивается по 6-бальной шкале: от 1 – легкие до 6 – смертельные повреждения. Однако шкала AIS предназначена для оценки лишь изолированных травм, множественные и сочетанные травмы адекватно характеризоваться с помощью данной шкалы не могут.

Установив относительную непригодность шкалы AIS для прогнозирования результатов при повреждениях нескольких областей тела, S.P. Baker вместе с соавторами в 1974 г. предложил шкалу тяжести повреждений ISS («The Injury Severity Score»). Несмотря на то, что шкала ISS не учитывает множественных повреждений одной и той же области тела и возраст пострадавшего, она стала важным шагом на пути решения проблемы оптимизации оценки тяжести повреждения у пострадавших с сочетанной травмой. Это обусловлено тем, что данная шкала демонстрирует достаточно высокий показатель достоверности прогноза исхода травмы, являясь при этом простой в применении, не требующей специальных навыков от медицинского персонала и особого оборудования в медицинских учреждениях.

Результатом исследований проблем шкалирования, проведенных специалистами Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Россия), стала оригинальная методика оценки тяжести травм по двум объективным критериям: тяжесть повреждений и тяжесть состояния пострадавших. Для объективной оценки тяжести повреждений ими была разработана шкала ВПХ-П(МТ) (военно-полевая хирургия – повреждение(механическая травма)), а тяжести состояния – две шкалы: ВПХ-СП (военно-полевая хирургия – состояние при поступлении), которая позволяет оценивать состояние пострадавших при поступлении в лечебное учреждение, и ВПХ-СГ (военно-полевая хирургия – состояние при госпитализации), с помощью которой оценивается их общее состояние в процессе лечения [2].

Шкала тяжести повреждений ВПХ-П (МТ) содержит 74 наименования самых распространенных повреждений, адаптированных к общепринятым диагнозам повреждений и ранжированных в интервале от 0,05 до 19 баллов (в соответствии с возрастанием тяжести травмы).

Шкала ВПХ-СП была предложена для оценки тяжести состояния пострадавших, которые находятся на этапе медицинской эвакуации. Шкала включает в себя 12 показателей (цвет кожных покровов, характер внешнего дыхания, аускультативные изменения в легких, речевой контакт, реакция на боль, зрачковый или роговичный рефлекс, величина зрачков, характер пульса, систолическое АД, ориентировочная величина кровопотери, шумы кишечной перистальтики), градуированных универсальным способом в интервале от 1 до 9. Эти симптомы, вместе с высокой информативностью, отличаются простотой, одинаковой трактовкой и доступностью определения в любых медицинских учреждениях. При оценке тяжести состояния исследуются перечисленные выше симптомы, определяется значение каждого из них в баллах, после чего баллы суммируются. Полученный индекс является количественной характеристикой состояния пострадавшего на момент обследования.

В соответствии с разработанными шкалами создана классификация тяжести сочетанной травмы, включающая количественные границы для традиционной характеристики тяжести повреждений и состояния:

- легкие повреждения – 0,05-0,4 балла по шкале ВПХ-П (МТ), состояние оценивается как удовлетворительное при оценке по шкале ВПХ-СП до 12 баллов, летальность практически отсутствует;
- повреждения средней тяжести – 0,5-0,9 баллов по шкале ВПХ-П (МТ), состояние средней тяжести при 13-20 баллах по шкале ВПХ-СП, летальность до 3,5%;
- тяжелые повреждения – 1-12 баллов по шкале ВПХ-П (МТ), состояние тяжелое при 21-31 баллах по шкале ВПХ-СП, летальность до 38%;
- крайне тяжелые повреждения – более 12 баллов по шкале ВПХ-П (МТ), состояние крайне тяжелое при оценке по шкале ВПХ-СП 32-45 баллов, летальность достигает 84%;
- критическое состояние – при оценке по шкале ВПХ-СП более 45 баллов, при которой летальность достигает 99-100%.

Основой для разработки шкалы оценки острых физиологических нарушений и хронических заболеваний – АРАСНЕ (Acute physiology & chronic health evaluation) была гипотеза о том, что степень тяжести острого заболевания может быть измерена в количественных показателях в соответствии со степенью отклонения от нормы в наборе физиологических переменных.

В связи с тем, что одной из основных функций интенсивной помощи является определение и лечение угрожающих жизни острых физиологических нарушений, была создана шкала АРАСНЕ-I, опирающаяся на объективные данные измерения физиологических показателей,



т.е. при разработке данной шкалы оценки тяжести состояния больных ставилось задание создания универсальной системы.

Однако широкому применению в клинической практике шкалы APACHE-I препятствовала её громоздкость. Поэтому усилия разработчиков были направлены на то, чтобы упростить и представить клинически состоятельную и вместе с тем статистически точную и надежную систему классификации тяжести состояния больных. В результате проведенной работы была представлена шкала APACHE-II, в которую вошли 12 основных измерений параметров: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), ректальная температура, парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2), артериальный рН, гематокрит, уровень натрия и калия сыворотки, содержание креатинина сыворотки, количество лейкоцитов, балл по шкале комы Глазго.

При разработке шкалы APACHE-II авторы, прежде всего, стремились классифицировать группы больных в соответствии со степенью тяжести заболевания, что позволило бы улучшить ведение пациентов в критических состояниях, а также проводить клинические испытания при исследовании эффективности лечения. Но практическое применение шкалы APACHE-II выявило еще одно её достоинство, связанное с тем, что балл шкалы позволяет также прогнозировать общие сроки госпитализации, больничные затраты и стоимость лечения больных в отделениях реанимации. Этот прогноз относится как к общеклиническому материалу отделений интенсивной терапии, так и к отдельным заболеваниям, в т.ч. и политравме.

Изучив теоретические аспекты указанных шкал, а также применив их для определения стратегии и тактики лечения пострадавших с политравмой, мы пришли к выводу, что оптимальной для определения хирургической тактики является шкала ISS, которая обеспечивает наиболее адекватную оценку тяжести полученной травмы на момент госпитализации пострадавшего в стационар, помогает провести медицинскую сортировку, определить оптимальную хирургическую тактику лечения, даёт возможность прогнозировать течение травматической болезни. Это подтверждается следующими данными. Произведенный с помощью методов математической статистики анализ вероятности выживания/летальности у 98 больных (использовались шкалы ISS, ВПХ-П(МТ), APACHE-II, ВПХ-СП) и сравнение их с реальными результатами показал, что в группе выживших пациентов прогноз по шкале ISS совпал в 99,1% случаев, по шкале APACHE-II – 97,7%, по шкале ВПХ-П(МТ) совпал в 90% случаев, по шкале ВПХ-СП – в 88% случаев. В группе умерших пациентов прогноз по шкале ISS совпал в 100%, по шкале APACHE-II – 95,2% совпадений, по ВПХ-П (МТ) и ВПХ-СП – 100% совпадений.

Использование шкалы ISS позволило нам первоначально предложить следующую лечебную тактику у пострадавших с множественными и сочетанными травмами:

- у пострадавших с баллом тяжести меньше 25 реализуется концепция «Early Total Care» (немедленное хирургическое лечение всех повреждений в полном объеме);
- у пострадавших с нестабильным состоянием при баллах тяжести от 25 до 40 оптимальным является использование концепции «хирургической реанимации» (все хирургические проблемы лечения пострадавшего с политравмой, в т.ч. остеосинтез длинных костей конечностей и таза, должны быть решены в процессе реанимации и интенсивной терапии) [2].
- в случаях политравмы с тяжестью больше 40 баллов необходимо придерживаться тактики «Damage Control Orthopedics» (выполнение оперативных вмешательств в минимальном объеме и смещение конечного восстановления поврежденных органов и структур до стабилизации жизненно важных функций организма).

При этом если лечебная тактика для пострадавших с баллами тяжести меньше 25 и больше 40 является четко определенной, то для пострадавших с баллами тяжести от 25 до 40 существуют разногласия в выборе хирургической тактики.

С целью выработки соответствующей хирургической тактики нами был проведен анализ историй болезней пострадавших с баллами тяжести повреждений по шкале ISS от 25 до 40. При этом тяжесть их состояния была оценена по шкале ВПХ-СП, дополненной показателями возраста: до 41 года – 1 балл, 41-60 – 2 балла, 61-70 – 5 баллов, старше 70 лет – 8 баллов.

Проанализировав полученные данные тяжести состояния пострадавших по шкале ВПХ-СП и, сопоставив их с результатами оценки тяжести повреждений по шкале ISS, мы пришли к следующему выводу.

У пострадавших с тяжестью полученных повреждений по шкале ISS 25-40 баллов и тяжестью состояния по шкале ВПХ-СП дополненной меньше 22 баллов возможно выполнение всех видов внеочагового остеосинтеза, закрытого интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза, исключая погружной остеосинтез. При тяжести состояния по шкале ВПХ-СП дополненной больше 22 баллов следует придерживаться концепции «Damage Control Orthopedics».



Выводы:

1. Существующие системы оценки тяжести повреждений и состояния пострадавших дают возможность провести объективную оценку тяжести травмы, но являются неудобными для практического применения из-за их чрезмерной громоздкости, необходимости экстренного определения и контроля многих клинических, биохимических, а также инструментальных показателей, что не всегда является возможным.

2. У пострадавших с политравмой для определения хирургической тактики предлагается использовать шкалу оценки тяжести повреждений ISS. При этом у пострадавших с 25-40 баллами по ISS целесообразно использовать шкалу оценки тяжести состояния ВПХ-СП, дополненную показателями возраста.

3. При переломах костей конечностей с тяжестью повреждений по шкале ISS 25-40 баллов и тяжестью состояния по шкале ВПХ-СП, дополненной показателями возраста, меньше 22 баллов может быть использован любой внеочаговый остеосинтез, интрамедуллярный блокирующий остеосинтез, за исключением погрязного остеосинтеза.

Литература

1. Абакумов М.М Повреждения живота при сочетанной травме / М.М.Абакумов, Н.В.Лебедев, В.И.Малярчук. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. – 176 с.
2. Военно-полевая хирургия: учебник. – 2-е изд., изм. и доп. / Под ред. Е.К. Гуманенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 768 с.: ил.
3. Березка Н.И. Оптимизация системы оценки тяжести повреждений и состояния пострадавших: от теории к практике / Н.И.Березка, В.А.Литовченко, Е.В.Гарячий, Д.В.Лапшин. – Травма – 2013. – №3. – с.94-98.
4. Ермолов А.С. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы / А.С. Ермолов / Сб.: «50 лекций по хирургии» под ред. В.С. Савельева. – М.: Медиа Медика, 2010. – С. 292-295.
5. Ерохин И.А. Тяжелая сочетанная травма как форма экстремального состояния организма человека / И.А. Ерохин // Актуальные проблемы множественных сочетанных травм. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 8-10.
6. Картавенко В.И. Объективные методы оценки тяжести состояния больных и пострадавших / В.И. Картавенко – М.: НИИ СП им. Н.В Склифосовского – 2009. – 38 с.
7. Мещеряков Г.Н. Системы оценки тяжести – компонент методологии лечебной работы (Обзор литературы) / Г.Н. Мещеряков, С.М. Радаев, И.О. Закс, Т.В. Лобус, В.В. Мороз, Арапова О.А. // Реаниматология и интенсивная итерация. – 2009. – №1. – С. 19-28.
8. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. / В.А. Соколов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
9. Baker SP, O'Neill B, Haddon /V, et al: The Injury Severity Score: A method for describing patient with multiple injuries and evaluating emergency care. J. Trauma – 2003. № 35. – P. 497.
10. MacKenzie E.J., Steinwachs D.M., Bone L.R., Floccare D.J., Ramzy A.I. Inter-rater reliability of preventable death judgements. J.Trauma – 2002. – № 33. – P. 292-303.
11. Vecsei V. Das Polytrauma / Vecsei V, Muellner T, Nau T. – Konzeptwandel in der Therapie, Acta Chir. Austriaca – 2006. – P. 354-361.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH POLYTRAUMA USING A SCALE EVALUATION OF THE DAMAGE SEVERITY AND VICTIMS STATUS

**N.I. BEREZKA
V.A. LITOVCHENKO
Y.V. GARYACHIY
D.V. LAPSHIN
U.V. MOROZOVA**

*Kharkov National
Medical University*

e-mail: dmytrolapshin@gmail.com

Authors of the article presents the results of a comparative analysis of scales assessing the severity of injuries (AIS, ISS, VPH-P (TM)) and the condition of the victims (APACHE I, APACHE II, VPH-SP).

Combined with a retrospective analysis of clinical records of patients with polytrauma this becomes possible to prove the optimality of using the ISS scale, combined with the ВПХ-СП scale supplemented by age indicator, and to propose the appropriate surgical tactics of treating patients.

Key words: polytrauma, surgical tactic, scale evaluation of the damage severity and victims status.



ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 681.3

ИНТЕЛЛЕКТУАЛИЗАЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЦЕССАМИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АДНЕКСИТА НА ОСНОВЕ СЕТЕЙ ПЕТРИ

**Е.Н. КОРОВИН¹, К.А. ЮРЬЕВА¹
В.Н. ГАДАЛОВ², В.С. ТИТОВ²**

¹*Воронежский государственный
технический университет*

²*Юго-Западный
государственный
университет», г. Курск*

e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

В статье приведены результаты построения сетевой имитационной модели процессов диагностики и лечения хронического аднексита на основе сетей Петри. Модель включает в себя все этапы диагностики и лечения заболевания, начиная от сбора данных (результатов клинических, лабораторных, инструментальных исследований пациенток) и заканчивая выбором тактики лечения хронического аднексита на основе адаптивного алгоритма.

Ключевые слова: хронический аднексит, диагностика, лечение, сети Петри

Проблема гинекологических заболеваний является в настоящее время актуальной не только в России, но и во всем мире. Частота заболеваний и количество операций, связанных с ними, все время растут. Хронический аднексит, или сальпингоофорит (ХСО) является наиболее распространенной патологией среди воспалительных заболеваний органов малого таза. По материалам ВОЗ среди женщин до 30 лет данная нозология встречается в 37-48% случаев.

Осуществление отбора признаков для диагностики ХСО является необходимой процедурой, поскольку для решения классификационной задачи должны быть отобраны сведения, несущие полезную для данной задачи информацию. Диагностика гинекологических заболеваний строится на большом количестве различных признаков, в связи с чем, встает вопрос о применении математических методов для обработки данных, что может значительно ускорить процесс постановки диагноза и выбора тактики лечения.

Важной составляющей консервативного лечения больных ХСО является физиотерапия, от дифференцированного подбора слагаемых которой существенно зависят результаты реабилитации. Использование физических факторов при лечении больных ХСО позволяет избежать неблагоприятных моментов фармакологического воздействия, снизить дозу и продолжительность приема лекарственных препаратов. Выбор физического фактора, места воздействия и продолжительности процедуры дает возможность целенаправленно влиять на состояние нервной, гуморальной, иммунной систем, от чего зависит течение болезни [1, 2].

Наряду с тем, что физиотерапия широко используется для лечения данного вида патологии, выбор конкретного метода зачастую является случайным и не всегда приводит к желаемому результату. Для оптимизации физиотерапевтического лечения необходима количественная оценка действия каждого физического фактора для подбора наиболее эффективного метода физиотерапевтического лечения, его дозирования с учетом индивидуальной реакции организма.

Различные методы физиотерапевтического воздействия (КВЧ, лазеро – , интерференцтерапия) могут иметь различную эффективность в зависимости от того, какие признаки патологии выражены у пациентов наиболее ярко. В этой связи становится актуальным вопрос разработки математических моделей, способных анализировать степень выраженности тех или иных симптомов и предлагать наиболее эффективный метод физиотерапевтического лечения.

Учитывая большое число признаков заболевания, сложность и длительность процессов

диагностики и лечения ХСО, требуются способы алгоритмизации и моделирования данных процессов с целью сокращения трудозатрат лечащего врача и повышения эффективности диагностики и лечения ХСО.

Для управления последовательностью применения инструментальных и лабораторных методов диагностики ХСО и процессом выбора метода и тактики лечения разработана сетевая модель, в которой причинно-следственная связь описывается с помощью сети Петри. Узлами такой сети являются наборы классификационных признаков заболеваний, выявленных у пациента на этапе диагностики и параметры процедур физиотерапевтического лечения на этапе лечебной терапии (классы условий – позиции), и методики исследования и лечения, используемые при проведении методов диагностики и лечения (управляющие выводы – переходы сети). Под переходами понимаются события, происходящие в лечебно-диагностической системе (выполнение диагностических, аналитических, лечебных и других операций), а также события, обладающие фиксированной продолжительностью, соответственно, позиции представляют собой условия, выполнение которых влечет за собой реализацию переходов [3, 4].

Имитационная сетевая модель рассматриваемой задачи диагностики и лечения ХСО представлена на рис. 1, функциональные назначения позиций указаны в таблице.

Разработанная имитационная модель на основе сети Петри позволяет отслеживать текущее состояние системы диагностики и лечения ХСО и проводить вариацию диагностических и лечебных мероприятий.

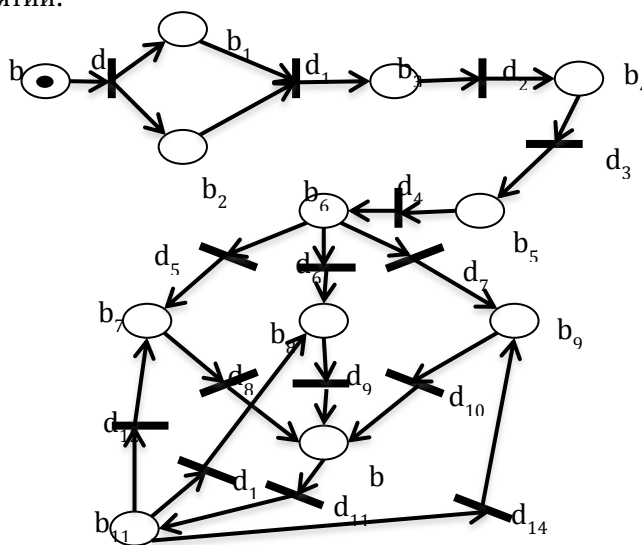


Рис. 1. Сетевая имитационная модель процесса диагностики и лечения ХСО

Таблица

Функциональное назначение позиций

Наименование позиции	Функциональное значение позиции (события)
b ₀	Начало процесса диагностики ХСО
b ₁	Клинические исследования признаков
b ₂	Лабораторные исследования признаков
b ₃	УЗИ
b ₄	Проведение термопунктурной диагностики
b ₅	Анализ симптомов и постановка диагноза
b ₆	Выбор метода и тактики лечения ХСО
b ₇	КВЧ
b ₈	Лазеротерапия
b ₉	Интерференцетерапия
b ₁₀	Проведение термопунктурной диагностики для выявления изменений показателя теста Акабана в результате лечения
b ₁₁	Принятие решения об изменении тактики лечения в соответствии с адаптивным алгоритмом или прекращении лечения в случае выздоровления

разработана на основе приведенных моделей и алгоритмов и позволяет автоматизировать процесс диагностики и выбора тактики лечения ХСО в режиме диалога «Лечащий врач – ЭВМ» в ускоренном реальном масштабе времени. Структурная схема программы, представленная на рис. 2, создана с учетом охвата функциональных звеньев, необходимых для правильного функционирования диагностического процесса.

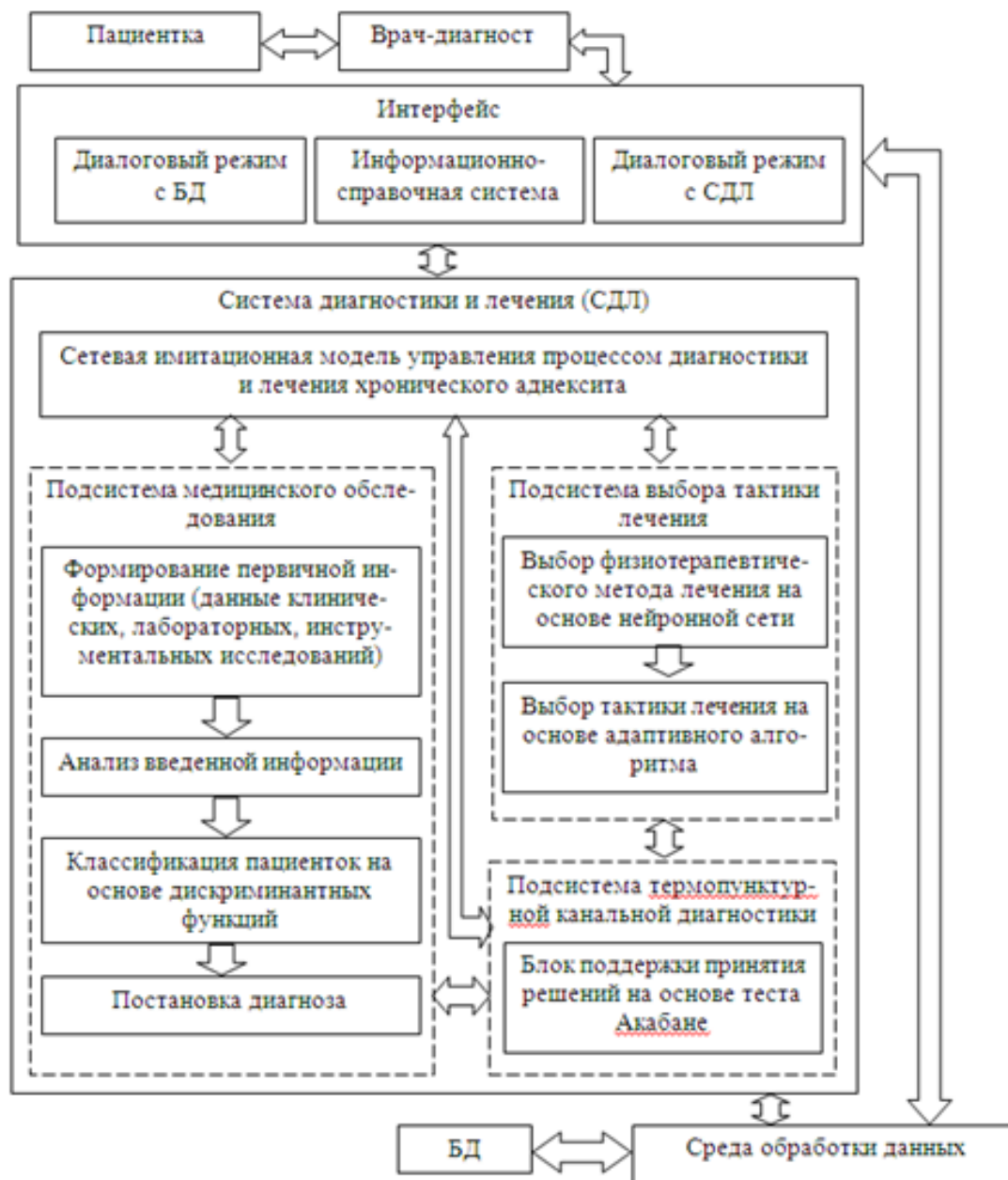


Рис. 2. Структура автоматизированной системы диагностики и лечения ХСО

При помощи программных средств происходит отслеживание движения данных и текущей информации о пациентке, что сопровождается соответствующими выходными формами. Назначенная больному схема лечения и дополнительные рекомендации врача включаются в информационную карту пациента, хранящуюся в подсистеме историй болезни. Система содержит подсистемы клинических обследований, анкетных данных, историй болезни, типовых схем лечения по однородным компонентам.

Разработанная автоматизированная система позволяет производить диагностику ХСО на основе данных клинических, лабораторных и бимануальных исследований, ультразвукового обследования и результатов теста Акабана, позволяет осуществить выбор физиотерапевтического метода лечения на основе данных об исходных признаках каждой пациентки и проводить лечение с использованием адаптивного алгоритма, тем самым программа уменьшает трудоем-

кость принятия решений и обеспечивает принятие эффективных решений на этапе диагностики и лечения ХСО.

Литература

1. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / А. Н. Стрижаков, Н. М. Подзолкова. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
2. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки: (Проблемы патогенеза, диагностики, хирургического лечения и реабилитации) / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. – М.: МЕДпресс, 1999. – 233с.
3. Питерсон, Дж. Теория сетей Петри и моделирование систем / Дж. Питерсон. – М.: Мир, 1984. – 264 с.
4. Коровин Е.Н., Нехаенко Н.Е., Юрьева К.А. Анализ эффективности лечения хронического сальпингоофарита с применением термопунктурной диагностики на основе непараметрического оценивания // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 113-115.

INTELLIGENT MANAGEMENT OF CHRONICLE ADNEXITIS DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROCESSES, BASED ON PETRI NETS

**E.N. KOROVIN¹, K.A. YURJEVA¹
V.N. GADALOV², V.S. TITOV²**

¹*Voronezh State Technical University*

²*Southwest State University, Kursk*

e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

The paper describes the results of a simulation model of building a network of processes of diagnosis and treatment of chronic adnexitis based on Petri nets. The model includes all stages of diagnosis and treatment of diseases, ranging from data collection (the results of clinical, laboratory and instrumental studies of patients) and ending with the choice of treatment strategy of chronic adnexitis based on an adaptive algorithm.

Keywords: chronic adnexitis, diagnosis, treatment, Petri nets.



РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНОГООФОРИТА НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ И АДАПТИВНОГО АЛГОРИТМА

**Е.Н. КОРОВИН,¹ К.А. ЮРЬЕВА¹
В.И. СЕРЕБРОВСКИЙ,³ С.В. ДЕГТЯРЕВ²**

¹⁾ *Воронежский государственный технический университет*

²⁾ *Юго-Западный государственный университет». г. Курск*

³⁾ *Курская государственная сельскохозяйственная академия имени профессора И. И. Иванова*

e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

В статье приведены результаты построения модели выбора метода лечения хронического аднексита на основе нейронной сети, рассмотрен адаптивный алгоритм выбора тактики лечения с целью увеличения его эффективности и сокращения времени выздоровления.

Ключевые слова: хронический сальпиноогофорит, диагностика, лечение, нейронные сети, адаптивный алгоритм

Важной составляющей консервативного лечения больных хроническим сальпиноогофоритом (ХСО) является физиотерапия, от дифференцированного подбора слагаемых которой существенно зависят результаты реабилитации. Использование физических факторов при лечении больных ХСО позволяет избежать неблагоприятных моментов фармакологического воздействия, снизить дозу и продолжительность приема лекарственных препаратов. Выбор физического фактора, места воздействия и продолжительности процедуры дает возможность целенаправленно влиять на состояние нервной, гуморальной, иммунной систем, от чего зависит течение болезни.

Наряду с тем, что физиотерапия широко используется для лечения данного вида патологии, выбор конкретного метода зачастую является случайным и не всегда приводит к желаемому результату. Для оптимизации физиотерапевтического лечения необходима количественная оценка действия каждого физического фактора для подбора наиболее эффективного метода физиотерапевтического лечения, его дозирования с учетом индивидуальной реакции организма [1].

Различные методы физиотерапевтического воздействия (КВЧ, лазеро-, интерференцтерапия) могут иметь различную эффективность в зависимости от того, какие признаки патологии выражены у пациентов наиболее ярко. В этой связи становится актуальным вопрос разработки математических моделей, способных анализировать степень выраженности тех или иных симптомов и предлагать наиболее эффективный метод физиотерапевтического лечения и тактику его применения. Для построения такой модели была выбрана нейронная сеть, а для выбора эффективной тактики лечения предлагается использовать адаптивный алгоритм [4].

На базе указанных моделей и алгоритмов была разработана автоматизированная система выбора метода и тактики лечения ХСО.

Результатом нейросетевого моделирования является трехслойный персептрон, имеющий 8 входов (клинико-диагностические признаки ХСО и данные теста Акабана) и 3 выхода, соответствующие методам физиотерапевтического воздействия. Сеть имеет один скрытый слой, состоящий из 16 нейронов (рис. 1). Обучение сети осуществлялось при помощи 49 обучающих векторов.

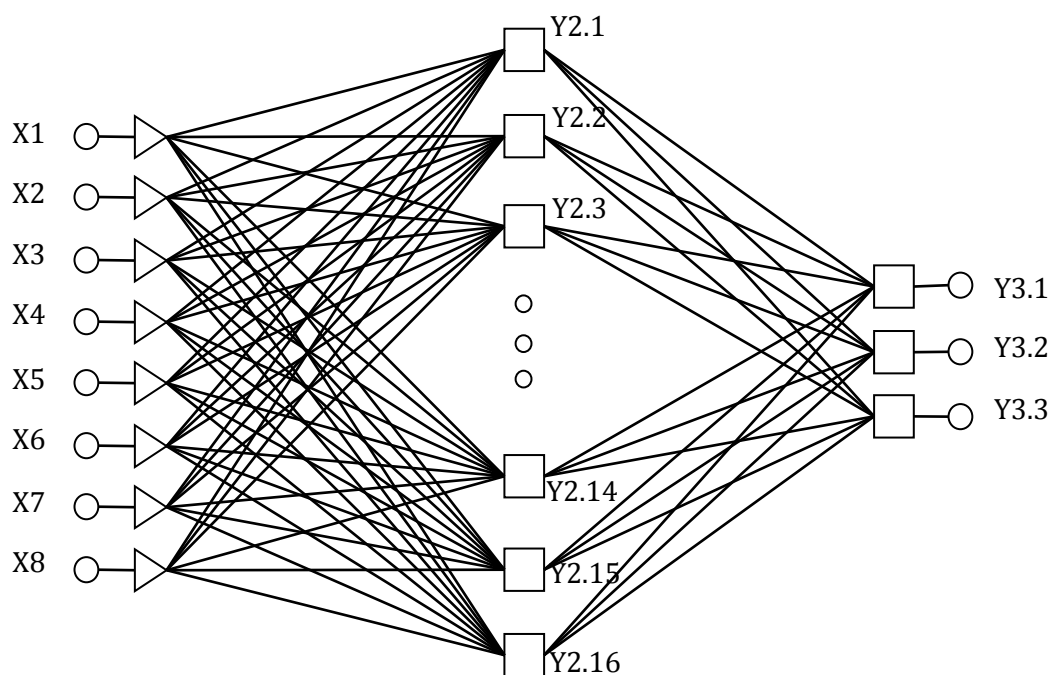


Рис. 1. Визуализация нейросетевой модели выбора метода лечения ХСО

Где X1 – жалобы + анамнез, X2 – бимануальное обследование, X3 – лейкоциты во влагалище, X4 – лейкоциты в цервикальном канале, X5 – лейкоциты в крови, X6 – размер яичников (УЗИ), X7 – неровность контуров яичников (УЗИ), X8 – разница между значением D и S для канала мочевого пузыря по тесту Акабанае (разница между количествами им-пульсов).

В результате построения нейросети было получено следующее описание выходного слоя:

$$Y_{3.1} = 0,684 - 0,18 * Y_{2.1} + 1,035 * Y_{2.2} - 2,239 * Y_{2.3} - 0,316 * Y_{2.4} + 1,499 * Y_{2.5} + 0,557 * Y_{2.6} + 0,908 * Y_{2.7} + 2,307 * Y_{2.8} - 0,114 * Y_{2.9} + 1,377 * Y_{2.10} + 3,955 * Y_{2.11} + 0,241 * Y_{2.12} + 0,555 * Y_{2.13} + 0,487 * Y_{2.14} + 1,05 * Y_{2.15} - 2,673 * Y_{2.16},$$

$$Y_{3.2} = 0,78 - 5,494 * Y_{2.1} + 0,274 * Y_{2.2} + 4,544 * Y_{2.3} + 4,03 * Y_{2.4} + 0,147 * Y_{2.5} - 2,383 * Y_{2.6} + 0,964 * Y_{2.7} - 1,77 * Y_{2.8} - 0,706 * Y_{2.9} - 1,904 * Y_{2.10} - 0,7 * Y_{2.11} - 1,202 * Y_{2.12} - 0,107 * Y_{2.13} + 1,03 * Y_{2.14} - 3,284 * Y_{2.15} - 0,77 * Y_{2.16},$$

$$Y_{3.3} = - 1,145 - 4,366 * Y_{2.1} - 2,155 * Y_{2.2} + 2,088 * Y_{2.3} + 5,227 * Y_{2.4} + 2,084 * Y_{2.5} + 0,953 * Y_{2.6} - 1,149 * Y_{2.7} - 0,171 * Y_{2.8} + 0,776 * Y_{2.9} + 0,724 * Y_{2.10} + 3,081 * Y_{2.11} + 1,532 * Y_{2.12} - 1,521 * Y_{2.13} - 2,155 * Y_{2.14} - 1,069 * Y_{2.15} - 1,117 * Y_{2.16},$$

где Y3.1, Y3.2, Y3.3 – методы физиотерапевтического воздействия, соответственно лазеротерапия, КВЧ и интерференцтерапия, Y2.1...Y2.16 – выходы от 16 нейронов скрытого слоя.

Выбор метода лечения определяется из диапазона, соответствующего максимальному значению Y3.1, Y3.2, Y3.3. На основе полученной нейронной модели было проведено тестирование 45 пациенток, 43 из них был назначен верный метод физиотерапевтического воздействия, следовательно, достоверность постановки диагноза составила 95,5%.

Для повышения эффективности выбранного метода лечения предлагается использовать адаптивный алгоритм рационального выбора тактики лечения ХСО с использованием термопунктурной диагностики.

Для оценки эффекта лечения ХСО принимается разница между значением D и S для канала мочевого пузыря по тесту Акабанае (разница между количествами импульсов), после определенного периода лечения ХСО с применением, например, КВЧ-терапии. Лечащий врач в результате лечебных мероприятий стремится к достижению желаемого исхода лечения. Так как решения на каждом шаге лечения принимается в условиях неполной априорной информации,



то на основе методов формализации информации, поступающей от врача, используются двух-уровневые алгоритмы как на уровне выбора текущих целей управления процессом лечения, так и на уровне выбора величины физиотерапевтического воздействия (время КВЧ-терапии – продолжительность одной процедуры) [2, 3].

На каждом шаге лечения поступает информация и оценка эффективности лечения от лечащего врача на предыдущем шаге лечения, которая формализуется и используется при выборе цели лечения и величины физиотерапевтического воздействия на последующем шаге лечения по адаптивным алгоритмам.

Если лечащий врач ставит задачу достижения эффекта лечения хронического аднексита, то есть уменьшения показателя теста Акабана, за наикротчайший срок, то это означает выполнение условия

$$f_1 = (y_i - y_{i\text{ж}})^2 \rightarrow \min, \quad (1)$$

а если надо выполнить условие противоположное (1), то необходимо, чтобы выполнялось условие

$$f_2 = (y_i^{k-1} - y_i^k)^2 \rightarrow \min, \quad (2)$$

где k – номер шага управления, на котором принимается решение.

В процессе лечения лечащий врач должен находить компромисс между противоречивыми критериями (1) и (2) путем свертывания их в глобальный критерий:

$$f[k] = p_1 f_1^k + p_2 f_2^k \rightarrow \min, \quad (3)$$

где p_1 и p_2 – величины вероятности использования критериев соответственно (1) и (2).

Подбор продолжительности одной процедуры КВЧ-терапии производится с текущими значениями вероятности привлечения критериев (1) и (2).

Если на k -м шаге управления процессом лечения используется:

- показатель (1), то

$$u_j^k = u_j^{k-1} + a^k (y_i^k - y_{i\text{ж}}^k), \quad (4)$$

где i и j выбраны на предыдущих уровнях принятия решений, а определение величины шага a^k осуществляется по алгоритму

$$a^k = a^{k-1} \exp \left\{ \frac{1}{k} \text{sign}[(y_i^k - y_{i\text{ж}}^k)(y_i^{k-1} - y_{i\text{ж}}^{k-1})] \right\}. \quad (5)$$

- показатель (2), то

$$u_j^k = u_j^{k-1} + a^k (y_i^k - y_i^{k-1}), \quad (6)$$

$$a^k = a^{k-1} \exp \left\{ \frac{1}{k} \text{sign}[(y_i^k - y_i^{k-1})(y_i^{k-1} - y_i^{k-2})] \right\}. \quad (7)$$

- критерий (3), то

$$u_j^k = u_j^{k-1} + a^k [p_1^k (y_i^k - y_{i\text{ж}}^k) + p_2^k (y_i^k - y_i^{k-1})], \quad (8)$$

$$a^k = a^{k-1} \exp \left\{ \frac{1}{k} \text{sign} [p_1^k (y_i^k - y_{i\text{ж}}^k) + p_2^k (y_i^k - y_i^{k-1})] \times \right. \\ \left. \times [p_1^{k-1} (y_i^{k-1} - y_{i\text{ж}}^{k-1}) + p_2^{k-1} (y_i^{k-1} - y_i^{k-2})] \right\}. \quad (9)$$

Адаптивный алгоритм выбора тактики лечения хронического аднексита представлен на рис. 2.

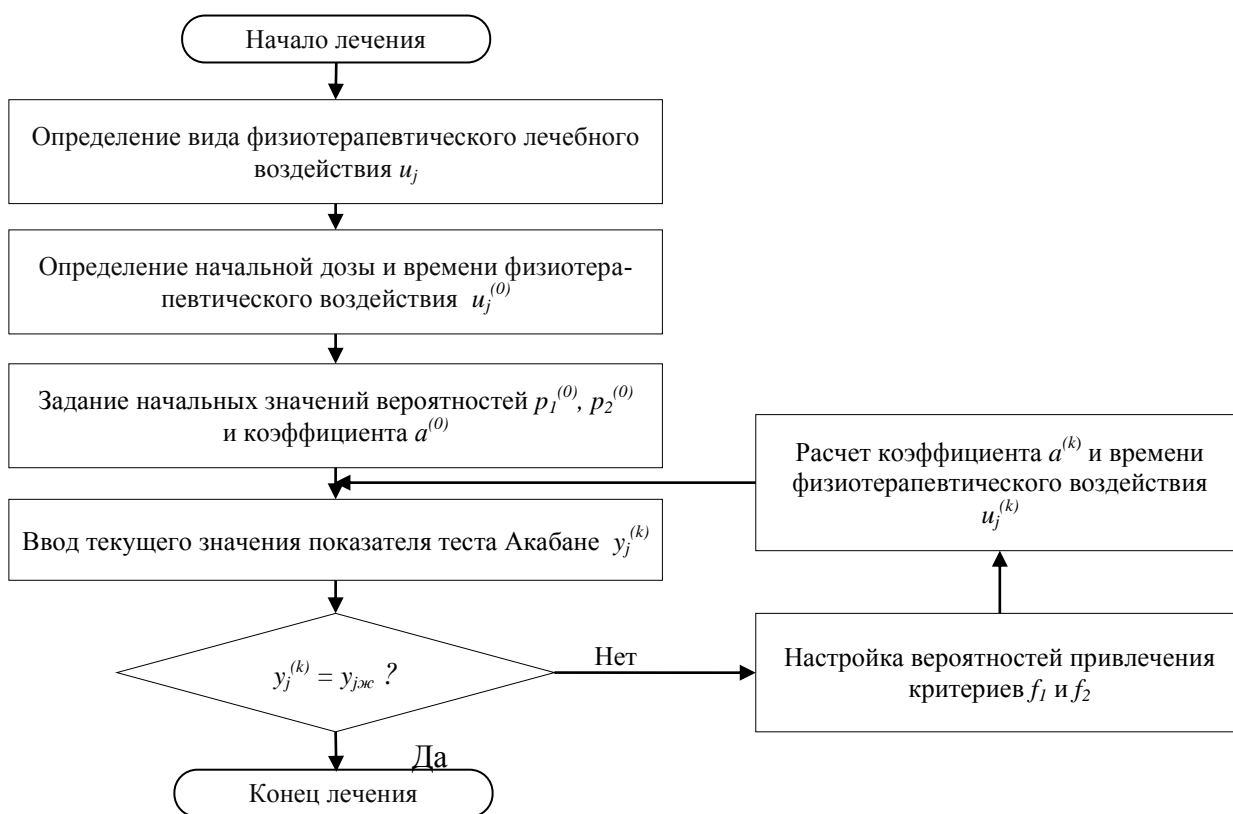


Рис. 2. Схема алгоритма адаптивного выбора тактики лечения хронического аднексита

На рис. 3, 4 представлены результаты процесса лечения больной М., 38 лет, полученные с помощью адаптивных методов, а также для сравнения показаны изменения показателей по индексу Акабанена для больной Л., 36 лет с аналогичным начальными формами проявления хронического аднексита без применения адаптивного подхода. В последнем случае курс лечения составил 10 процедур, где продолжительность одной процедуры КВЧ – терапии (7,1) составляла 30 минут. У больных М. и Л. до лечения были зафиксированы следующие показатели термопунктурной терапии по тесту Акабане для канала мочевого пузыря: D-S=19 импульсов. На основе проведенных исследований, определили, что желаемое значение D-S должно быть 2.

Из представленных результатов видно, что применение методов адаптивного управления при лечении хронического аднексита позволило сократить сроки лечения на 3 процедуры, что подтверждает эффективность их использования в гинекологической практике.

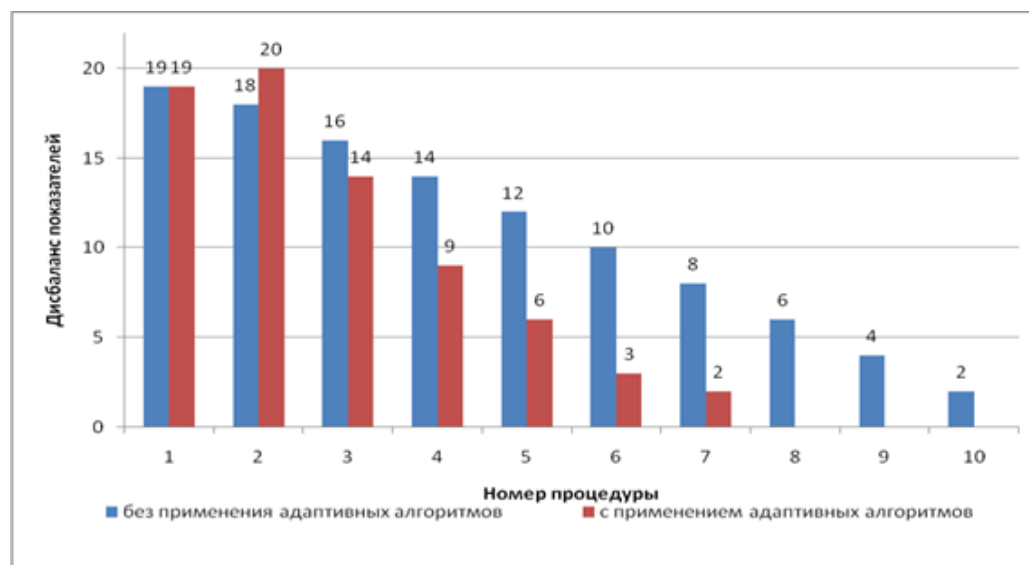


Рис.3. Динамика изменения показателей термопунктурной терапии по тесту Акабана для канала мочевого пузыря (D-S)



Рис.4. Продолжительность одной процедуры КВЧ-терапии

Таким образом, применение адаптивного алгоритма при лечении ХСО позволит повысить эффективность лечебно-диагностического процесса и сократить время лечения за счет более индивидуального подбора схем лечения.

Литература

1. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки: (Проблемы патогенеза, диагностики, хирургического лечения и реабилитации) / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. – М.: МЕДпресс, 1999. – 233с.
2. Круглов Владимир Васильевич, Борисов Вадим Владимирович Искусственные нейронные сети. Теория и практика. – 1-е. – М.: Горячая линия – Телеком, 2001. – 382 с.
3. Нехаенко Н.Е., Фролов М.В. Рациональный выбор КВЧ – и СМВ-терапии на основе двухуровневых адаптивных алгоритмов // Оптимизация и моделирование в автоматизированных системах: Межвуз. сб. науч. тр. Воронеж. 2000. С. 21-25.
4. Исследование процессов КВЧ-терапии и лазеротерапии при лечении хронического аднексита на основе термопунктурной канальной диагностики / М.Н. Иванова, Е.Н. Коровин, Н.Е. Нехаенко, К.А. Юрьева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т. 10. № 2. С. 452-456.



DEVELOPING METHODS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF CHRONIC SALPINGO-OOPHORITIS BASED ON NEURAL NETWORK MODEL AND ADAPTIVE ALGORITHM

**E.N. KOROVIN¹, K.A. YURJEVA¹
V.I. SEREBROVSKIY³, S.V. DEGTAREV²**

¹Voronezh State Technical University

²Southwest State University, Kursk

*³Kursk State Agricultural Academy
named after Professor I.I. Ivanov*

e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

The paper describes the results of model building the choice of chronic adnexitis treatment method based on neural network. Also it is considered an adaptive algorithm for the choice of treatment strategy in order to increase its efficiency and reduce recovery time.

Keywords: chronic salpingo-oophoritis, diagnosis, treatment, neural networks, the adaptive algorithm.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.212.7:1616.831.4:616.379-008.641

ЭКСПРЕССИЯ ЭНКЕФАЛИНА В ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

А.В. АБРАМОВ
М.Н. КАРНАУК

*Запорожский
государственный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: abramov@zsmu.pp.ua

В статье изложены данные о особенности экспрессии мет – и лей-энкефалинов в различных субъядрах паравентрикулярных ядер гипоталамуса (ПВЯ) у крыс с экспериментальным диабетом. Установлено, что в норме экспрессия энкефалинов наблюдается в небольшом количестве нейронов ПВЯ, при этом суммарное количество мет-энкефалина в 10 раз превышает количество лей-энкефалина. Развитие диабета сопровождается увеличением количества нейронов, экспрессирующих опиоиды и, в большей степени, лей-энкефалин. При этом в нейронах переднего и медиального мелкоклеточных, а также заднего крупноклеточного субъядра процессы нейросекреции опиоидов замедляются, тогда как в паравентрикулярном субъядре они в значительной мере активируются. В статье анализируются механизмы адаптации энкефалинергической системы гипоталамуса в условиях метаболических нарушений, вызванных сахарным диабетом.

Ключевые слова: энкефалин, сахарный диабет, гипоталамус

Паравентрикулярные ядра гипоталамуса (ПВЯ) имеют сложную клеточную организацию и включают крупноклеточные и мелкоклеточные субъядра, нейроны которых отличаются не только размерами и эфферентной иннервацией, но и спектром синтезируемых нейропептидов [2, 6, 10, 17]. Эти особенности определяют важную роль ПВЯ не только в эндокринной регуляции тропной функции аденогипофиза, но и в реализации нейроэндокринного ответа организма на стресс различного генеза [6, 10, 16, 18]. Среди гормональных звеньев стрессового ответа выделяют как стресс – реализующий компонент, связанный с участием кортикотропин-рилизинг гормона, активирующего гипоталамико-адреноренальную систему, так и гормоны стресс-лимитирующей системы, к которым принадлежат лей – и мет-энкефалины, β -эндорфин [4, 10]. При этом, несмотря на большое количество публикаций, посвящённых роли опиоидных пептидов в патологии, лишь небольшое их количество посвящено нейроэндокринному ответу на метаболический стресс, развивающийся при сахарном диабете. Тем не менее, они свидетельствуют об изменении функциональной активности опиоидной системы гипоталамуса как при экспериментальном диабете, так и при обеих его клинических формах [7, 8, 13, 14, 18, 19]. Однако данные о характере изменения синтеза энкефалинов в отдельных субъядрах ПВЯ при диабете отсутствуют.

Цель исследования – изучение особенностей синтеза и секреции мет- и лей-энкефалинов в отдельных субъядрах паравентрикулярного ядра гипоталамуса у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Материалы и методы исследований. Исследование проведено на 27 крысах – самцах линии Вистар массой 250-270 г. Сахарный диабет у крыс моделировали однократным введением стрептозотоцина (SIGMA Chemical, США) в дозе 50 мг/кг и наблюдали 5 недель. За 48 часов до декапитации животным контрольной и экспериментальной (с диабетом) групп интрацеребровентрикулярно вводили 120 мкг колхицина (SIGMA Chemical, США), разведенного в 20 мкл 0,9% раствора NaCl. Идентификацию энкефалин-синтезирующих нейронов в структурах

гипоталамуса осуществляли методом непрямой иммуофлюоресценции в парафиновых серийных фронтальных срезах головного мозга толщиной 14 мкм. Депарафинированные срезы отмывали в фосфатном буфере (рН=7,4), 40 часов инкубировали (Т=6-8°C) с разведенными (1:200) кроличьими поликлональными антителами (IgG) к мет-энкефалину или к лей-энкефалину (Amersham Biosciences, Inc, Великобритания), 45 минут инкубировали (Т=37°C) с разведенными (1:100) козьими антителами против IgG кролика, конъюгированными с FITC (SIGMA Chemical, США), и после отмывки в фосфатном буфере заключали в глицерин-буферную смесь (9:1). Иммуоцитохимические исследования проводили с помощью компьютерной системы цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Zeiss-Kontron Elektronik, Германия). Анализ изображения проводили в автоматическом режиме с помощью пакета прикладных программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия), позволяющих идентифицировать области со статистически значимой флюоресценцией, характерной для иммунопозитивных нейронов и их аксонов, вычислять их площадь (мкм²), а также интенсивность иммуофлюоресценции, связанную с содержанием пептидов в нейронах и их аксонах (в условных единицах флюоресценции – Е_{иФ}). Количество иммунопозитивных нейронов определяли суммируя их количество в последовательных серийных срезах из расчета на одно субъядро ПВЯ. Суммарное содержание энкефалинов в субъядре ПВЯ определяли как произведение численности иммунопозитивных нейронов в этом субъядре и средней величины содержания пептидов в нейронах и их аксонах. Экспериментальные данные обрабатывали пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия). Для оценки достоверности различий в группах применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты. Изучение серийных срезов гипоталамуса показало, что в норме у крыс в области паравентрикулярных ядер энкефалин-иммунопозитивные нейроны выявляются в небольшом количестве как в мелкоклеточных субъядрах – переднем, медиальном, перивентрикулярном, – так и в заднем крупноклеточном субъядре. В латеральном мелкоклеточном, переднем и медиальном крупноклеточных субъядрах энкефалин-иммунопозитивные нейроны не идентифицировались. При этом в ПВЯ доминировали нейроны, синтезирующие мет – энкефалин, большая часть которых локализована в перивентрикулярном субъядре (табл.1), а их общая численность во всех мелкоклеточных субъядрах более чем в 3 раза превышала их количество в заднем крупноклеточном субъядре. Обращало внимание то, что в переднем субъядре ПВЯ нейроны, синтезирующие лей – энкефалин, в норме не идентифицировались, а их количество в остальных исследованных субъядрах ПВЯ было примерно одинаковым.

Таблица 1

Распределение энкефалин-синтезирующих нейронов в субъядрах ПВЯ (M±m)

Субъядра ПВЯ	Мет-энкефалин		Лей-энкефалин	
	Контроль	Диабет	Контроль	Диабет
Переднее мелкоклеточное	17±2	10±1 *	0	0
Медиальное мелкоклеточное	14±1	156±7 *	8±4	35±4 *
Перивентрикулярное мелкоклеточное	63±4	109±10 *	8±3	33±4 *
Заднее крупноклеточное	28±5	96±12 *	11±2	20±3 *

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Нейроны мелкоклеточных субъядер ПВЯ характеризовались примерно одинаковыми показателями содержания обоих нейропептидов как в самих клетках (табл. 2), так и в аксонах (табл.3). В то же время, более крупные нейроны заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ за счёт богатой цитоплазмы накапливали в 7-8 раз больше мет-энкефалина и примерно в 2-2,5 раза больше лей-энкефалина, чем нейроны мелкоклеточных субъядер.

Полученные данные позволили оценить суммарное содержание опиоидных пептидов в субъядрах ПВЯ на основании количества иммунопозитивных нейронов и экспрессии в них нейропептидов (табл. 4). Результаты показали, что наибольшее содержание мет-энкефалина наблюдается в заднем крупноклеточном субъядре, содержание пептида в котором на 26,3% выше (p<0,05), чем в перивентрикулярном мелкоклеточном субъядре. Суммарное содержание мет-энкефалина в переднем и медиальном мелкоклеточных субъядрах было существенно меньше и составляло 20-25% от аналогичного показателя перивентрикулярного субъядра.



Таблица 2

Содержание энкефалинов в нейронах субъядер ПВЯ (M±m)

Субъядра ПВЯ	Мет-энкефалин, ЕиФ		Лей-энкефалин, ЕиФ	
	Контроль	Диабет	Контроль	Диабет
Переднее мелкоклеточное	7,67±0,75	5,41±1,69	0	0
Медиальное мелкоклеточное	7,37±0,82	5,46±0,47	5,24±0,97	6,72±0,47
Перивентрикулярное мелкоклеточное	5,11±0,62	13,5±1,06 *	6,22±0,89	5,73±0,51
Заднее крупноклеточное	44,73±1,81	26,74±1,548 *	13,11±0,62	21,63±1,89 *

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Таблица 3

Содержание энкефалинов в аксонах нейронов ПВЯ (M±m)

Субъядра ПВЯ	Мет-энкефалин, ЕиФ		Лей-энкефалин, ЕиФ	
	Контроль	Диабет	Контроль	Диабет
Переднее мелкоклеточное	7,81±1,71	2,50±0,15*	0	0
Медиальное мелкоклеточное	6,54±2,0	2,18±0,16*	6,52±0,01	1,83±0,06*
Перивентрикулярное мелкоклеточное	2,93±0,30	3,49±0,83*	0	2,42±0,18*
Заднее крупноклеточное	18,61±0,38	0,74±0,06*	3,13±0,27	5,53±0,38 *

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Таблица 4

Суммарное содержание энкефалинов в субъядрах ПВЯ (M±m)

Субъядра ПВЯ	Мет-энкефалин, ЕиФ		Лей-энкефалин, ЕиФ	
	Контроль	Диабет	Контроль	Диабет
Переднее мелкоклеточное	264,6±32,9	93,7±13,8 *	0	0
Медиальное мелкоклеточное	198,2 ±14,3	1193,6±54,9 *	41,5±8,3	279,2±21,1 *
Перивентрикулярное мелкоклеточное	990,5±71,8	1612,4±157,0 *	49,9±7,6	268,4±21,9 *
Заднее крупноклеточное	1251,6 ± 50,4	2563,2 ± 144,0*	144,1±6,6	432,0±38,0 *

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Количественные показатели содержания лей-энкефалина в субъядрах ПВЯ в значительной мере уступали содержанию мет-энкефалина. Так, в заднем крупноклеточном субъядре его было в 8,7 раз меньше, чем мет-энкефалина, в перивентрикулярном и медиальном субъядрах эта разница составляла 19,8 и 4,8 раз соответственно (табл. 4).

Развитие сахарного диабета в течение 5-ти недель после введения стрептозотоцина приводило к повышению базального уровня глюкозы в крови животных с 3,59±0,18 ммоль/л до 8,50±0,42 ммоль/л. При этом экспериментальные животные за этот период теряли в весе 24,7±0,04% от первоначальной массы, в то время как контрольные крысы прибавляли в весе 12,1±0,04%.

При экспериментальном диабете наблюдался существенный прирост количества энкефалин-иммунопозитивных нейронов в классических нейросекреторных субъядрах ПВЯ, транспортирующих свой нейросекрет по аксонам в наружную зону срединного возвышения гипоталамуса. Так, в медиальном мелкоклеточном субъядре численность нейронов, синтезирующих мет-энкефалин, увеличивалась в 11 раз, а синтезирующих лей-энкефалин – вчетверо. За счёт этого суммарное содержание обоих нейропептидов в субъядре увеличивалось примерно в 6 раз. В то же время, в аксонах нейронов содержание опиоидных пептидов снижалось в 3 раза, что в условиях 48-часовой блокады аксоплазматического транспорта колхицином, свидетельствовало о нарушении процессов нейросекреции из нейронов медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ.

В другом мелкоклеточном субъядре ПВЯ – перивентрикулярном – развитие диабета приводило не только к увеличению в 4 раза численности нейронов, синтезирующих лей-энкефалин, и в 1,7 раз нейронов, синтезирующих мет-энкефалин, но и к повышению содержания последнего как в самих нейронах (в 2,6 раза), так и в их аксонах (на 19%, $p < 0,05$). Характерно, что при диабете наблюдалось накопление лей-энкефалина в аксонах нейронов, чего не отмечалось у контрольных животных. Это указывало на то, что при диабете в нейронах перивентрикулярного субъядра ПВЯ увеличивался как синтез, так и секреция опиоидов. В результате, при диабете в субъядре в 5,4 раза увеличивалось суммарное содержание лей-энкефалина и на 62% возрастало содержание мет-энкефалина.

В нейросекреторном заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ развитие сахарного диабета приводило увеличению количества нейронов, синтезирующих мет-энкефалин, в 3,4 раза. При этом суммарное содержание пептида в субъядре увеличивалось в 2 раза, хотя его содержание в отдельных нейронах уменьшалось на 40%, а в аксонах нейронов – в 25 раз. Полученные данные свидетельствовали о том, что на фоне развивающегося диабета в заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ увеличение образования мет-энкефалина осуществлялось главным образом за счёт увеличения численности нейронов, экспрессирующих данный опиоид, а не за счёт активации его синтеза. При этом резкое снижение поступления мет-энкефалина в аксоны нейронов вероятно свидетельствует об ограничении секреции данного опиоидного гормона. В то же время, при диабете количество нейронов, синтезирующих лей-энкефалин в заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ, увеличивалось практически вдвое, сопровождалось повышением его содержания в нейронах на 65%, в аксонах – на 77%, и суммарным содержанием нейропептида в субъядре – в 3 раза. Полученные данные свидетельствовали о том, что развитие экспериментального диабета сопровождалось активацией синтеза и секреции лей-энкефалина в заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ.

Результатом повышения экспрессии энкефалинов в нейросекреторных субъядрах ПВЯ при диабете было нарастание концентрации мет-энкефалина в срединном возвышении гипоталамуса с $46,7 \pm 1,1$ ЕиФ контроле до $336,7 \pm 8,9$ ЕиФ при диабете ($p < 0,001$) и лей-энкефалина с $34,7 \pm 0,8$ ЕиФ в контроле до $442,4 \pm 12,1$ ЕиФ при диабете ($p < 0,001$).

В переднем мелкоклеточном субъядре ПВЯ, транспорт нейросекрета от которого осуществляется в пределах гипоталамуса, но не в срединное возвышение, как от других субъядер ПВЯ, численность мет-энкефалинергических нейронов при диабете снижалась на 40%, а синтез лей-энкефалина вовсе прекращался. При этом содержание мет-энкефалина в нейронах хотя и имело тенденцию к уменьшению, но достоверно не изменялось, а в аксонах нейронов содержание пептида уменьшалось в 3 раза. Эти данные свидетельствовали о том, что при диабете синтез и секреция опиоидов в переднем мелкоклеточном субъядре ПВЯ снижались, что приводило к уменьшению общего содержания энкефалинов в субъядре в 2,8 раза.

Обсуждение результатов. Сахарный диабет, как известно, характеризуется комплексным нарушением всех видов обмена веществ, нарушением гормонального и цитокинового профиля в организме [1, 4, 20]. При этом наиболее ранние по времени дисрегуляторные нарушения формируются в гипоталамусе, а именно в нейросекреторных паравентрикулярных и аркуатных ядрах, осуществляющих нейроэндокринный контроль вегетативных центров пищевого поведения – вентромедиальных ядер и латерального гипоталамуса [11, 12, 19, 20]. Нарастание гипергликемии в начальном периоде развития диабета сопровождается усилением синтеза и секреции гипоталамического холецистокинина, гастрин-рилизинг пептида, вазоактивного интестинального полипептида, нейропептида Y [4, 12], что может быть обусловлено формированием компенсаторных механизмов нейроэндокринной регуляции метаболических процессов в условиях недостаточной секреции инсулина в поджелудочной железе. Однако, по мере усиления тяжести патологического процесса и углубления инсулиновой недостаточности, интенсивность секреции гипоталамических нейропептидов начинает ослабевать, что характеризует формирование дисрегуляторной патологии нейроэндокринного контроля и функции периферических эндокринных желез, и тканевого метаболизма в целом [4].

В свою очередь, характер эндокринных и метаболических изменений в организме при диабете в определённой мере имеет сходство с картиной развивающегося стресса: активируется гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, усиливается экспрессия кортикотропин-рилизинг гормона в ПВЯ, повышается концентрация катехоламинов и кортикостерона в крови [1, 2, 5]. Вместе с тем, как показали исследования [2, 3], мобилизация кортиколиберинергической стресс-реализующей системы гипоталамуса происходит на фоне интенсивной активации β -эндорфинергической системы, оказывающей стресс-лимитирующее действие, что обеспечивает сбалансированность нейроэндокринного ответа на стресс на гипоталамическом уровне.



Анализ полученных в настоящем исследовании данных свидетельствует о том, что развитие экспериментального сахарного диабета у крыс сопровождается изменением интенсивности экспрессии в нейросекреторных субъядрах ПВЯ ещё одной группы эндогенных опиоидов – мет- и лей-энкефалинов. В норме синтез указанных нейропептидов происходит в небольшом количестве и ограниченной популяцией нейроэндокриноцитов, что, тем не менее, достаточно для физиологического функционирования эндокринной системы организма. Следует заметить, что использование метода блокировки аксоплазматического транспорта нейропептидов колхицином в наших исследованиях позволило установить факт синтеза энкефалинов нейронами ПВЯ в условиях нормы. При этом в нейросекреторных субъядрах ПВЯ доминировал синтез мет-энкефалина, суммарное количество которого в 10 раз превышало количество синтезируемого лей-энкефалина.

В то же время, воздействие на организм стрессоров различного генеза не только активирует биосинтез нейропептидов в отдельных нейронах ПВЯ, но и вовлекает в данный процесс большинство нейроэндокриноцитов. При этом проявляются свойства, характерные для нейросекреторных клеток ПВЯ, синтезировать не только доминирующий, но и ряд сателлитных пептидов, в частности, – энкефалинов, образующихся из препроэнкефалина А, молекула которого содержит 6 копий мет-энкефалина и 1 копию лей-энкефалина [9]. Развитие сахарного диабета у крыс являлось своеобразным метаболическим стрессором, который приводил не только к активации гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системы, но и к усилению экспрессии энкефалинов в нейронах нейросекреторных субъядер ПВЯ. При этом отмечалось более интенсивное нарастание синтеза лей-энкефалина, содержание которого в ПВЯ увеличивалось в 4 раза, а мет-энкефалина – только в 2 раза. Параллельно с этим увеличивались процессы нейросекреции, приводящие к повышению в срединном возвышении гипоталамуса концентрации мет-энкефалина в 7 раз, лей-энкефалина в 12,5 раз.

Полученные данные свидетельствуют об активном участии энкефалинергической системы гипоталамуса в нейроэндокринном ответе организма при сахарном диабете. Возможно, что усиление синтеза и секреции энкефалинов на начальных стадиях развития диабета играет важную роль в предупреждении диабетической нейропатии, которая в последствии сопровождается дефицитом эндогенных опиоидов в периферической нервной системе и требует лечения их синтетическими аналогами [8, 9, 13-15].

Выводы:

1. Экспрессия энкефалинов в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса в норме наблюдается в небольшом количестве нейронов с преимущественным синтезом мет-энкефалина.
2. Развитие экспериментального диабета приводит у усилению экспрессии энкефалинов в нейронах нейросекреторных субъядер паравентрикулярных ядер.
3. Усиление синтеза энкефалинов в паравентрикулярных ядрах при диабете сопровождается повышением секреции опиоидных пептидов в срединное возвышение гипоталамуса.

Литература

1. Каджарян Е.В. Функциональное состояние бета-эндорфин-синтезирующих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса крыс в норме и при экспериментальном сахарном диабете // Перспективы медицины та біології.- 2013.- Т.5, №1.- С.90-94.
2. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Нейроэндокринные и иммунные механизмы развития Ганчева О.В. Биохимические корреляты метаболических нарушений у потомков самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом // Клінічна та експериментальна патологія.- 2009.- Т. 8, №4.- С. 15-19.
3. Каджарян Е.В. Особенности функционального состояния кортиколиберин-синтезирующих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс // Загальна патологія та патологічна фізіологія.- 2012.- Т.7, №4.- С.72-77.
4. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Нейроэндокринные и иммунные механизмы развития сахарного диабета // Патологія.- 2005. – Т. 2, № 3.- С. 20-23.
5. Колычева Н.Л., Абрамов А.В. Особенности содержания катехоламинов в надпочечных и поджелудочной железах крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Патологія.- 2008.- Т.5, №3.- С.15-17.
6. Bonfiglio J.J., Inda C., Refojo D., Holsboer F., Arzt E., Silberstein S. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular Mechanisms involved // Neuroendocrinology.- 2011.- Vol.94.- P. 12–20.
7. Chang G.-Q., Karatayev O., Ahsan R., Gaysinskaya V., Marwil Z., Leibowitz S.F. Dietary fat stimulates endogenous enkephalin and dynorphin in the paraventricular nucleus: role of circulating triglycerides // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.- 2007.- Vol. 292.- P. E561-E570.
8. Fallucca F., Tonnarini G., Di Biase N., D'Allessandro M., Negri M. Plasma met-enkephalin levels in diabetic patients: influence of autonomic neuropathy // Metabolism.- 1996.- Vol. 45, No. 9.- P. 1065-1068.
9. Giugliano D., Torella R., Lefebvre P.J., D'Onofrio F. Opioid peptides and metabolic regulation // Diabetologia.- 1988.- Vol.31.- P.3-15.

10. Herman J.P., Flak J., Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus // *Prog. Brain Res.*- 2008.- Vol. 170.- P. 353-364.
11. Karnani M, Burdakov D. Multiple hypothalamic circuits sense and regulate glucose levels // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*- 2011.- Vol. 300, No. 1.- P. R47-R55.
12. Kolesnik Yu.M., Abramov A.V.; Melnikova O.V. Interaction of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal and peptidergic systems of the hypothalamus in animals with experimental diabetes mellitus // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1997.- Vol.27, No.1.- P.92-96.
13. Kolta M.G., Ngong J.M., Rutledge L.P., Pierzchala K., Van Loon G.R. Endogenous opioid peptide mediation of hypoalgesic response in long-term diabetic rats // *Neuropeptides.*- 1996.- Vol. 30, No. 4.- P. 335-344.
14. Lindsay T.J., Rodgers B.C., Savath V., Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain // *Am. Fam. Physician.*- 2010.- Vol. 82, No. 2.- P. 151-158.
15. Mysels D.J., Sullivan M.A. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications // *J. Opioid. Manag.*- 2010.- Vol. 6, No. 6.- P. 445-452.
16. Papadimitriou A., Priftis K.N. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Neuroimmunomodulation.*- 2009.- Vol. 16.- P. 265-271.
17. Swanson L.W., Sawchenko P.E. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei // *Ann. Rev. Neurosci.*- 1983.- Vol.6.- P. 269-324.
18. Saravia F.E., Gonzalez S.L., Roig P., Alves V., Homo-Delarche F., De Nicola A.F. Diabetes increases the expression of hypothalamic neuropeptides in a spontaneous model of type I diabetes, the nonobese diabetic (NOD) mouse // *Cell. Mol. Neurobiol.*- 2001.- Vol.21, No1.- P. 15-27.
19. Simpson K.A., Martin N.M., Bloom S.R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*- 2009.- Vol. 53, No. 2.- P. 120-128.
20. Valassi E., Scacchi M., Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*- 2008.- Vol. 18, No. 2.- P. 158-168.

ENKEPHALIN EXPRESSION IN THE HYPOTHALAMIC PARAVENTRICULAR NUCLEI IN THE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

A.V. ABRAMOV
M.N. KARNAUKH

Zaporozhye State Medical University

e-mail: abramov@zsmu.pp.ua

The article contains information about peculiarities of met- and leu-enkephalin expression in different subnuclei of hypothalamic paraventricular nuclei (PVN) in the rats with experimental diabetes. It was established that normally enkephalin expression is observed in small amount of PVN neurons; the total amount of met-enkephalin is 10 times more than leu-enkephalin amount. Diabetes development is accompanied by the increase of the quantity of neurons which express opioids, in the greater degree leu-enkephalin. Moreover, in the neurons of anterior and medial parvocellular subnuclei and posterior magnocellular subnucleus neurosecretion of opioids is inhibited, while in periventricular subnucleus neurosecretion is significantly activated. The mechanisms of enkephalinergic hypothalamic system adaptation to the conditions of metabolic disturbances, caused by diabetes mellitus are analyzed.

Key words: enkephalins, diabetes mellitus, hypothalamus.



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 572.025:617.3 – 053.6

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Е.М. СТАРОБИНА
Е.О. ГОРДИЕВСКАЯ
Н.Л. КЛИМОН
И.Е. КУЗЬМИНА

*Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский
научно-практический центр
медико-социальной
экспертизы, протезирования
и реабилитации инвалидов
имени Г.А. Альбрехта»
Министерства труда и
социальной защиты
Российской Федерации*

e-mail: nat-klimon@yandex.ru

В статье изложены результаты исследования профессиональных возможностей подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей, после проведенной комплексной профориентационной диагностики, включающей: социально-педагогическое, психологическое, психофизиологическое и функционально-биомеханическое исследования. Рассмотрены перспективы профессионального роста подростков на основе анализа трудовой деятельности взрослых инвалидов с аналогичной патологией.

Ключевые слова: подростки с нарушением двигательных функций верхних и нижних конечностей, профессиональные возможности, профессиональная ориентация, комплексная профориентационная диагностика.

Двигательные нарушения способны в значительной степени предопределять развитие качеств и свойств, в последующем способных выступать в роли профессионально важных, соответственно определять перспективы обучения, включая как их организационные аспекты, так и последующий профессиональный выбор, будущую трудовую перспективу в целом, а значит – особенности профессионального становления и интеграции в общество в целом [1]. Особую актуальность это представляет для подростков с нарушениями функций верхних и нижних конечностей, стоящих на пороге первичного профессионального выбора и нуждающихся в квалифицированной профессиональной ориентации [2].

В связи с этим, **целью** данного исследования стало изучение профессиональных возможностей подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей и их возможной перспективы профессионального роста в будущем.

Материалы и методы. Для определения профессиональных возможностей подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей, была проведена комплексная профориентационная диагностика детей старшего школьного возраста, проходивших лечение в стационаре ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, которая включала:

- социально-педагогическое обследование (социальная характеристика семьи, оценка образовательного и профессионального статусов, образовательного и трудового потенциалов подростка);

- психологическое обследование (оценка базовых интеллектуально-мнестических функций, характеристик эмоционально-мотивационной сферы и особенностей личности, значимых

в профориентации (включая оценку психологических возможностей к профессиональному обучению по избранной специальности), а также профессиональных склонностей и предпочтений и их адекватность в отношении актуальных возможностей обследуемого);

- психофизиологическое обследование (оценка состояния центральной нервной системы);
- функционально-биомеханическое исследование опорно-двигательной системы (ОДС), а также нейродинамических и психомоторных профессионально важных свойств и качеств;
- реабилитационно-экспертную диагностику трудовой составляющей реабилитационного потенциала инвалида.

Изучение возможной перспективы профессионального роста в будущем подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей, проводилось на основе анализа историй болезни взрослых пациентов трудоспособного возраста с аналогичной патологией, проходивших восстановительное лечение в стационаре в ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России. Для этого была разработана анкета для взрослых «Профессиональный статус», которая включала в себя такие пункты, как: возраст, диагноз, образование, профессиональный статус (характер трудовой деятельности до инвалидности, после ее получения, а также в настоящее время).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов социально-педагогического исследования показал, что в настоящее время 63,6% подростков обучаются в 8 классе, 9,1% в 9 классе, 18,2% – в 10 классе, 9,1% – в 11 классе. Из них большая часть детей обучается в школе общего типа – 81,8%, на домашнем обучении – 9,1%, в школе-интернате для одаренных детей – 9,1%. Свой уровень знаний подростки оценили как средний – 81,8%, высокий – 18,2%.

Среди любимых предметов в школе 54,5% подростков отметили математику, 18,2% выбрали физику, русский язык, физкультуру, 9,1% литературу, черчение, информатику, биологию, историю. У 18,2% подростков любимых предметов в школе нет.

Большинство исследуемых 63,6% дополнительно занимаются в кружках и секциях, таких как английский язык, «Дайвинг», художественная школа, «Резьба по дереву», спортивное ориентирование, компьютерные курсы, «Вышивание».

В дальнейшем планируют продолжить свое обучение в 10-11 классах 54,5%, в техникуме – 27,3%, в ВУЗе – 18,2%. Мотивация на профессиональное обучение и профессиональные намерения есть у 72,7% подростков.

Полной информацией о мире профессий в соответствии с заболеванием, об имеющихся и доступных для обучения учебных заведениях профессионального образования владеют 27,3% подростков, частичной – 45,5%. Данной информацией не владеют вообще 27,3%.

Профессиональные намерения 54,5% подростков – освоение полного среднего образования, 9,1% – среднее профессиональное образование, 27,3% – высшее. К сожалению, 9,1% подростков не знают своих дальнейших профессиональных намерений.

Большинству подростков профессия рекомендована родителями – 81,8%, только 18,2% выбрали ее самостоятельно. Ни у одного из подростков в ИПР нет рекомендаций относительно дальнейшего профессионального образования.

Результаты анализа психологического исследования подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей, проводимого с целью выявления у них психологических показателей профессионально важных качеств (ПВК) показал, что в общей структуре нарушений интеллектуально-мнестических функций (ИМФ) у данной группы подростков преобладают незначительные нарушения аттетивной функции.

Нарушения в аффективно-личностной сфере (АЛС) у 63,6% – умеренные; незначительные и выраженные зафиксированы только у 18,2% подростков (рис. 1).

Акцентуации характера, выявленные у школьников, обусловлены особенностями подросткового возраста, отражают их эмоциональное состояние, уязвимость личности по отношению к определенному рода психотравмирующим воздействиям.

Анализ оценки подготовленности подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей к выбору профессии показал, что уровень профессиональной информированности у 45,4% из них – низкий. Средний уровень профессиональной направленности (мотивации) зафиксирован у 63,6% и высокий у 36,4% подростков. Аналогичное соотношение наблюдается относительно профессиональных планов. Подростки с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей в большинстве случаев обладают средним (48,4%) и высоким (36,4%) уровнем готовности к выбору профессии, тогда как только у 15,2% он низкий (рис. 2).

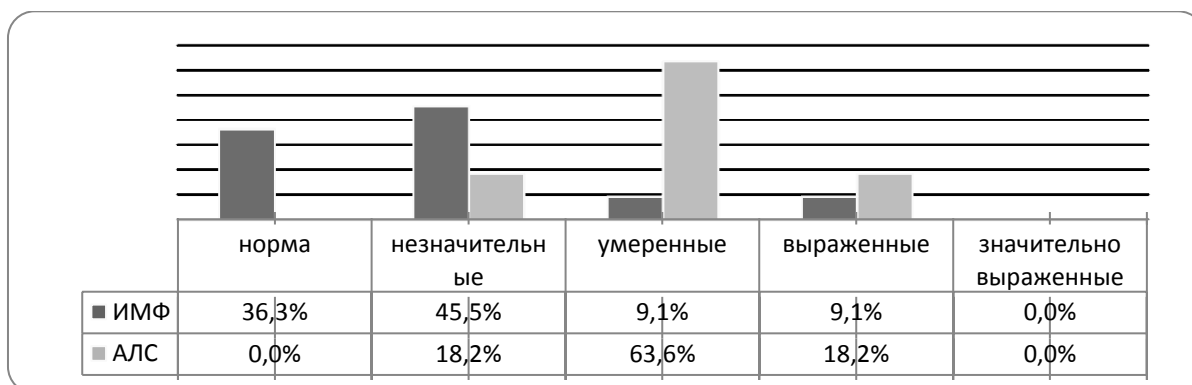


Рис. 1. Сравнительные показатели нарушений интеллектуально-мнестических функций (ИМФ) и аффективно-личностной сферы (АЛС) у подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей

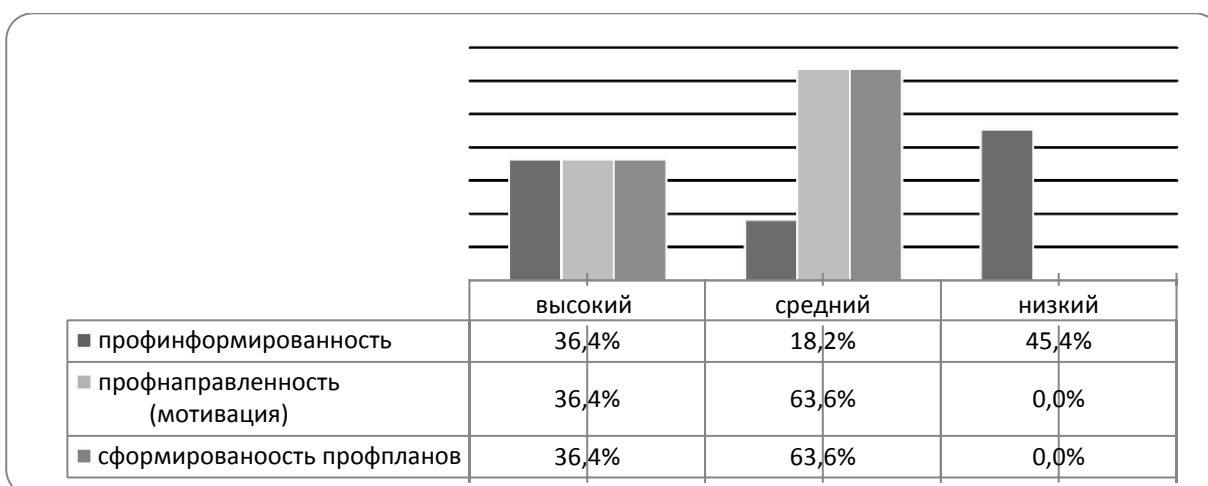


Рис. 2. – Результаты оценки подготовленности подростка с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей к выбору профессии

Позиция родителей (семьи) определялась в процессе беседы, которая проводилась на этапе, предшествующем обследованию подростка. При этом высокий уровень информированности о возможности профессионального обучения своего ребенка проявило 50,0% родителей. Семья, позиция родителей в отношении будущей профессиональной деятельности ребенка, их заинтересованность и информированность о возможностях его профессионального обучения в соответствии с состоянием здоровья играет значительную роль в формировании профессиональных планов, мотивации подростков на дальнейшее профессиональное обучение.

Результаты функционально-биомеханического исследования показали, что для повышения успешности выполнения трудовых операций, выполняемых подростками с указанными дефектами опорно-двигательного аппарата и подразумевающих координированные действия, необходимо специальное обучение с целью оптимального распределения функций правой-левой рук, а также осуществление мероприятий по психологической коррекции, нацеленной на формирование установки на адекватную по доступности профессию на основе конкретной операционной структуры деятельности с учетом имеющегося дефекта.

Полифункциональное психофизиологическое исследование показало, что адаптивные возможности к нагрузкам с нервно-психическим напряжением (НПН) в пределах нормы зафиксированы у 20,0%, умеренно снижены и значительно снижены у 40,0% подростков.

Всем подросткам противопоказаны работы, связанные со значительной и умеренной физической, статической и динамической нагрузкой, а также условия труда, характеризующиеся наличием вредных факторов, превышающих гигиенические нормативы для подростков.

По результатам реабилитационно-экспертной диагностики все подростки имеют высокую мотивацию на профобучение, но низкую на трудоустройство. При этом у всех отмечен

низкий уровень трудового потенциала. Относительно благоприятный трудовой прогноз имеют 60,0% подростков, сомнительный – 40,0%. У большинства подростков (80,0%) высокий уровень социальной составляющей реабилитационного потенциала и только у 20,0% он средний.

Способность к интеграции в общество (участие во всех обычных общественных взаимоотношениях) зафиксирована у большинства подростков (80,0%), при этом все они включены во все аспекты в жизни общества или в общество людей с общими интересами.

Анализ результатов историй болезни пациентов трудоспособного возраста, проходивших восстановительное лечение в клинике ФГУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, проводимый с целью изучения возможной перспективы профессионального роста подростков с нарушением двигательных функций верхних и нижних конечностей в будущем показал, что преобладающее число инвалидов с нарушением двигательных функций верхних и нижних конечностей составили взрослые со средним специальным образованием – 42 человека (39,0%). Несколько ниже количество пациентов с высшим – 30 человек (28,0%) и начальным профессиональным образованием – 23 человека (22,0%). Со средним (неполным) – 9 человек (8,0%) и со средним (полным) образованием – 3 человека (3,0%) (рис. 3).

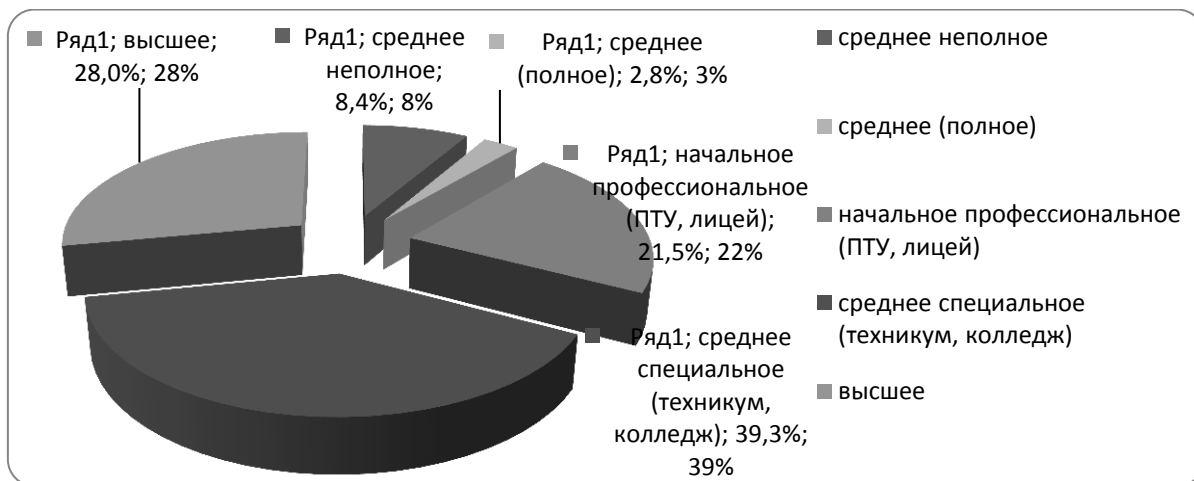


Рис. 3. Уровень образования взрослых инвалидов с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей

Среди профессий, которыми овладели взрослые с вышеуказанными патологиями, большая часть представлена рабочими специальностями – 35 человек (32,7%). Инженерно-техническими специальностями овладело 19 человек (17,8%). Среди других специальностей были отмечены – служащие – 13 человек (12,1%), представители гуманитарных профессий – 5 человек (5,0%), а также преподаватели и служащие в силовых структурах – по 3 человека (3,0%).

На момент нахождения в клинике из всех пациентов, большая часть не работали – 72 человека (67,3%), работали – 28 человек (26,2%), получали образование – 2 человека (1,9%). Главной причин прекращения трудовой деятельности – уход на инвалидность.

В результате анализа историй болезни выявлена следующая закономерность: дефекты верхних и нижних конечностей преобладают как правило взрослые, имеющие среднее неполное и полное среднее и начальное профессиональное образование, а также имеющие рабочие и инженерно-технические специальности.

Инвалиды, имеющие высшее образование, после полученных травм, как правило, продолжают работать по специальности, при этом занимают высокие должности – такие как директор фирмы, начальник участка и другие.

Только у 19 пациентов (17,8%) была определена мотивация к труду, которая показала, что нейтральной установкой обладают 8 человек (7,5%), позитивной – 7 человек (6,5%), негативной – 4 человека (3,7%).

У 7 пациентов (6,5%) выявлена мотивация на профессиональное обучение, из них высокой мотивацией обладают 4 человека (3,7%), средней – 2 человека (1,9%) и 1 человек (0,9%) имел низкую мотивацию.



Мотивация на трудоустройство диагностирована только у 8 пациентов (7,5%), из которых высоким и средним уровнем обладают одинаковое количество человек (3), что составило 2,8%, 2 человека (1,9%) имеют низкую мотивацию.

Анализ индивидуальных программ реабилитации, содержащих рекомендуемые виды и условия труда, показал, что при умеренных нарушениях функций нижних конечностей и 1 степени ограничения способности к трудовой деятельности могут быть рекомендованы обычные условия производства: выполнение трудовой деятельности на 0,5 – 0,75 ставки более низкой квалификации, неполный рабочий день или неполная рабочая неделя, дополнительный выходной день в неделю, благоприятный микроклимат, работа в теплом помещении (в кабинете), с легкой и умеренной физической, а также эмоциональной нагрузками, масса поднимаемого груза – от 5 до 15 кг, рабочая поза свободная, удобная, переменная (сидя, стоя), со свободным темпом работы, наклоны корпуса допускаются не более 100 раз за смену, пребывание на ногах – не более 60% рабочего, без ночных смен и командировок.

Учитывая условия труда и противопоказания инвалидам данной категории могут быть рекомендованы следующие виды труда: административно-хозяйственный (администратор, бухгалтер, экономика в разных сферах производства), канцелярский (делопроизводитель, секретарь), диспетчерский (диспетчер), легкие виды ручного труда, не требующие специальной подготовки (упаковщик готовой продукции, весовщик, браковщик), неквалифицированные виды труда (сторож, вахтер, контролер, дежурный), обслуживающий труд (провизор, курьер, инструктор парикмахерского дела), умственный труд (лаборант, врач-статист), работа в гуманитарном направлении (преподаватель в училище).

Инвалидам, имеющим выраженные нарушения функций нижних конечностей и 2 степень ограничения способности к трудовой деятельности может быть рекомендован труд I-II категории напряженности в специально созданных условиях – с созданием специального рабочего места, на дому, дистанционная занятость.

Исходя из этого может быть рекомендован интеллектуальный труд: дизайн и мультимедиа, Web-дизайн, программирование, диспетчирование, редактирование текстов, технический перевод; легкий ручной труд: сборка авторучек, фасовка мелкой галантереи; подсобный труд: фасовщица, выполнение несложных слесарных работ, сборка и ремонт замков [3].

Выводы. Проведенное комплексное профессиональное обследование подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей, позволило получить более полные сведения об их профессиональных возможностях с учетом индивидуальных психологических, психофизиологических и биомеханических особенностей, что нашло отражение в практических рекомендациях по выбору дальнейшего профессионального маршрута в соответствии с заболеванием.

Подростки с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей обладают довольно низким трудовым потенциалом за счет низкой мотивации на трудоустройство, неадекватности профпланов, отсутствия профессиональной подготовки. Высокой готовностью к профессиональному выбору обладают те подростки, чьи родители принимают активное участие в их профессиональном самоопределении. Для повышения уровня трудового потенциала и трудового прогноза необходимо проведение целенаправленной профориентационной работы, осуществление мероприятий по психологической коррекции, нацеленной на формирование установки на адекватную по доступности профессию на основе конкретной операционной структуры деятельности с учетом имеющегося дефекта.

Несмотря на врожденный или приобретенный дефект верхних и нижних конечностей взрослые инвалиды продолжают работать или планируют переобучение для последующего трудоустройства, что является положительным моментом при определении перспектив профессионального роста подростков с аналогичной патологией в будущем.

Литература

1. Методика оценки профессиональных возможностей подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей : метод. пособие/ под редакцией д.п.н. Е.М. Старобиной.- СПб. 2011. – 75 с.
2. Методика разработки профессиональных (трудовых) рекомендаций для подростков с нарушениями двигательных функций верхних и нижних конечностей: метод. пособие / под. ред. Е.М. Старобиной. – СПб., 2013. – 120 с.
3. Примерный перечень профессий рабочих, должностей служащих, востребованных на рынке труда Санкт-Петербурга, на которые могут трудоустраиваться инвалиды. – СПб.: КТЗН СПб, 2011. – 149 с.



THE STUDY OF PROFESSIONAL OPPORTUNITIES OF ADOLESCENTS WITH IMPAIRED MOTOR FUNCTION OF UPPER AND LOWER LIMBS

**E.M. STAROBINA
E.O. GORDIEVSKAJA
N.L. KLIMON
I.E. KUZMINA**

*Federal State Institution St.Petersburg
Scientific and Practical Centre of
Medical and Social Expertise,
Prosthetics and Rehabilitation named
after G.A.Albrecht of the Ministry of
Labour and Social Protection of the
Russian Federation*

e-mail: nat-klimon@yandex.ru

The article presents the results of a study of professional opportunities of adolescents with impaired motor function of upper and lower limbs after conducting a comprehensive career-oriented diagnostic, including: socio-pedagogical, psychological, psychophysiological and functional biomechanical study. The prospects for professional growth based on analysis of adolescent employment of disabled adults with the same disease were considered.

Keywords: adolescents with impaired motor function of upper and lower extremities, professional opportunities, career guidance, career guidance comprehensive diagnostics.



УДК 613.9+616.7 : 616-06

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПОЛИМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Ю.И. ЖУРАВЛЕВ¹**С.А. ШЕРЕМЕТ²****В.Н. ТХОРИКОВА³**

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²ОГБУЗ «Шебекинская центральная районная больница», Белгородская область, Россия

³Городская поликлиника № 7 МБУЗ «Городская клиническая больница № 2», г. Белгород

e-mail: sheremetdoc@mail.ru

В работе обобщены проблемы оказания первичной медико-санитарной и специализированной ортопедо-травматологической помощи пациентам с полиморбидными состояниями, обусловленными, в первую очередь, хроническими социально-обусловленными заболеваниями. Показаны особенности течения и диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата на фоне полиморбидности, их медико-социальная значимость, организационные подходы к лечению, реабилитации, повышению качества жизни пациентов. Предложены пути оптимизации медицинской помощи полиморбидным пациентам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата на основе принципов системного подхода.

Ключевые слова: опорно-двигательный аппарат, заболевания, травмы, полиморбидность, организация здравоохранения

Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) в настоящее время широко распространены во всем мире, встречаются независимо от пола и возраста, и представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Продолжающиеся интенсивное развитие промышленности, механизации и автоматизации сельского хозяйства, увеличение количества транспортных средств вывели, особенно в последние годы, проблему травматизма в разряд первоочередных [21, 38, 53].

Высокая медико-социальная значимость травматизма определяется несколькими факторами: его широкой распространенностью, длительными сроками госпитализации и временной нетрудоспособности пациентов, высокими уровнями смертности и инвалидности, значительными прямыми и косвенными (вследствие утраты трудового потенциала общества) экономическими потерями [5, 21, 57].

Среди лиц экономически активного возраста смертность от травм по наносимому обществу суммарному экономическому и медико-социальному ущербу, а также по годам «недожитой» жизни, занимает первое место в структуре общей смертности, опережая сердечно-сосудистые (ССЗ) и опухолевые заболевания, и составляет, по данным разных авторов, от 45 до 52% [4, 50].

В России только в дорожно-транспортных происшествиях ежегодно получает травмы более 300 тыс. человек, из которых свыше 30 тыс. погибает. Экономический ущерб от гибели, ранения людей и повреждения транспортных средств составляет в целом по России около 15% от бюджета страны [9, 51].

От различных травм в мире ежегодно погибает около 1,5 млн. человек. Травматизм в структуре смертности населения занимает третье место в экономически развитых, и четвертое место в развивающихся странах, после ССЗ, злокачественных новообразований, болезней органов дыхания и инфекционных заболеваний [25].

В настоящее время в структуре травматизма особое место занимают множественные и сочетанные травмы, которые, как правило, сопровождаются массивной кровопотерей, острыми расстройствами кровообращения, дыхания, обмена веществ. За последние годы частота сочетанных и множественных повреждений значительно увеличилась и составляет около 5-12% всех травм [50, 53].

Летальность при множественных травмах высока во всем мире и составляет, в разных странах, от 15 до 59%. Сочетанные повреждения в России являются одной из основных причин смертности населения, у лиц трудоспособного возраста эта причина выходит на первое место. Летальность при сочетанной травме более чем в 3 раза выше, чем при изолированных повреждениях [4, 21, 50].

Особую социальную значимость проблеме травматизма придает высокая степень инвалидизации пациентов. По данным разных авторов инвалидами становятся от 25 до 45% пострада-

давших. Инвалидность, вызванная последствиями травм, занимает третье место в структуре общей инвалидности [21, 51].

Актуальной проблемой здравоохранения являются также болезни ОДА, объединяющие свыше 150 нозологических форм. В последние годы проблема болезней ОДА остается в сфере пристального внимания специалистов [37]. Так, ВОЗ провозгласила первое десятилетие XXI века Декадой болезней костей и суставов (Bone and Joint Decade, 2000-2010), особо выделив такие заболевания, как остеоартроз (ОА), остеопороз, ревматоидный артрит, травматические повреждения, а также, боль в нижней части спины [37, 41].

Различными заболеваниями крупных суставов страдает около 12% населения Земли. Одним из наиболее распространенных заболеваний ОДА является остеоартроз («правильнее» – остеоартрит). Частота ОА увеличивается с возрастом и составляет в группе лиц до 45 лет – 3-5%, у пациентов от 45 до 64 лет – 30%, после 65 лет заболевание встречается более чем у 2/3 пациентов, лидируя даже по сравнению с ССЗ. Исследования последних лет доказали, что при наличии клинических симптомов ОА увеличивается риск смерти от ССЗ – 1,71 (1,49-1,98), от любых причин – 1,55 (1,41-1,98) [43]. Высокая распространенность ОА связана, в частности, – с увеличением продолжительности жизни, «старением» населения и повышением удельного веса людей старше 60 лет в общей популяции [45, 46, 47].

Заболевания ОДА характеризуются значительными показателями заболеваемости, временной и стойкой утраты трудоспособности. Частота стойкой утраты трудоспособности у пациентов с ОА, например, сравнима с группой больных, страдающих ССЗ [38, 45, 65]. Заболеваемость ОА у пациентов поликлиники пожилого возраста старше 65 лет составляет, по данным Хитрова Н.А. (2005), 6,2%. При этом соотношение мужчин и женщин, страдающих ОА, равняется 1:2,6, средний возраст больных ОА ($68,8 \pm 0,5$ года) в 1,3 раза превышает средний возраст пациентов поликлиники, в то же время у лиц старше 90 лет заболеваемость ОА не увеличивается. Частота поражения параартикулярных тканей при обострении гонартроза возрастает в 2,5 раза, причем преимущественно страдают медиальные отделы сустава. У больных гонартрозом сопутствующие заболевания встречаются в 1,7 раза чаще, чем у пациентов поликлиники, причем старческая катаракта, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), ИБС – чаще, более чем в 2 раза [58].

Показано, что патология сосудов может инициировать и/или усугублять течение заболевания суставов. Серьезными факторами, усугубляющими течение ССЗ у больных с ОА, являются ограничение физической активности и нерациональная фармакотерапия клинических проявлений ОА (повышение риска кардиоваскулярных катастроф рассматривается как класс-специфический побочный эффект для всех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПП)) [36]. НПП, широко используемые в терапии заболеваний ОДА, обладают рядом серьезных побочных эффектов. Поэтому вопрос поиска методов безопасной анальгетической и противовоспалительной терапии при заболеваниях ОДА остается актуальным. В частности, в качестве перспективного альтернативного метода обезболивания при осложненном остеопорозе, в том числе, – в условиях восстановительной медицины, предложен лазерофорез фитомеланина, отличающийся отсутствием нежелательных эффектов и высокой безопасностью биофармпрепаратов [7].

Наличие соматической патологии, в том числе, – кластеров метаболического синдрома (МС), предлагается учитывать и при прогнозировании комплексного регионарного болевого синдрома при переломе лучевой кости в типичном месте. При этом, среди прочих, выделены такие прогностические маркеры, имеющие объяснимое влияние на вероятность формирования комплексного регионарного болевого синдрома, как гипертоническая болезнь, СД, системный остеопороз, желчнокаменная болезнь, противопоказания к использованию физиотерапевтических методов при гипертонической и ишемической болезнях сердца [6].

ОА существенно влияет на качество жизни (КЖ) пациентов, вначале из-за болей в пораженных суставах, а в дальнейшем – из-за ограничения объема движений, вплоть до анкилозирования. Это приводит к нарушению ходьбы, потребности в использовании дополнительной опоры или посторонней помощи при передвижении [34, 56].

Высока и медико-социальная значимость заболеваний ОДА. Она обусловлена целым рядом факторов: широкой распространенностью, особенно среди лиц старшего возраста; прогрессирующим характером течения со склонностью к хронизации процесса; высоким уровнем инвалидизации больных, сочетанием с тяжелыми ССЗ, СД, ожирением и другими хроническими социально-обусловленными неинфекционными заболеваниями (ХСОНЗ) человека.

Заболевания ОДА нередко начинают формироваться уже в молодом возрасте. Показано, что нарушения биомеханических взаимоотношений между составляющими ОДА: позвоночник – таз – нижние конечности (стопа) являются одной из причин алгических синдромов в спине у 66% молодых людей [18]. Между тем, несмотря на высокую распространенность, в настоящее



время заболевания ОДА не отнесены к числу приоритетных проблем здравоохранения, что связано, по-видимому, с относительно низкими показателями смертности по сравнению с другими заболеваниями. В силу этого больные, нередко, обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях, когда время для эффективного консервативного лечения уже упущено, а другие методы лечения оказываются трудоемкими, дорогостоящими и не всегда эффективными [28, 38, 46, 63].

Между тем осложнения терапии, прежде всего – лекарственной, порой могут свести на нет клинический эффект и быть опасными. В частности, ряд препаратов способен приводить к падениям пожилых пациентов в связи с неврологическими осложнениями [60], а применение НПП – к более высокому уровню смертности от ИБС и заболеваний ЖКТ [35]. Нежелательные эффекты лекарственной терапии являются причиной 10-20% госпитализаций пожилых людей. Риск госпитализации, вследствие серьезного побочного эффекта у пожилых людей, примерно в шесть раз превышает таковой у более молодых пациентов [54]. Оптимизация лекарственной терапии должна быть в зоне внимания не только врачей, но и провизоров аптек, осуществляющих консультативную помощь в целях обеспечения ответственного самолечения такой категории пациентов [52].

Одной из серьезных проблем травматологии и ортопедии в настоящее время является лечение повреждений тазобедренного сустава у лиц пожилого и старческого возраста. Несмотря на достижения в этой области имеется и ряд проблем. Тщательное и всестороннее предоперационное обследование пожилых пациентов, наличие на операции не менее трех типовых размеров эндопротеза, необходимость щадящей техники операции и сокращения ее продолжительности до полутора часов; решение проблемы выравнивания длины конечности, выбора конструкции вертлужного компонента и метода его крепления; специальные программы реабилитации, существенно повышают трудоемкость и стоимость вмешательства [20].

Всё это обуславливает значительный экономический ущерб от заболеваний ОДА. Прямые (затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические мероприятия, на лекарственные препараты, содержание больного в лечебном учреждении) и не прямые (оплата листков временной нетрудоспособности, пенсий по инвалидности) затраты, связанные с ведением пациентов, страдающих заболеваниями и травмами ОДА, огромны, а поиск способов их снижения представляется одной из актуальных задач здравоохранения [35, 38].

Заболеваемость населения в настоящее время носит выраженные черты полиморбидности (П), испытывающей неуклонную тенденцию к увеличению [39]. Вероятность развития П увеличивается с возрастом. У пациентов пожилого и старческого возраста заболевания взаимно отягощают друг друга и затрудняют как диагностирование, так и лечение [3, 17]. В частности, в пожилом возрасте, более активным течением болезни с быстрым формированием эрозий, развитием анкилозов, а также – неблагоприятным прогнозом, характеризуется ревматоидный артрит. Его диагностика на ранних стадиях представляет у таких пациентов значительные трудности вследствие сложности объективизации ряда клинико-лабораторных проявлений болезни, наличия коморбидных заболеваний и состояний [32]. При этом показано, что развитие возраст-ассоциированных заболеваний, в первую очередь – патологии ОДА, связано с социальными характеристиками и условиями жизни пациентов [22]. П во многом связана с формальным отношением к мерам первичной и вторичной профилактики, практически отсутствием реального диспансерного наблюдения [13]. П, наряду с крайней тяжестью состояния при госпитализации, выступают объективными факторами летальных исходов пациентов старческого возраста с инфарктом миокарда. В половине случаев летальных исходов ситуация также усугубляется наличием объективных препятствий оказанию медицинской помощи, выражающихся в позднем обращении, самолечении, нарушении режима, изменении доз лекарственных препаратов [8]. Поли- и коморбидность, обуславливая значительные изменения классической клинической симптоматики течения заболеваний, может оказывать существенное влияние на процесс диагностики и лечения. Коморбидность патологий, проанализированная за определенный временной промежуток, может использоваться для радикального определения маркеров риска, факторов риска, абсолютного риска, конечных точек, смертности [55].

Однако использование стандартного диспансерного обследования не позволяет полноценно выявить П. Для этого, по данным Шилова А.М. с соавт. (2009), требуется включение в программу обследования целого ряда дополнительных высокотехнологичных и дорогостоящих исследований (оценка гормонального фона, УЗИ внутренних органов, исследование крови на наличие антител к многочисленным инфекциям, диагностика микро – и макроэлементозов и др.). Показано, что диагностическая информативность комплексного обследования по программе «Золотой стандарт диагностики» при первичном обращении в условиях первичного звена существенно выше, чем при использовании стандартного (выявляемость П составляет 89,8% и 54,2% соответственно) [62].

П рассматривается, в том числе, и как фактор риска развития послеоперационных осложнений у пациентов пожилого возраста [16]. Ассоциированные П состояния считаются в настоящее время междисциплинарной проблемой, к решению которой необходимо привлекать врачей различных специальностей [14].

Основными заболеваниями, формирующими П, являются ХСОНЗ. Лечение пожилых П пациентов требует значительных трудовых ресурсов [30]. Есть основания полагать, что при сочетании травм и заболеваний ОДА с фоновыми ХСОНЗ и другими заболеваниями потребность в человеческих, материальных и временных ресурсах существенно возрастает.

Примером широко распространенного ХСОНЗ выступает МС – комплекс метаболических, клинических и гормональных нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью. Согласно современным представлениям, МС – это кластер, включающий АГ, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), гипергликемию, дислипидемию, нарушения системы гемостаза и др. Проблема сочетания заболеваний и травм ОДА с МС и его компонентами, а также другой соматической патологией, привлекает внимание многих исследователей [10, 31].

Вопрос о первопрочине МС обсуждается, поскольку все его причины тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены. Одну из ключевых ролей в прогрессировании МС и развитии клинических его проявлений играют окисленные липопротеины низкой плотности (оЛПНП). Показано, что оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов [70], в частности, – нарушая их метаболизм [66]. Повышение уровня оЛПНП выявлено у 60%, анти-оЛПНП – у 29% больных с ОА. Для больных, имеющих высокий уровень оЛПНП, характерен симптомокомплекс включающий моно и олигоартроз с длительностью заболевания более 5 лет и III и IV рентгенологической стадией заболевания, а также – III классом функциональной недостаточности суставов. Для больных, имеющих высокий уровень анти-оЛПНП, характерен полиостеоартроз с быстро прогрессирующим течением, наличием вторичного синовита, большей длительностью заболевания (не менее 10 лет), III рентгенологической стадией заболевания, II-III классом функциональной недостаточности суставов [49].

МС, будучи полиморбидным состоянием, может выступать в качестве модели ХСОНЗ при разработке подходов к совершенствованию организации медицинской помощи этой категории пациентов. Травматологическую и ортопедическую патологию, возникающую у пациентов с МС и его компонентами целесообразно разделить на две группы: первая – заболевания, патогенетически не связанные с МС (хронологическая коморбидность), и заболевания, патогенетически связанные с МС (синтропия). В первую группу должны быть включены, по-видимому, случайные травмы, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, артропатии, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями и др.; во вторую – нетравматические ампутации, невропатическую артропатию Шарко [68], ОА и др. Однако можно полагать, что врачи практического здравоохранения при установлении таких связей, в ряде случаев, могут испытывать затруднения.

Основной компонент МС – АО и другие формы ожирения в настоящее время во всем мире являются одними из самых распространенных хронических заболеваний. А большое количество осложнений, частое возникновение коморбидных заболеваний (атеросклероза, АГ, СД 2 типа, ОА, желчно-каменной болезни, онкологических заболеваний) ставит проблему ожирения в ранг первостепенных. Ожирение, а также его сочетание с профессиональными вредностями являются ведущими факторами развития заболеваний ОДА [2, 26, 27, 59].

В настоящее время около четверти населения экономически развитых стран страдают МС, а в возрастной группе старше 50 лет клинические его признаки имеются почти у половины мужчин и женщин. Между тем, доля не диагностированного СД 2 типа (развивающегося преимущественно у лиц пожилого возраста) достигает 29–32% от общей его распространенности. Без малого у половины пациентов с установленным диагнозом ИБС имеется не выявленный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе и/или гипергликемия натощак [33, 61]. При этом доля пациентов, страдающих СД 2 типа, растет пропорционально возрасту, а оказание им скорой медицинской помощи, в том числе и при травмах, требует использования особых, более дорогостоящих технологий [11]. В немалой степени течение СД может осложняться дисплазией соединительной ткани, распространенность которой колеблется, по данным разных авторов, в диапазоне 25–80% [23, 40, 44]. Ожирение, наряду с ССЗ, СД 2 типа, онкопатологией и остеопорозом часто ассоциируется с ОА [67].

Интерес врачей-травматологов и ревматологов к проблеме МС обусловлен, прежде всего, тем, что у пациентов, страдающих МС смертность в 20 и более раз выше, чем у больных с той же патологией, но без МС [1]. Особенно актуальна эта проблема в старших возрастных группах, где степень выраженности П наиболее высока, а количественная и качественная ее оценка рас-



считается как одно из важных условий успешного лечения и реабилитации [24]. Кроме того у больных пожилого и старческого возраста наиболее часто встречается ятрогенная патология, основными факторами которой являются не всегда обоснованная госпитализация, многочисленные диагностические исследования, нередко – инвазивные, полипрагмазия [15].

Сочетанная соматическая патология нередко осложняет не только лечение, но и реабилитацию лиц пожилого возраста. Хроническое течение заболеваний, стертость клинической картины, лекарственный полиморфоз, одновременная и последовательная поликаузальная моносимптоматика, изменяющаяся фармакокинетика и фармакодинамика обуславливают необходимость разработки и внедрения новых форм и методов комплексной реабилитации этой категории пациентов [29].

Сочетание МС с травмами и заболеваниями ОДА снижает КЖ пациентов за счет изменения субъективного восприятия физической работоспособности и влияния физического состояния и интенсивности болевых ощущений на повседневную и профессиональную деятельность. Между тем, улучшение КЖ людей, а также профилактика и лечение хронических заболеваний обозначены ВОЗ как приоритетный проект второго десятилетия XXI века [12, 64].

Таким образом, травмы и заболевания ОДА, развивающиеся на фоне ХСОНЗ, обуславливающих полиморбидность, требуют особых подходов к организации медицинской помощи таким пациентам. Сочетание травм, заболеваний ОДА с ХСОНЗ и МС, в частности, находится в зоне пристального внимания исследователей и клиницистов. Многообразие клинико-социальных факторов, характерных для полиморбидных пациентов с заболеваниями и травмами ОДА, с организационных позиций, требует их систематизации, которая позволит разработать новые или оптимизировать существующие программы оказания первичной и специализированной медицинской помощи. С точки зрения практического использования представляется целесообразным выделить следующие программы:

1. Создание методов комплексной оценки здоровья, в том числе, – пожилых и полиморбидных пациентов, с изучением показателей не только физического, но и психического и социального здоровья [19].

2. Создание современных методов оценки П, позволяющих оптимизировать как ведение пациента в условиях первичной медико-санитарной помощи, так и в условиях специализированного стационара.

3. Программа клинико-фармакологической поддержки (достижение оптимальных показателей «цена-качество»; профилактика, раннее выявление и лечение неблагоприятных эффектов медикаментозной терапии; широкое использование неинвазивных способов введения лекарственных препаратов; создание системы провизорского обеспечения ответственного самолечения).

4. Программа прогнозирования течения заболеваний, осложнений, нетрудоспособности и т.д.

5. Программа оказания хирургической помощи (обеспечение доступности ассортимента типо-размеров высокотехнологичных изделий (эндопротезов); использование хирургических и анестезиологических технологий, позволяющих сократить продолжительность операции и ее травматичность; прогнозирование риска и его снижение).

6. Программа профилактики остеопороза и его осложнений (скрининг, профилактика падений, системная терапия).

7. Программа реабилитации (повышение КЖ путем обучения пациентов и членов их семей, в том числе, – с целью повышения комплаенса; обеспечение вспомогательными устройствами; совершенствование процесса санаторно-курортного отбора; ресоциализация).

8. Программа экспертизы трудоспособности.

9. Программа дополнительного профессионального образования врачей и медицинских работников со средним образованием с целью повышения клинической настороженности и овладения программами и алгоритмами лечебно-профилактической работы с полиморбидными пациентами в ортопедо-травматологических отделениях и кабинетах.

С учетом больших объемов информации, которую врачу и медицинской сестре в сжатые сроки необходимо собрать, переработать и сохранить в процессе наблюдения за полиморбидными пациентами с заболеваниями ОДА, представляется целесообразным использование современных информационных технологий, способных обеспечить реализацию принципов интегративного подхода через методы системного анализа.

Новые программы и алгоритмы оказания всех видов как первичной медико-санитарной, так и квалифицированной и специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями и травмами ОДА и соматически обусловленного преморбидного фона, основанные на системном анализе, позволят, в свою очередь, оптимизировать расходы, повысить качество обслуживания и реализовать принцип персонификации медицинских услуг.



Литература

1. Абдухакимова, Н.А. Частота и уровни некоторых основных компонентов метаболического синдрома у больных подагрой при сахарном диабете и нарушенной толерантности к глюкозе [Текст] / Н.А. Абдухакимова, Д. Т. Хатамова, У. К. Каюмов // Врач-аспирант. – 2009, № 3. – С. 182-186.
2. Алексеева, Н. С. Оценка эффективности и качества медицинской помощи населению с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Н. С. Алексеева, Е. Н. Лобыкина, О. И. Салмина-Хвостова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 4. – С. 44-46.
3. Арьева, Г.Т. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии [Текст] / Г.Т. Арьева, Н.В. Советкина, Н. А. Овсянникова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2001. – Т. 24, №4. – С. 612-619.
4. Багненко, С. Ф. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы [Текст] / С. Ф. Багненко, А. С. Ермолов, В. В. Стожаров [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2008. – №3. – С. 3-7.
5. Баранов, О. П. Особенности формирования потерь населения агропромышленного региона от травм и несчастных случаев [Текст] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2011, №2. – С. 41-43.
6. Баховудинов, А. Х. Прогнозирование вероятности формирования комплексного регионарного болевого синдрома при переломе лучевой кости в типичном месте [Текст] / А. Х. Баховудинов, В. И. Подолужный, А. А. Панов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Том 25, № 1. – С. 51-56.
7. Беляева, Е.А. Новая технология безопасной анальгетической терапии при осложненном остеопорозе [Текст] / Е.А Беляева, В.Г. Купеев, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 3. – С. 122-125.
8. Бисюк, Ю.В. Летальные исходы пациентов старческого возраста с инфарктом миокарда, обусловленные обстоятельствами объективного характера [Текст] / Ю.В. Бисюк // Медицинское право. – 2012. – №3. – С. 43-45.
9. Боровков, В. Н. Оценка мер, направленных на снижение потерь вследствие дорожно-транспортного травматизма [Текст] / В.Н. Боровков // Здравоохранение Российской Федерации. 2010, № 1. – С. 21-26.;
10. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению [Текст] / С. А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56-60.;
11. Вёрткин, А.П. Стационар скорой медицинской помощи: оптимизация ведения больных с осложненным течением сахарного диабета [Текст] / А.П. Вёрткин, А.Ю. Магомедова, Ю.В. Прохорова // Врач скорой помощи. – 2012. – № 5. – С. 50-55.
12. Вёрткин, А. Коморбидность [Текст] / А. Вёрткин, М. Румянцев, А. Скотников [Текст] // Медицинская газета. – 2013, №13. – С. 8-9.
13. Горшунова, Н.К. Диагностика полиморбидности в практике семейного врача [Текст] / Н.К. Горшунова // Врач. – 2006. – № 1. – С. 10-11.
14. Гуцаленко, О.О. Поліморбідність як міждисциплінарна проблема [Текст] / О.О. Гуцаленко, Ю.А. Кострікова, Л.М. Сало [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2010. – № 3. – С.10-13.
15. Дворецкий, Л. Ятрогенные события у пожилых больных [Текст] / Л. Дворецкий // Врач. – 2012. – № 5. – С.14-17.
16. Дибиров, М.Д. Профилактика осложнений при хирургическом лечении вентральных грыж в пожилом и старческом возрасте [Текст] / М.Д. Дибиров, М.Р. Кукубава, М.И. Измаилов [и др.] // Врач скорой помощи. – 2012. – № 6. – С. 46-52.
17. Долгова, Л.Н. Возрастной аспект локальной терапии остеоартрита [Текст] / Л.Н. Долгова // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 7-10.
18. Жернакова, Н.И. Проблема боли в спине у молодых людей. Статическое плоскостопие и остеохондроз поясничного отдела позвоночника [Текст] / Н.И. Жернакова, В.Н. Ирхин, И.В. Ирхина [и др.] // Клиническая неврология. – № 3, 2009. – С. 4-16.
19. Журавлев, Ю.И. Полипараметрический метод сбора и оценки медико-социального анамнеза семьи в условиях первичной медико-санитарной помощи [Текст] / Ю.И. Журавлев, П.А. Шептун, Н.П. Дорошкова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 120-124.
20. Зоря, В.И. К вопросу о тотальном эндопротезировании поврежденных тазобедренного сустава у лиц старческого возраста [Текст] / В.И. Зоря, С.Ф. Гнетецкий, В.В. Гурьев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4 (50). – С. 117-122.
21. Королев, В.М. Организация медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой в условиях травмоцентра первого уровня [Текст] / В.М. Королев, В.Н. Кораблев. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2012. – 98 с.
22. Курпьянова, В.А. Результаты факторного анализа взаимосвязи социально-демографических и клиничко-функциональных показателей с вероятностью выявления возраст-ассоциированных заболеваний в популяции Северо-запада России [Текст] / В.А. Курпьянова, А.Г. Захарчук, С.В. Жеребцов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, №3. – С. 563-568.
23. Курникова, И.А. К проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на риск развития патологии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом [Текст] / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, И.С. Маслова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3, Вып. 2. – С. 71-74.
24. Лазебник, Л. Б. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка [Текст] / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18, №1-2. – С. 36-42.



25. Лихтерман, Б. Черепно-мозговая травма. Что делать? // Медицинская газета. – 2009. – № 11.
26. Лобыкина, Е. Н. Проблемы избыточной массы тела и ожирения среди работников бюджетной сферы [Текст] / Е. Н. Лобыкина, О. И. Салмина-Хвостова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008.- №2. – С. 41-43.
27. Лобыкина, Е. Н. Социально-экономические аспекты лечения больных с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Е. Н. Лобыкина, О. И. Салмина-Хвостова, Н. С. Симутина // Здравоохранение Российской Федерации. –2008.- № 3. – С. 47-51.
28. Макушин, В.Д. Лечение больных гонартрозом с сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / В.Д. Макушин, О.К. Чегуров, М.Ю. Фоминская [и др.] // Гений ортопедии.-2006.-№ 2.-С. 40-44.
29. Маличенко, С.Б. Реабилитация лиц пожилого возраста с сочетанной соматической патологией. Современные возможности и перспективы [Текст] / С.Б. Маличенко, Л.Т. Идрисова, Ю.Г. Паяниди [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.-2011.-№ 2.-С. 47-48.].
30. Мальцев, С. Н. О негативных особенностях лечения пожилых пациентов [Текст] / С.Н. Мальцев // Клиническая геронтология.- 2012.- Т. 18, №7-8.- С. 14-17.
31. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром: практ. аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях [Текст] : пособие для врачей / М. Н. Мамедов. – М. : ФАС-медиа, 2005. – 35 с.
32. Мартусевич, Н.А. Ревматоидный артрит у лиц пожилого возраста [Текст] / Н.А. Мартусевич // Рецепт.-2011.-№ 3.- С. 99-106
33. Маслова, О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений [Текст] / О. В. Маслова, Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2011.- № 3. –С. 6-12.
34. Матвеев, Р. П. Восстановительное лечение больных гонартрозом при повреждениях менисков [Текст] / Р. П. Матвеев, С. В. Брагина // Врач-аспирант. – 2011, № 6. – С. 273-282.;
35. Мендель, О.И. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного [Текст] / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // РМЖ.-2009.-Т. 17, № 21.- С. 1472-1475.
36. Мендель, О. И. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи [Текст] / О.И. Мендель // Успехи геронтологии.- 2010.- Т. 23, № 2. –С. 304-313.
37. Мешалкина, Л. Ю. Сравнительная оценка десятилетней вероятности по шкале FRAX и реальной частоты переломов у женщин пожилого возраста с остеопорозом [Текст] / Л. Ю. Мешалкина // Клиническая геронтология.- 2012.- Т. 18, № 1-2.-С. 19-22.
38. Миронов, С. П. Болезни костно-мышечной системы как социально-экономическая проблема [Текст] / С. П. Миронов, Н. А. Еськин, Т. М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. -2012, № 2 – С. 3-7.;
39. Митрофанов, И.М. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней [Текст] / И.М. Митрофанов, Ю.А. Николаев, Н.А. Долгова [и др.] // Клиническая медицина.- 2013.- Т. 91, № 6.- С. 26-29.
40. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК [Текст] // Функциональная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 61–87.
41. Насонова, В. А. Международное десятилетие болезней, костей и суставов (2000-2010) – многодисциплинарная акция [Текст] / В.А. Насонова // Тер. архив. – 2001. – № 5. – С. 5-8.
42. Насонова, В. А. Остеоартроз – проблема полиморбидности [Текст] / В.А. Насонова // Consilium medicum. – 2009. – Т.11. – №2. – С. 5-8.
43. Наумов, А.В. Современные возможности коррекции субхондральной кости как главного патогенетического фактора прогрессирования остеоартроза [Текст] / А.В. Наумов // Тер. архив.- 2014.- Т. 86, № 1.- С. 60-65.
44. Нечаева, Г.И. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.И. Нечаева, Е.А. Лялюкова, Н.Н. Мекина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 76–80.
45. Плахотина, Н. А. Критерии оценки изменений тазобедренных суставов по данным компьютерной томографии в предоперационном обследовании больных коксартрозом [Текст] / Н. А. Плахотина, И. С. Пискунов, А. И. Колесник [и др.] // Врач-аспирант. – 2011, № 1. – С. 161-168.
46. Рахмилевич, А. Б. Суставное трение в норме [Текст] / А. Б. Рахмилевич, А. В. Чанцев, Е. А. Распопова // Врач-аспирант. – 2011, № 2. – С. 630-636.
47. Ревматология. Национальное руководство [Текст] / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: Гэотар-Медиа. -2008, 714 с.
48. Сазонова, Н. В. Распространенность остеоартрозов крупных суставов нижних конечностей и оказание специализированной помощи [Текст] // Здравоохранение Российской Федерации. 2008, № 5. – С. 30-33.
49. Симакова, Е. С. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена окисленных липопротеинов низкой плотности при остеоартрозе [Текст] [Электронный ресурс] / Е.С. Симакова, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова [и др.] // Врач-аспирант. – Режим доступа: <http://vrach-aspirant.ru/articles/rheumatology/13066/> (дата обращения 06.02.2014).
50. Соколов, В. А. Множественные и сочетанные травмы [Текст] / В.А. Соколов. – М. : Медицина, 2006. – 256 с.
51. Стародубов, В. И. Типология Российских территорий по уровню смертности от транспортных происшествий [Текст] / В. И. Стародубов, В. Н. Боровков // Моделирование в здравоохранении. – 2010. – №4.– С. 39–47.



52. Третьякова, Е.В. Основные аспекты лекарственной терапии гериатрических больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата [Текст] / Е.В. Третьякова, Л.В. Мошкова // Вестник РУДН. Сер. Медицина. Спец-ть «Фармация».- 2004.- №4.- С. 171-176.
53. Тюрин, А. С. Использование интегральных шкал для прогноза сроков лечения пациентов с переломами костей таза при сочетанной травме [Текст] / А. С. Тюрин, И. Е. Гридчик, Н. Н. Шипков [и др.] // Врач-аспирант. – 2012, №1. – С. 359-363.
54. Ушкалова, Е.А. Проблемы безопасности лекарственной терапии у пожилых людей [Текст] / Е.А. Ушкалова, М.А. Гуртуева // Новая аптека.-2001.-№ 1.-С. 15-19.
55. Фадеенко, Г.Д. Коморбидность и высокий кардиоваскулярный риск – ключевые вопросы современной медицины [Текст] / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев, А.А. Несен [и др.] // Украинский терапевтический журнал.- 2013.- № 1.- С. 102-107.
56. Харитонова, Т. И. Особенности течения гонартроза у женщин в постменопаузальном периоде. // Врач-аспирант. – 2013, № 3. – С. 63-69.
57. Хетагурова, А. К. Медико-социальные аспекты травматизма в Тюменской области: современные подходы к совершенствованию травматологической помощи [Текст] / А. К. Хетагурова, О. В. Галиулина // Сестринское дело. – 2008. – №8. – С. 14-18.
58. Хитров, Н. А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема наличия сопутствующих заболеваний [Текст] / Н. А. Хитров // Терапевтический архив.- 2005.-Т. 77, № 12.- С. 59-64.
59. Черных, Т. М. Исследование патологии костно-мышечной системы у работников предприятий Воронежской области [Текст] / Т. М. Черных, В. А. Бесько, Т. В. Белоус // Вестник Российской военно-медицинской академии.-2013.- № 1.- С. 127-130.
60. Шакирова, И. Неврологические осложнения лекарственной терапии – одна из причин падений пожилых [Текст] / И. Шакирова, Н. Фокина // Врач.-2008.-№10.-С. 57-63.
61. Шестакова, М.В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007 // Сахарный диабет – 2008.- № 1. – С. 97-99.
62. Шилов, А.М. Роль комплексного обследования в системе первичного звена здравоохранения («Золотой стандарт» диагностики) [Текст] / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, Р.У. Балтаева // Российские медицинские вести.- 2009.- Т. 214, № 1.-С. 37-41.
63. Широкова, Л. Ю. Применение аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы при гонартрозе [Текст] / Л. Ю. Широкова, С.М. Носков, Ю.В. Голикова [и др.] // Клиническая геронтология.- 2012.- Т. 18, № 3-4.- С. 9-13.
64. Шмырина, К. В. Качество жизни больных с неврологическими проявлениями остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника [Текст] // Врач-аспирант. – 2010.- № 4. – С. 187-191.
65. Шеглов, Э. А. Диагностика и лечение больных остеоартрозом коленных суставов в сочетании с варикозной болезнью нижних конечностей [Текст] / Э. А. Шеглов, Н. Н. Алонцева // Врач-аспирант. – 2012, № 1. – С. 65-71.
66. Chen, X.P. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance // Chin. Med. J. (Engl.). – 2007. – Vol. 120. – № 5. – P. 421-426.
67. Fortin, M. Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity : Toward a More Uniform Methodology [Text] / M. Fortin, M. Stewart, M.-E. Poitras [et al.] // Ann. Fam. Med.-2012.-№ 10 (2).-P. 142-151.
68. Lee, L. Charcot joint disease in diabetes mellitus [Text] / L. Lee, P. A. Blume, B. Sumpio // Annals of vascular surgery.-2003.-Vol. 17.-№ 5.- P. 571-580.
69. Nakagawa, T. LOX-1 expressed in cultured rat chondrocytes mediates oxidized LDL-induced cell death-possible role of dephosphorylation of Akt [Text] / T. Nakagawa, T. Yasuda, H. Hoshikawa // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 299. – № 1. – P. 91-97.
70. Zavodovsky, B. Significance of serum resist in determination in patients with osteoarthritis [Text] / B. Zavodovsky, D. Popov, L. Seewordova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – Suppl. 1.3. – P. 381.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF ORTHOPEDIC AND TRAUMA CARE FOR PATIENTS WITH POLYMORBID STATUS

**YU.I. ZHURAVLEV¹
S.A. SHEREMET²
V.N. TKHORIKOVA³**

¹*Belgorod National
Research University*

²*Shebekinskaya Central
Regional Hospital, Belgorod
region, Russia*

³*Polyclinic № 7 Municipal
Hospital №2, Belgorod*

e-mail: sheremetdoc@mail.ru

The paper generalizes the problems of primary health care and specialized orthopedic and trauma care for patients with polymorbid status, primarily conditioned by chronic social diseases. It is shown the features of course and diagnostics of diseases of the musculoskeletal system considering polymorbidity, their medical and social significance, organizational approaches to treatment, rehabilitation, improving the quality of life of patients. The ways of optimization care to polymorbid patients with diseases of the musculoskeletal system based on the principles a systematic approach were proposed.

Keywords: musculoskeletal system, diseases, trauma, polymorbidity, health organization.



УДК 608.3+347.77

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТЕНТНОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ, РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ЕВРОПЫ И США В СФЕРЕ ФАРМАЦИИ

Е.В. ЛИТВИНОВА
О.В. ПОСЫЛКИНА

*Национальный
фармацевтический университет,
Украина*

e-mail: hlitvinova@mail.ru

Проанализированы вопросы защиты лекарственных средств как объекта интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли в Украине, Российской Федерации, Евросоюзе и США. Охарактеризована динамика правовой охраны изобретений в Украине иностранными заявителями, в том числе в области фармации. Доказаны преимущества режима эксклюзивности, учитывающего особенности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: изобретение, полезная модель, торговая марка, промышленный образец, эксклюзивность, лекарственный препарат.

В настоящее время приоритетным инструментом получения и удержания фармацевтическими компаниями конкурентных преимуществ на фармацевтическом рынке является их активная инновационная деятельность. При этом, необходимость активизации инновационных процессов наиболее актуальна для экспортно-ориентированных фармацевтических компаний, конкурентные позиции которых во многом имеют выраженный международный характер.

Наращивание масштабов и темпов инновационной деятельности этих компаний требуют выработки рациональных подходов к патентной охране разработок, в том числе за рубежом.

В настоящее время термин «интеллектуальная собственность» не имеет другого, более официального определения, чем то, которое приведено в Конвенции, учреждающей Всемирную организацию интеллектуальной собственности (ВОИС). Государства, подготовившие Конвенцию, договорились, что «интеллектуальная собственность» включает права, относящиеся к:

« – литературным, художественным и научным произведениям, исполнительской деятельности артистов, звукозаписи, радио- и телевизионным передачам, изобретениям во всех областях человеческой деятельности, научным открытиям, промышленным образцам, товарным знакам, знакам обслуживания, фирменным наименованиям и коммерческим обозначениям, защите против недобросовестной конкуренции, а также все другие права, относящиеся к интеллектуальной деятельности в производственной, научной, литературной и художественной областях».

Как известно, интеллектуальная собственность подразделяется на объекты авторского и смежных прав, промышленную собственность, а также нетрадиционные объекты интеллектуальной собственности. В области фармации в наибольшей степени используются объекты промышленной собственности.

Актуальность данной работы обусловлена интересами эффективного использования интеллектуального потенциала Украины и гармонизацией с требованиями ЕС нормативно-правовой базы, в том числе в области фармации. В связи со стремлением Украины сотрудничать в рассматриваемой сфере с другими странами в рамках Всемирной торговой организации, вопросы правового регулирования охраны лекарственных средств, приобретают исключительно важный характер и требуют ответов, получить которые можно лишь в результате изучения мирового опыта, правовой и судебной практики зарубежных стран.

Цель работы – сравнительный анализ патентного законодательства Украины, Российской Федерации (РФ), Европы (Европейская патентная конвенция, ЕПК) и США в сфере фармации в связи с необходимостью последующей гармонизации национальной нормативно-правовой базы в сфере обращения лекарственных средств с международным законодательством в интересах успешного ведения бизнеса.

Материалы и методы. Исследования проводились с использованием баз данных в сети Интернет: Украинского патентного ведомства (<http://www.ukrpatent.org>), Патентного ведомства Российской Федерации (www.fips.ru), Европейской патентной организации (<http://www.epo.org/about-us/epo.html>), патентного ведомства США (www.uspto.gov), Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (<http://www.fda.gov>), Европейского агентства лекарственных средств (<http://www.ema.europa.eu>), Государственного предприятия «Государственный экспертный центр» Министерства здравоохранения Украины (www.pharma-center.kiev.ua).

Результаты и их обсуждение. В отношении объектов интеллектуальной собственности в разных странах представлены два основных подхода, учитывающие исчерпывающий и неисчерпывающий перечень объектов охраны. Так, в гражданском кодексе РФ представлен исчерпывающий перечень объектов охраны интеллектуальной собственности, а именно: произведения науки, литературы и искусства; программы для электронных вычислительных машин; базы данных; исполнения; фонограммы; сообщения в эфир или по кабелю радио- или телепередач; изобретения; полезные модели; промышленные образцы; селекционные достижения; топологии интегральных микросхем; секреты производства; фирменные наименования; товарные знаки и знаки обслуживания; наименования мест происхождения товаров; коммерческие обозначения. В то время как законы стран-участниц ЕПК, равно как и Конвенция ВОИС и гражданский кодекс Украины, содержат неисчерпывающий перечень объектов охраны. Указанный подход является более целесообразным, поскольку с развитием человеческой цивилизации будут появляться все новые и новые объекты права интеллектуальной собственности, в первую очередь в области биотехнологий, компьютерных технологий и др. [1-4, 8].

Необходимо отметить, что национальный ведомственный орган здравоохранения любой страны (например, в Украине – Государственное предприятие «Государственный экспертный центр» МЗ Украины) регистрирует лекарственные препараты при установлении их фармакологической эффективности, безопасности для здоровья и качества. Регистрационное свидетельство является разрешением для медицинского применения, предусматривающее промышленное производство лекарственного средства, его продвижение на рынок и продажу.

Однако, регистрационное свидетельство предоставляет его собственнику лишь только позитивные права на определенное лекарственное средство, то есть право его использования в коммерческом обороте. Указанные права не являются исключительными, а именно: собственник свидетельства не имеет права запрещать другим лицам использовать разработанное лекарственное средство без его разрешения, а именно запрещать другим производителям использовать такую же торговую марку препарата, производить его тем же способом, использовать аналогичную упаковку и т.п.

Патентное ведомство предоставляет собственникам охранных документов (патенты на изобретения, полезные модели, промышленные образцы; свидетельства на знаки для товаров и услуг) монопольное право на определенные объекты интеллектуальной собственности.

Патент на изобретение, полезную модель в области фармации удостоверяет приоритет, авторство и право собственности на изобретение и защищает новую разработку на определенный срок до возможности воспроизводства генерических препаратов. Патентная охрана обеспечивает компенсацию капиталовложений и времени при создании производства и применении лекарственных средств. В отношении патентов на изобретения законодательная база в Украине, РФ, странах-участницах ЕПК, США исходит из того, что страны должны предоставлять патентную защиту на разработки в течение 20 лет [7, 8].

Однако, следует отметить, что не все идеи изобретателей являются патентоспособными. Патентоспособность означает защищенность объекта юридическими средствами. В Украине, РФ, странах-участницах ЕПК выделяют следующие существенные требования к патентоспособности изобретения: абсолютная мировая новизна, изобретательский уровень, промышленная применимость. При чем, изобретение является новым, если оно не известно в мире и имеет технический уровень, превосходящий все известные на данный момент разработки в определенной сфере. Кажущаяся простота изобретения не может служить основанием для отклонения заявки на выдачу патента (не соответствие изобретательскому уровню), если сущность его раскрывается из материалов заявки.

Соответствие критерию “промышленная применимость” изобретения в фармации имеет исключительное значение, поскольку лекарственные средства должны производиться в надлежащих производственных условиях и отвечать требованиям эффективности, качества и безопасности. Во избежание неограниченной патентной монополии, отрицательно действующей на потенциальных разработчиков и производителей, вызывающей нежелательные последствия для отечественного здравоохранения, патентные притязания должны обосновываться надлежащими достоверными данными, подтверждающими воспроизводимость изобретения или полезной модели в области фармации.

В патентных законах США (Свод Законов Соединенных Штатов, раздел 35 – Патенты) предусмотрены следующие критерии патентоспособности: объект изобретения должен относиться к одной из перечисленных в законе категорий патентоспособных объектов (способ, машина, изделие, композиция веществ), обладать новизной (относительной мировой), быть: неочевидным и полезным.

Относительная мировая новизна предусматривает следующее: противопоставляются печатные издания независимо от места их доступности, т.е. по принципу мировой новизны, а



факты открытого применения включаются в уровень техники только в случаях применения на территории именно данной страны (открытое применение за границей не влияет на оценку новизны). По законам США, помимо новизны на день подачи заявки или льготного приоритета, необходимо также, чтобы изобретение было новым на так называемую «дату создания». Изобретение не считается новым, если оно где-либо уже было известно, хотя бы за день до его создания автором, указанным в заявке. Датой создания изобретения считается надлежаще доказанная наиболее ранняя дата, когда у автора имелась техническая документация или модель работоспособного варианта воплощения изобретения на территории США.

В параграфе 103 Патентного закона США критерий неочевидности, то есть требование к изобретательскому творчеству автора изобретения, раскрывается следующим образом: патент не может быть выдан, если различия между предметом заявленного изобретения и известным уровнем техники таковы, что изобретение в целом было очевидным для лица, имеющего обычную квалификацию в области техники, к которой относится данное решение, во время его создания.

Полезность в США – означает работоспособность объекта, возможность выполнения им функций, приводимых в описании, по сути – осуществимость изобретения.

Одной из принципиальных особенностей американского патентного законодательства является также положение о том, что заявителем, указанным в заявке на патент, может быть только изобретатель. Это право никому не передается. Патентовладельцем может стать любое юридическое или физическое лицо, получившее от изобретателя право на получение патента, но заявителем – только изобретатель. До того, как заявка будет отправлена на патентную экспертизу, изобретатель должен подписать декларацию. В ней утверждается, что заявляемое новшество создано именно этим изобретателем в том виде, как оно заявлено в формуле изобретения.

В РФ в качестве объекта изобретения охраняется техническое решение в любой области, относящейся к продукту (в частности, устройству, веществу, штамму микроорганизма, культуре клеток растений или животных) или способу (процессу осуществления действий над материальным объектом с помощью материальных средств).

В Украине объектом изобретения (полезной модели) может быть: продукт (устройство, вещество, штамм микроорганизма, культура клеток растения и животного и тому подобное); процесс (способ); новое применение известного продукта или процесса. Следует отметить, что новое применение продукта, как объект изобретения, часто встречается в фармации. Так, имеют место случаи выявления новых видов фармакологических свойств, показаний к новому применению для известных лекарственных средств. Так, например, известно, что аспирин применялся как жаропонижающее средство, позднее было выявлено его противовоспалительное действие, влияние на уровень лейкотриенов. Или, например, установлено, что дибазол, наряду с вазодилаторным, спазмолитическим и гипотензивным действием, обладает умеренной иммуностимулирующей активностью. Силденафил (Виагра) первоначально предназначался для лечения сердечно-сосудистых патологий. Компания Pfizer, которой принадлежал патент, в ходе клинических испытаний обнаружила побочный эффект препарата – улучшение эректильной функции. Результатом стало появление Виагры – одного из популярных лекарств в мире, применяющегося для лечения эректильной дисфункции.

Анализ сопоставимой части ЕПК выявил, что Европейский патент выдается на все изобретения во всех областях техники.

Рассмотрение вопроса о новизне изобретения будет неполным, если не коснуться проблемы так называемой льготы по новизне. Условия патентоспособности изобретения в РФ, ЕПК предусматривает шестимесячный льготный период, предшествующий подаче заявки на патент, в течение которого изобретатель, заявитель или любое другое лицо, получившее эту информацию от них, может раскрыть это изобретение, и при этом оно не становится частью известного уровня техники. В Украине, США существует 12 месячный льготный срок по новизне.

Как правило, в разных странах не рассматриваются в качестве изобретений открытия, научные теории, математические методы; эстетические произведения; схемы, правила и методы выполнения мыслительных актов, игр или предпринимательской деятельности, а также программы для ЭВМ и представление информации.

Не могут быть объектами патентных прав в РФ, Украине, Европе объекты, противоречащие общественным интересам, принципам гуманности и морали, сорта растений или породы животных, а также преимущественно биологические способы выведения растений или животных. В РФ не подлежат охране способы клонирования человека; способы модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека; использование человеческих эмбрионов в промышленных и коммерческих целях. В то время как согласно ЕПК Европейские патенты не выдаются на способы лечения людей или животных с помощью хирургии или терапии и методы диагностики, применяемые для людей или животных; данное положение не применяется к продуктам, в частности, веществам или составам, которые используются в этих спосо-

бах или методах. Правовая охрана согласно закона Украины «Об Изобретениях» также не распространяется на топографии интегральных микросхем.

Проведенный анализ также показал, что в Соединенных Штатах существует подход, отличающийся от других стран, к предоставлению патентных прав. Так, в США требуется, чтобы через 3,5, 7,5 и 11,5 года после первоначальной выдачи патента уплачивались пошлины за его поддержание, тогда как в других странах необходима ежегодная уплата таких пошлин.

Для полезных моделей установлены менее строгие условия патентоспособности, сокращенные сроки и упрощенные процедуры рассмотрения заявки. Платой за эти преимущества является сокращенный срок действия патента – 10 лет. В США и Великобритании охрана полезных моделей вообще не предусмотрена. В РФ также к полезным моделям предъявляются менее строгие требования, так, не требуется соответствие критерию «неочевидность» (изобретательский уровень, изобретательский шаг). В Венгрии, Германии и Испании к полезным моделям применяется условие относительной, а не абсолютной мировой новизны. В редких случаях, помимо устройства, в качестве полезной модели может охраняться способ (Украина, Австрия, Эстония, Франция, Ирландия, Португалия) и вещество (Германия, Украина, Филиппины). В большинстве государств, в том числе в РФ, сосуществование национального патента на изобретение и патента на полезную модель не допускается (исключением является Германия, Украина).

На основании изучения законодательства разных стран можно выделить следующие основные объекты изобретений, полезных моделей в фармации, которым предоставляется патентная охрана: активный фармацевтический ингредиент (АФИ), фармацевтическая композиция, способы получения АФИ или фармацевтической композиции, способы лечения, способы контроля качества ЛС, новое показание к применению известных лекарственных средств и др. Наиболее выраженной хозяйственной независимостью обладают патенты на действующие вещества лекарственных препаратов, поскольку они предоставляют наиболее широкий объем охраны и их невозможно обойти. Установить же факт нарушения такого патента достаточно легко. Патенты на фармацевтические композиции предоставляют меньший объем прав для разработчика. Наименьшими возможностями обеспечения исключительных имущественных прав разработчика обладают патенты на способы. К тому же случаи нарушения патентов на способы труднее всего проконтролировать.

Международная охрана изобретений способствует передаче технологий и экономической интеграции. При патентовании изобретений в области фармации в нескольких странах подача заявок по системе РСТ (договор о патентной кооперации), более чем в 5 странах на европейский или евразийский патенты является менее трудоемкой и экономически более выгодной. Национальная и международная охрана изобретений в фармации, обеспечивая экономические стимулы для инноваций, является движущей силой прогресса в области медицины и способствует повышению уровня здравоохранения.

Важное значение для фармацевтической промышленности имеют нормативные акты, которые позволяют продлить срок действия патента. Согласно законодательству Украины, РФ, ЕПК, США и многих других стран срок действия патента на изобретение, объектом которого является лекарственное средство, может быть продлен на 5 лет.

Интеграция Украины в ЕС предусматривает выполнение международных соглашений, среди которых соглашение ВТО относительно торговых прав на интеллектуальную собственность (Trade Related Aspects of the Intellectual Property Rights, TRIPS) [6].

Согласно ст. 39 соглашения TRIPS, страны, его ратифицирующие, охраняют данные клинических испытаний от недобросовестного коммерческого использования. Следовательно, помимо 20-летнего действия имущественных прав патента на лекарственный препарат, существует режим «эксклюзивности данных», который считается с даты первого маркетингового разрешения на реализацию лекарственного препарата. Если срок действия эксклюзивности данных находится в пределах 20 лет патентной охраны, то это не влияет на момент вывода генерических препаратов на рынок. Однако, если первое маркетинговое разрешение на реализацию получено в конце 20 летнего срока действия патента, то при этом срок охраны препарата продлевается на срок действия «эксклюзивности». Таким образом, патентная защита и эксклюзивность данных независимы друг от друга и могут не совпадать во времени. Режим «эксклюзивности» компенсирует компании-разработчику огромные расходы на клинические испытания, в то время как фармацевтические компании, выводящие генерики на фармацевтический рынок, выполняют только исследования биоэквивалентности, фармацевтической эквивалентности, процедуру биовейвера. Режимы эксклюзивности в США и ЕС приведены в таблице.



Таблица

Режимы эксклюзивности в США и ЕС

США	ЕС
<p>для препаратов, содержащих в качестве действующих веществ <i>новый фармацевтически активный ингредиент</i> – 5 лет;</p> <p>для препаратов, предназначенных для лечения редких заболеваний – 7 лет;</p> <p>для известных препаратов при сообщении о <i>новых клинических исследованиях</i> (новые дозировка, способы введения и показания) – 3-летний период;</p> <p>для педиатрических препаратов – 6 месяцев;</p> <p>для компаний, первыми получившими разрешение на маркетинг генерического препарата – 180 дней по окончании действия сроков патентной защиты.</p>	<p>10-летний период для высокотехнологических препаратов;</p> <p>минимальный 6-летний период для всех других препаратов;</p> <p>6-летний период, который прекращается при окончании срока патентной защиты: некоторые страны-члены предпочли распространять рыночную эксклюзивность только в отношении запатентованных препаратов;</p> <p>необязательный 10-летний период, который могут использовать страны-члены в интересах здравоохранения для всех препаратов, зарегистрированных на их территории;</p> <p>для педиатрических препаратов – 6 месяцев</p> <p>для препаратов для лечения редких заболеваний срок эксклюзивности данных будет продлен на 2 года свыше обычных 10 лет.</p>

В Украине положение TRIPS об охране данных клинических испытаний отражено в статье 9 Закона Украины «Про лікарські засоби», срок эксклюзивности ЛС составляет 5 лет с даты регистрации в Украине (независимо от срока действия любого патента, относящего к лекарственному средству). Указанный срок может быть продлен до шести лет, если на протяжении первых трех лет после государственной регистрации референтного/оригинального лекарственного средства центральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения или уполномоченным им органом разрешено его применение по одному или более показаниям, которые считаются такими, что имеют особое преимущество над существующими.

Согласно статьи 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» в РФ не допускаются получение, разглашение, использование в коммерческих целях и в целях государственной регистрации лекарственных препаратов информации о результатах их доклинических и клинических исследований, представленной заявителем для государственной регистрации лекарственных препаратов, без его согласия в течение шести лет с даты государственной регистрации лекарственного препарата.

Следует отметить, что в настоящее время в Украине, РФ режим эксклюзивности не учитывает особенности лекарственных препаратов (например, препаратов для лечения редких заболеваний, педиатрических препаратов и др.). Срок действия охраны клинических данных одинаков для всех групп препаратов и составляет 5-6 лет.

Введение режима эксклюзивности способствует появлению на фармацевтическом рынке новых инновационных препаратов, повышает эффективность лечения многих заболеваний. В таком случае компания-разработчик имеет коммерческие преимущества для продолжения инновационной деятельности. Кроме того, в течение режима эксклюзивности уточняются параметры эффективности и безопасности оригинального препарата, которые вносятся в инструкцию по применению.

Торговая марка на фармацевтический препарат представляют собой еще один важный способ защиты объектов интеллектуальной собственности в фармации. Торговая марка чрезвычайно важна для успешного продвижения продукции. Именно торговая марка является основным объектом рекламы и в результате остается в памяти потребителей. Сущность юридической охраны торговой марки состоит в том, чтобы предоставить его владельцу возможность неограниченного использования марки, исключая из числа пользователей всех других лиц. Следовательно, право на торговую марку является абсолютным. За владельцем закрепляется право запрещать любому третьему лицу применять зарегистрированное на его имя обозначение. Никто, кроме уполномоченного лица не может пользоваться маркой. Любое использование торговой марки третьими лицами без согласия владельца является правонарушением. При этом сфера действия права на торговую марку ограничивается: перечнем товаров, указанных в свидетельстве; территорией страны регистрации; сроком, на который данная торговая марка зарегистрирована.

Отличительной чертой фармацевтических препаратов является наличие у них двух различных наименований: международного непатентованного названия и товарного знака. Меж-

дународное непатентованное название присваивается ВОЗ, и не может быть зарегистрировано в качестве товарного знака.

Свидетельство на товарный знак выдается в Украине, РФ, Европе сроком на 10 лет. В дальнейшем оно может быть продлено еще на 10 лет на основании соответствующего заявления в регистрирующий орган и уплаты государственной пошлины, и так может происходить неограниченное число раз.

Другие отличительные черты фармацевтических препаратов также могут быть зарегистрированы как промышленный образец, например, цвета, символика, логотипы или изображения, используемые на упаковке; особая форма таблетки либо устройства для доставки лекарственного средства. Эти отличительные особенности образа препарата ассоциируются у потребителя с лекарственным средством и во многом формируют его лояльность к данному препарату. Когда истекает срок действия патента на оригинальный препарат, и генерики этого лекарства получают разрешение на реализацию на рынке, им необходимо конкурировать с известным уже оригинальным лекарственным средством, не нарушая его торговой марки, промышленного образца, которые уже хорошо зарекомендованы среди врачей и пациентов.

Срок охраны промышленного образца варьируется в разных странах, однако, как правило, срок действия прав составляет 5 лет с возможностью его продления, которое в большинстве стран может достигать от 15 до 25 лет (РФ, Украина – 15 лет). Зарегистрированный промышленный образец в ЕС охраняется в течение пяти лет, с возможностью четырехкратного продления регистрации на пять лет таким образом, что максимальный срок действия регистрации промышленного образца с момента подачи заявки не должен превышать двадцать пять лет. В США, промышленные образцы охраняются «патентами на дизайн». Патент на дизайн действует 14 лет.

Таким образом, охрана промышленных образцов способствует добросовестной конкуренции и честной торговой практике, активации творчества и тем самым приводит к созданию более эстетически привлекательных и разнообразных изделий.

Имеющиеся на сегодняшний день данные относительно правовой охраны изобретений в Украине иностранными заявителями, в том числе в области фармации, позволяют сделать вывод, что охрана объектов интеллектуальной собственности в достаточной степени урегулирована в законодательстве Украины, что имеет большое значение для отечественной фармации и возможности выхода иностранных фирм на фармацевтический рынок с новыми инновационными препаратами. Так, активность иностранных заявителей в 2012 году оставалась достаточно высокой. Количество заявок на изобретения от иностранных заявителей в общем их числе сравнительно с 2004 годом возросла на 17,2 % и составляет 49,8 % (против 32,6 % в 2004 году). Среди иностранных заявителей лидерами в представлении заявок на изобретения в 2012 году были заявители из США, Германии, Швейцарии, Франции, Японии, Российской Федерации и Великобритании. Приоритеты распределения заявок на изобретения от иностранных заявителей по техническим направлениям отличаются от приоритетов национальных заявителей. Так, национальные заявители преимущественно подают заявки по таким направлениям, как «Материалы, металлургия»; «Измерение»; «Другие специальные машины»; «Двигатели, насосы, турбины»; «Строительство»; «Медицинская техника». В то время как, иностранные заявители имеют преимущества по таким направлениям, как «Органическая тонкая химия»; «Лекарственные препараты»; «Химическое сырье»; «Биотехнология». В течение 2008-2012 годов позиции лидеров занимали такие зарубежные компании: американская компания в сфере электроники, наибольший в мире производитель чипов для мобильных телефонов Qualcomm Incorporated (США), мировой лидер среди биофармацевтических научно-исследовательских компаний Astrazeneca AB (Швеция), многоотраслевая химическая компания Basf SE (Германия), фармацевтические компании Bayer Cropscience AG, Boehringer Ingelheim International GmbH (Германия), Nestec S.A., Syngenta Participations AG (Швейцария) и др [5].

Выводы:

1. Разработка новых конкурентоспособных лекарственных средств – длительный, дорогостоящий и рискованный процесс, требующий значительных капиталовложений и времени, невозможна без надежной патентной охраны научных результатов. Лекарственный препарат может быть защищен патентами на изобретение, полезную модель, промышленный образец, свидетельством на торговую марку.

2. Основными объектами изобретений, полезных моделей в области фармации, которым предоставляется патентная охрана являются: активный фармацевтический ингредиент (АФИ), фармацевтическая композиция, способы получения АФИ или фармацевтической композиции, способы лечения, способы контроля качества ЛС, новое показание к применению известных лекарственных средств и др.



3. Сравнительный анализ выявил основные отличия патентного законодательства Украины в сравнении с РФ, Европой и США, которые заключаются в следующем:

а) наличие неисчерпывающего перечня объектов интеллектуальной собственности в Украине (как и в странах-участницах ЕПК) в отличие от РФ, где имеется исчерпывающий перечень объектов охраны;

б) в Украине, РФ, странах-участницах ЕПК в качестве критерия патентоспособности выделяют абсолютную мировую новизну, в то время как в США – относительную мировую новизну;

в) заявителем, указанным в заявке на патент, в США может быть только изобретатель;

г) в Украине, США выделяют 12 месячный льготный срок по новизне изобретения, в то время как, в РФ и ЕПК предусмотрен только 6 месячный льготный период;

д) в Украине, как и в РФ, ЕПК существует ежегодная уплата пошлин за поддержание патента в силе, тогда как в США пошлина уплачивается только через 3,5, 7,5 и 11,5 года после первоначальной выдачи патента;

е) в Украине в отличие от РФ возможно сосуществование национального патента на изобретение и патента на полезную модель;

ж) в Украине и РФ режим эксклюзивности не учитывает особенности лекарственных препаратов. Срок действия охраны клинических данных одинаков для всех групп препаратов и составляет 5-6 лет.

4. Фармацевтический сектор является одним из основных пользователей существующей патентной системы. Патентная охрана лекарственных препаратов является движущей силой прогресса в области медицины, обеспечивая экономические стимулы инноваций на фармацевтическом рынке. Охрана объектов интеллектуальной собственности в фармации в достаточной степени урегулирована в законодательстве Украины, РФ, ЕПК, США и в большей степени совпадает, что является важным средством защиты, как прав патентообладателей или их правопреемников, так и прав пользователей.

5. Данная статья информирует специалистов в области фармации и фармакологи о возможностях и способах получения правовой охраны лекарственных средств, дает практические рекомендации по патентной защите лекарственных препаратов в России и за рубежом. Результаты проведенного анализа целесообразно использовать при обосновании стратегии управления объектами интеллектуальной собственности разработчиков и производителей лекарственных средств. Указанное позволит отечественным фармацевтическим компаниям занять благоприятные рыночные позиции, усовершенствовать их финансовую деятельность благодаря использованию патентных активов, повысить конкурентоспособность инновационных препаратов, снизить риски разработчиков лекарственных средств, повысить привлекательность инновационных предприятий для инвесторов.

Литература

1. Анализ соответствия Части IV Гражданского кодекса Российской Федерации и Европейской патентной конвенции (ЕПК) [Электронный ресурс] – Режим доступа : www.rupto.ru/rupto/nfile/b162d7fa-4028-11e1-658a.../otchet.pdf

2. Гражданский кодекс Российской Федерации [Электронный ресурс] – Режим доступа http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/2961c7004c2a1b11bc49bfada48e05a4/gk4_last.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=2961c7004c2a1b11bc49bfada48e05a4

3. Европейская патентная конвенция [Электронный ресурс] – Режим доступа http://www.rupto.ru/rupto/nfile/e6280dce-305a-11e1-351c-9c8e9921fb2c/exhibition_corr_ormatted.pdf

4. Закон України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» від 15.12.93 р. № 3687-ХІІ, із змінами та доповненнями [Электронный ресурс] – Режим доступа : <http://zakon.rada.gov.ua>

5. Промислова власність у цифрах Показники діяльності Державної служби інтелектуальної власності України та Державного підприємства "Український інститут промислової власності" за 2012 рік Київ [Электронный ресурс] – Режим доступа : http://sips.gov.ua/i_upload/file/promvlas-web-2012-2.pdf

6. Соглашение по торговому аспектам прав интеллектуальной собственности (TRIPS) [Электронный ресурс] – Режим доступа : http://www.rupto.ru/norm_doc/sod/norm_doc/mejd_doc/trips.html

7. Цивільний кодекс України: ВРЦ 16 січня 2003 р. – К.: Видавничий Дім «ІнЮре», 2003 р. із змінами та доповненнями [Электронный ресурс] – Режим доступа : <http://zakon.rada.gov.ua> – Заголовок з екрану

8. World Intellectual Property Organization (WIPO): general information, WIPO publication N 400- [Электронный ресурс] – Режим доступа : <http://www.wipo.int>



COMPARATIVE ANALYSIS OF PATENT LEGISLATION OF UKRAINE, RUSSIAN FEDERATION, EUROPEAN UNION AND USA IN THE FIELD OF PHARMACY

E.V. LITVINOVA
O.V. POSYLKINA

*National University of
Pharmacy, Ukraine*

e-mail: hlitvinova@mail.ru

It was analyzed the questions of the protection of drugs as an object of intellectual property in the pharmaceutical industry in Ukraine, Russian Federation, European Union and USA. The dynamics of the legal protection of inventions in Ukraine foreign application among them in pharmacy was characterized. Benefits of exclusive data which consider the characteristics of drugs were demonstrated.

Key words: invention, utility model, trademark, industrial design, exclusive data, drug.



УДК 616.3-053.8-056.24

ПОВТОРНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ (ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА 2000-2012 ГОДЫ)

Проведено исследование повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения с учетом возраста, группы инвалидности и распространенности во взрослом населении Белгородской области за 2000–2012 гг.

В целом за 13-летний период наблюдения достоверно снизился уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения на 40,7%, в общем контингенте повторно признанных инвалидами уменьшилась доля инвалидов вследствие болезней органов пищеварения на 17,4% от исходного показателя. Контингент инвалидов формируется преимущественно лицами трудоспособного возраста, инвалидами III и II групп. Установлены статистически достоверное очень значительное увеличение удельного веса инвалидов на 1326,7% и рост уровня инвалидности на 733,3% в пенсионном возрасте. С возрастом утяжеляется повторно устанавливаемая группа инвалидности. Отмечена позитивная тенденция к уменьшению удельного веса инвалидов II группы (статистически значимо).

Ключевые слова: Белгородская область, взрослое население, болезни органов пищеварения, повторная инвалидность.

Т.В. ДМИТРИЕВА
В.Н. ДМИТРИЕВ

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: tdmitrieva@mail.ru

Инвалидность является одним из важнейших медико-социальных показателей, позволяющим оценить уровень общественного здоровья населения, организацию и качество медицинской помощи, эффективность профилактических мероприятий. Инвалидности принадлежит ключевое место в оценке бремени болезней с учетом ее высокой распространенности, выраженности и разнообразных социально значимых последствий. Инвалидность представляет собой один из важнейших показателей социального неблагополучия населения [1, 2].

Материалы и методы. Единицей наблюдения являлось лицо, повторно признанное инвалидом. Объект исследования – повторная инвалидность взрослого населения Белгородской области. В работе использованы официальные статистические данные Белгородстата (население) и Главного бюро медико-социальной экспертизы по Белгородской области (инвалидность) за 2000–2012 гг.

Анализ проведен по трем возрастным группам взрослого населения в соответствии с критериями формы № 7-собес:

1-я группа – молодой возраст: мужчины 18–49 и женщины 18–44 лет (2000–2005 гг.), мужчины и женщины 18–44 лет (2006–2012 гг.);

2-я группа – средний возраст: мужчины 50–59 и женщины 45–54 лет (2000–2005 гг.), мужчины 45–59 и женщины 45–54 лет (2006–2012 гг.);

3-я группа – пенсионный возраст – мужчины от 60 и женщины от 55 лет (2000–2012 гг.).

Для анализа результатов исследования применялись статистические показатели: экстенсивные, интенсивные, средних величин. Для оценки интенсивности динамики использовались показатели темпов прироста за определенный период. При реализации аспектов исследования осуществлялась математическая обработка материала на персональных ЭВМ с использованием табличного процессора Microsoft Excel и статистического программного пакета Statsoft Statistica.

Результаты и обсуждение. В Белгородской области число повторно признанных инвалидами (ППИ) вследствие болезней органов пищеварения увеличилось с 688 человек в 2000 г. до 950 в 2004 г. (+38,1% к 2000 г.), уменьшилось до 356 в 2010 г. (-48,3% к 2000 г.), составило 430 человек в 2012 г. (-37,5% за период наблюдения) и в среднем за год равняется $685,5 \pm 225,4$.

С 2000 по 2012 г. доля инвалидов вследствие болезней органов пищеварения в общем контингенте ППИ достоверно уменьшилась на 17,4% (от 2,3 до 1,9%, $p < 0,05$) и, по усредненным данным, составила $1,9\% \pm 0,4$ п.п. Уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения достоверно снизился на 40,7% (от 5,9 до 3,5, $p < 0,05$) и составил в среднем $5,6 \pm 1,9$ на 10 тыс. взрослого населения, тренд изменения показателя статистически значим (табл. 1; рис. 1).

Таблица 1

Доля инвалидов вследствие болезней органов пищеварения в общем числе повторно признанных инвалидами в Белгородской области за 2000–2012 гг.

Годы	ППИ		В том числе вследствие болезней органов пищеварения		
	Абсолютное число	На 10 тысяч	Абсолютное число	Удельный вес, %	На 10 тыс.яч
2000	29712	253,9	688	2,3	5,9
2001	32963	279,1	759	2,3	6,4
2002	36601	306,2	865	2,4	7,2
2003	39543	327,5	922	2,3	7,6
2004	41325	339,0	950	2,3	7,8
2005	47083	382,5	912	1,9	7,4
2006	46099	371,0	891	1,9	7,2
2007	42584	339,6	742	1,7	5,9
2008	39793	314,9	607	1,5	4,8
2009	29904	235,4	416	1,4	3,3
2010	24317	191,4	356	1,5	2,8
2011	22235	175,5	374	1,7	3,0
2012	22570	177,5	430	1,9	3,5
М±δ	34979,2±8672,5	284,1±71,7	685,5±225,4	1,9±0,4	5,6±1,9
2012–2000,%	-24,0	-30,1*	-37,5	-17,4*	-40,7*

Примечание: * p<0,05.

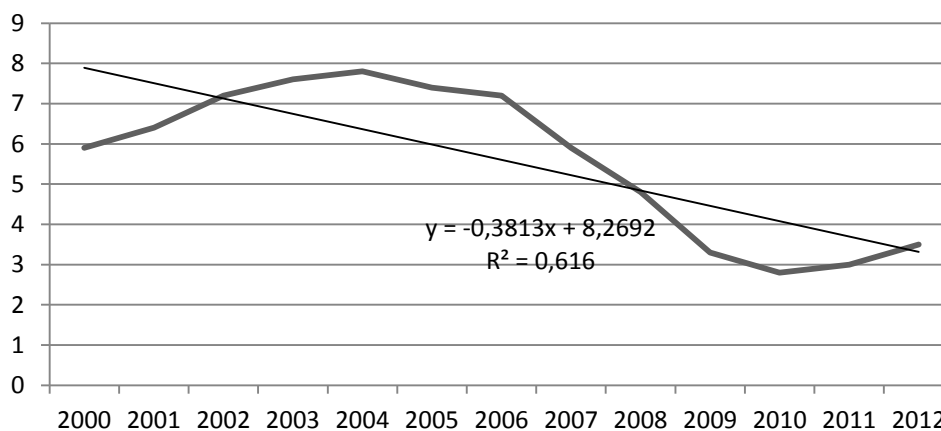


Рис. 1. Уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения в Белгородской области, 2000–2012 гг. (на 10 тыс. населения)

Контингент ППИ вследствие болезней органов пищеварения формируется преимущественно лицами молодого (46,5%±9,9 п.п.) и среднего (45,9%±5,6 п.п.) возраста, на долю лиц пенсионного возраста приходится 7,6%±7,2 п.п. За изученный период достоверно (при p<0,05) уменьшился удельный вес ППИ молодого возраста на 39,4% (от 57,3 до 34,7%) и очень значительно увеличился удельный вес ППИ пенсионного возраста на 1326,7% (от 1,5 до 21,4%), статистически незначимо увеличился удельный вес инвалидов среднего возраста на 6,5% (от 41,3 до 44%, p>0,05) (рис. 2).

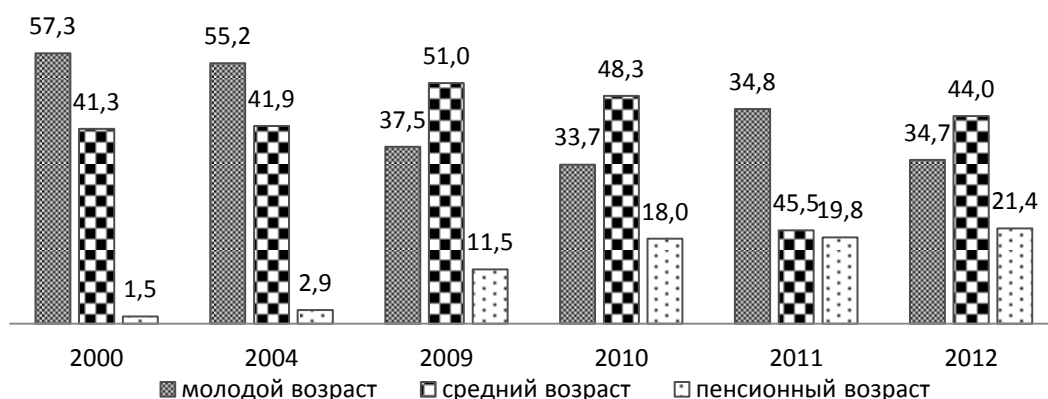


Рис. 2. Возрастной состав контингента повторно признанных инвалидами вследствие болезней органов пищеварения в Белгородской области, 2000-2012 гг. (%)

По усредненным за 13 лет данным, уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения среди лиц молодого возраста составляет $5,3 \pm 2,3$, имеет позитивную тенденцию к снижению на 57,4% от исходного показателя (от 6,1 до 2,6 на 10 тысяч соответствующего населения, $p < 0,05$); уровень инвалидности среди лиц среднего возраста наиболее высокий и составляет $12,9 \pm 4,8$, имеет позитивную тенденцию к снижению на 58,5% от исходного показателя (от 16,4 до 6,8 на 10 тыс. соответствующего населения, $p < 0,05$); уровень инвалидности среди лиц пенсионного возраста наиболее низкий и составляет $1,1 \pm 0,7$, но имеет негативную тенденцию к значительному росту на 733,3% от исходного показателя (от 0,3 до 2,5 на 10 тыс. соответствующего населения, $p < 0,05$) (рис. 3).

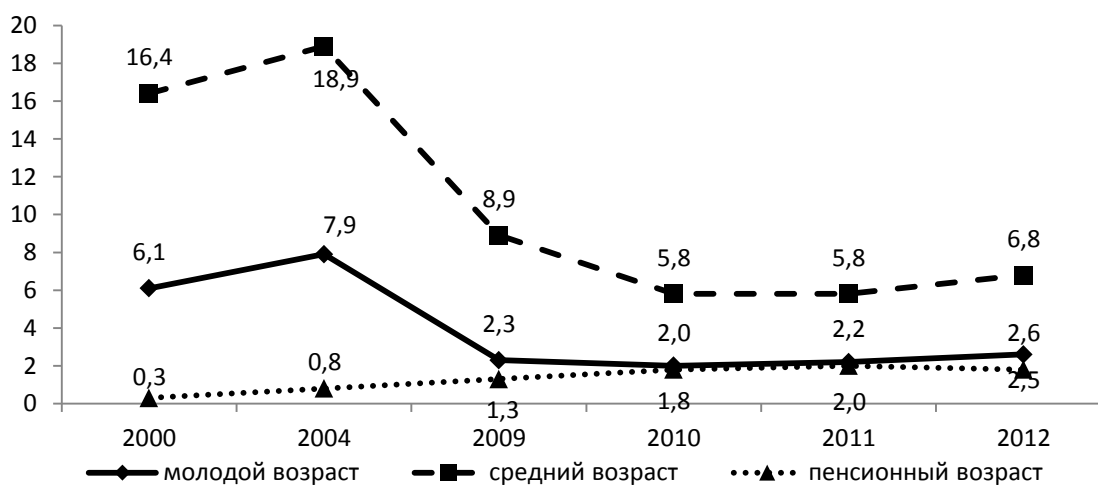


Рис. 3. Уровни повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения в Белгородской области по возрастным группам, 2000–2012 гг. (на 10 тысяч соответствующего населения)

В контингенте ППИ вследствие болезней органов пищеварения значительно преобладают инвалиды III группы – $60,1 \pm 5,5$ п.п., на долю инвалидов II группы приходится $37,6 \pm 5,6$ п.п., I группы – $2,3 \pm 0,8$ п.п. (рис. 4).

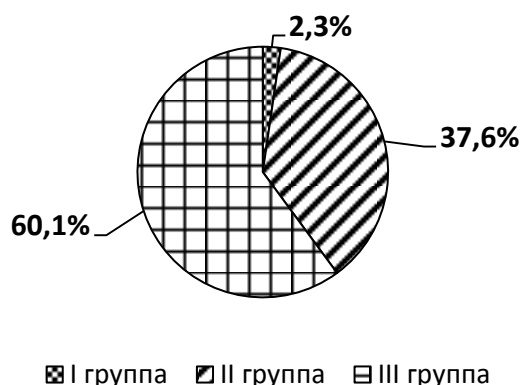


Рис. 4. Распределение контингента повторных признанных инвалидами вследствие болезней органов пищеварения в Белгородской области по группам инвалидности в среднем за 2000–2012 гг. (%)

Установлена негативная тенденция повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения к увеличению удельного веса инвалидов I группы на 21,1% (от 1,9 до 2,3%; $p > 0,05$).

По усредненным данным, уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения составляет по I группе инвалидности $0,1 \pm 0,0$, по II группе $2,2 \pm 1,0$ и по III группе $3,3 \pm 0,9$ на 10 тыс. населения (табл. 2).

Таблица 2

Распределение контингента повторно признанных инвалидами вследствие болезней органов пищеварения по группам инвалидности, 2000–2012 гг.

Годы	I группа		II группа		III группа	
	Удельный вес, %	На 10 тысяч	Удельный вес, %	На 10 тысяч	Удельный вес, %	На 10 тысяч
2000	1,9	0,1	43,9	2,6	54,2	3,2
2001	1,8	0,1	43,2	2,8	54,9	3,5
2002	2,8	0,2	42,4	3,1	54,8	4,0
2003	2,0	0,1	43,7	3,3	54,3	4,1
2004	1,3	0,1	42,3	3,3	56,4	4,4
2005	2,5	0,2	40,2	3,0	57,2	4,2
2006	2,8	0,2	41,0	2,9	56,2	4,0
2007	1,3	0,1	34,2	2,0	64,4	3,8
2008	1,6	0,1	32,0	1,5	66,4	3,2
2009	2,2	0,1	31,0	1,0	66,8	2,2
2010	4,2	0,1	34,0	1,0	61,8	1,7
2011	2,9	0,1	30,5	0,9	66,6	2,0
2012	2,3	0,1	30,0	1,1	67,7	2,4
M±δ	2,3±0,8	0,1±0,0	37,6±5,6	2,2±1,0	60,1±5,5	3,3±0,9
2012–2000,%	+21,1	0,0	-31,7*	-61,5*	+24,9*	-28,1*

Примечание: * $p < 0,05$.

С возрастом утяжеляется повторно устанавливаемая инвалидность вследствие болезней органов пищеварения. Так, по усредненным данным, в контингенте ППИ вследствие болезней органов пищеварения удельный вес составляют:

- лица молодого возраста по I группе инвалидности 0,8%, по II группе 35,5%, по III группе 63,7%;
- лица среднего возраста по I группе инвалидности 2,5%, по II группе 41,9%, по III группе 55,7%;
- лица пенсионного возраста по I группе инвалидности 11,8%, по II группе 46,3%, по III группе 41,9%.

Инвалиды I группы преобладают среди лиц пенсионного возраста, инвалиды III группы преобладают среди лиц молодого и среднего возраста (рис. 5).

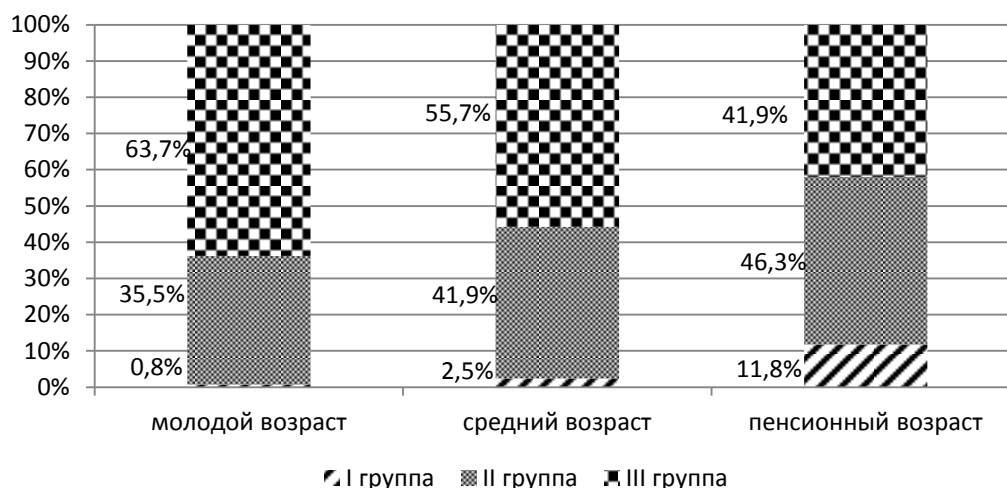


Рис. 5. Распределение контингента повторно признанных инвалидами вследствие болезней органов пищеварения в Белгородской области по возрасту и группам инвалидности в среднем за 2000–2012 гг. (%)

Заключение. Таким образом, в Белгородской области за 13-летний период с 2000 по 2012 год достоверно (при $p < 0,05$) снизился уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения на 40,7%, в общем контингенте ППИ уменьшилась доля инвалидов вследствие болезней органов пищеварения на 17,4% от исходных показателей.

Контингент инвалидов формируется преимущественно лицами трудоспособного возраста, инвалидами III и II групп.

Установлено статистически достоверное очень значительное увеличение удельного веса инвалидов на 1326,7% и рост уровня инвалидности на 733,3% в пенсионном возрасте. С возрастом утяжеляется повторно устанавливаемая группа инвалидности. Отмечена негативная тенденция к увеличению удельного веса инвалидов I группы на 21,1% ($p > 0,05$), позитивная динамика в виде уменьшения удельного веса инвалидов II группы на 31,7% ($p < 0,05$).

Литература

1. Иванова, А.Е. Продолжительность жизни, свободной от инвалидности, в России и за рубежом: проблемы сравнительного анализа / А.Е. Иванова // Социологические исследования. – 2000. – № 12 – С. 80-89.
2. Смычек, В.Б. Реабилитация больных и инвалидов / В.Б. Смычек. – Москва: Мед. лит., 2009. – 536 с.

MAJOR RESULTS RELATED TO RECURRENT DISABILITY CAUSED BY DIGESTIVE DISEASES AMONG ADULT POPULATION OF THE BELGOROD REGION FROM 2000 TO 2012

Recurrent disability caused by digestive diseases has been studied with consideration of age, disability grade and occurrence among adult population of the Belgorod region from 2000 to 2012. In general, the level of recurrent disability caused by digestive diseases decreased by 40.7 % for the 13-year period; the overall number of people qualified repeatedly as persons with disability caused by digestive diseased decreased by 17.4 % in comparison with the initial figures. Such cohort mostly includes employable population with disability of 2nd and 3rd grades; the significant increase of the ratio of persons with disability by 1326.7 % and the growth of the disability level by 733.3 % are noted in retiring age; recurrent disability becomes more severe with age. A positive trend related to recurrent disability manifests as decreasing ratio of persons with disability of the 2nd grade.

Key words: Belgorod region, adult population, digestive diseases, recurrent disability.

T.V. DMITRIEVA
V.N. DMITRIEV

*Belgorod National
Research University*

e-mail: tdmtrieva1@mail.ru

УДК 614.2:616-082

ОРГАНИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Б.П. КРИШТОПА
В.В. ГОРАЧУК

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

e-mail: gorachuk@ukr.net

Статья посвящена внутреннему аудиту как одному из инструментов управленческого контроля качества медицинской помощи. Цель исследования — разработать методические подходы к организации внутреннего аудита в учреждениях здравоохранения. Анализ международных стандартов и источников научной литературы с использованием метода системно-процессного подхода позволил представить внутренний аудит как систему, функцию управления и процесс. Предложены соответствующие графические модели аудита.

Материалы статьи могут быть использованы в качестве учебно-методических во время до- и последипломной подготовки менеджеров здравоохранения для формирования их знаний и повышения уровня компетентности в вопросах организации контроля качества медицинской помощи.

Ключевые слова: внутренний аудит, контроль качества, медицинская помощь, руководители, учреждения здравоохранения.

Введение. В условиях усиления социальной направленности европейских систем здравоохранения актуализировалась проблема управления качеством медицинской помощи [12, 15, 18]. Непостоянство внешних и внутренних факторов, влияющих на деятельность медицинских учреждений, значительно усиливает роль контрольных функций управления, дающих возможность своевременно обеспечивать руководителей адекватной информацией о появляющихся отклонениях в системе качества с их последующей коррекцией путем принятия соответствующего управленческого решения [2, 9].

Современным методом управленческого контроля качества считают внутренний аудит, целями которого определены установление имеющихся или потенциальных несоответствий и возможностей улучшения деятельности учреждений здравоохранения [13].

В мире внутренний аудит приобрел признание в 1941 году, когда в США был создан Институт внутреннего аудита [16]. Однако во многих странах он не получил законодательной поддержки, в том числе, и в Украине, где нормативная база внутреннего аудита создана только для банковской сферы. Сказанное еще более усиливает внимание к внутреннему аудиту как дополнительному ресурсу управления для эффективного выполнения им функций внутреннего контроля.

Исследованиям проблем содержания, функций, создания системы внутреннего аудита в предпринимательской деятельности посвящено большое количество работ. Научные труды Е. Аренса, Р. Адамса, Р. Доджа, Дж. Лоббека, Дж. Робертсона, А. Роджера способствовали развитию научного мышления о данной форме управленческого контроля в любой отрасли экономической деятельности. Однако в медицинской сфере многие вопросы внутреннего аудита требуют научной разработки, в частности, методические подходы к организации внутреннего аудита в медицинских учреждениях.

Цель исследования. Разработать методические подходы к организации внутреннего аудита в учреждениях здравоохранения.

Методы исследования. При подготовке статьи использованы методы теоретического анализа научных литературных источников, системно-процессного подхода, описательного моделирования с графическим представлением моделей.

Результаты. Анализ используемых материалов позволил избрать в качестве основы теоретико-методологического подхода к организации внутреннего аудита в медицинских учреждениях Международные стандарты ISO 19011:2011 «Руководство по аудитам систем менеджмента» и ISO IWA – 2005 «Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения» [11, 13]. Указанные документы содержат основные понятия, относящиеся к внутреннему аудиту, объектам рассмотрения аудита, принципам и порядку его осуществления, требованиям к компетентности аудиторов, которые могут быть адаптированы к деятельности конкретного медицинского учреждения.

Важной составляющей методических подходов к организации аудита следует считать использование существующих методов контроля качества – статистического, экспертного, клинико – экономического, сравнительного анализа, социологического, наблюдения [1, 3-5, 14, 17], адаптированных к аудиторской деятельности в здравоохранении.

Основу формирования критериев качества, используемых для проведения внутреннего аудита, составил анализ содержания понятия «качество медицинской помощи», развития и внедрения принципов доказательной медицины, стандартизации лечебно – диагностического процесса, инструментов предупредительного контроля (лицензирования, аккредитации учреждений здравоохранения, сертификации специалистов) [6-8, 10, 19, 20].

Обсуждение результатов. Исходя из вышеизложенного, внутренний аудит медицинского учреждения следует рассматривать как составляющую функции контроля руководства, осуществляемую регулярно с целью оценки соответствия достигнутых результатов деятельности потребностям пациентов и эффективности использования ресурсов при обеспечении качества медицинской помощи.

Задания, необходимые для достижения цели аудита, состоят в определении:

- результативности и эффективности лечебно-диагностического процесса, вспомогательных (неклинических) процессов, процессов управления;
- своевременности и доступности медицинской помощи пациентам;
- эффективности профилактических мероприятий по обеспечению безопасности пациентов и сотрудников;
- соблюдения прав пациентов и медицинских работников;
- степени координации действий лечебно-диагностических отделений, привлеченных к выполнению одного процесса;
- преемственности в деятельности с другими учреждениями здравоохранения;
- адекватности и точности измерений показателей качества линейными руководителями;
- эффективности внедрения инноваций и других.

Выполнение заданий аудита руководитель учреждения должен делегировать специально обученным, компетентным в сфере внутреннего аудита сотрудникам, постоянно поддерживающим необходимый уровень компетентности.

Процесс аудита можно представить в виде последовательных пошаговых действий: составление плана аудита по определенной заранее теме, сбор целевой информации, измерение, где возможно, показателей, их оценка (сравнение с установленными критериями) и анализ причин выявленных отклонений с последующим информированием руководства учреждения о результатах аудита (рис. 1, авторская разработка). Важным в процессе аудита следует считать предоставление аудиторами текущих консультаций персоналу с целью улучшения деятельности, устранения несоответствий в рабочих процессах, в чем состоит конструктивный характер аудита.



Рис. 1. Схема процесса внутреннего аудита (Горачук В.В., 2013)



ных, контрольная карта – для использования контрольных границ допусков количественных значений показателя, гистограмма – для анализа частоты встречаемости измеряемых данных, диаграмма Парето, Исикавы, рассеивания, стратификации данных – для установления причинно-следственных отношений между контрольными показателями и обуславливающими их факторами.

Особенностью требований к экспертной оценке качества, проводимой аудиторами, следует считать умение осуществлять тематическую экспертизу на соответствие требованиям медико – технологических стандартов по совокупности случаев медицинской помощи, объединенных определенным общим признаком (нозологической формой, одинаковым характером осложнений или незапланированным результатом).

Использование метода сравнительного анализа позволит аудиторами получить информацию о степени отклонения фактических результатов от запланированных (эталонов, нормативов) и причинах отклонений. Критерии качества медицинской помощи необходимо разрабатывать на основе стандартов деятельности учреждений здравоохранения (приказов, регулирующих лечебно-диагностическую, профилактическую, неклиническую деятельность, нормативов, клинических протоколов медицинской помощи, формуляров лекарственных средств; стандартов лицензирования и аккредитации, инструкций, правил и алгоритмов). Результаты сравнительного анализа в дальнейшем целесообразно использовать в качестве входной информации для принятия управленческого решения по улучшению качества объекта, процесса в системе качества или всей системы.

Примеры составляющих критериев качества, предложенные авторами, представлены в таблице.

Современный метод клинико-экономического анализа позволяет установить частоту использования диагностических и лечебных технологий, адекватность их применения, объемы денежных средств, истраченных на жизненно важные, необходимые и второстепенные технологии для пациента, находящегося в данном клиническом состоянии. Таким образом, указанный метод может применяться аудиторами для оценки эффективности использования ресурсов.

Метод социологического опроса, как правило, применяется линейными руководителями для оценки удовлетворенности пациентов медицинской помощью, сотрудников – профессиональной деятельностью в данном медицинском учреждении. Внутренние аудиторы могут осуществлять контроль за соблюдением правил проведения опросов, правильностью составления анкет и обработкой результатов анкетирования.

Метод наблюдения эффективен для оценки соблюдения персоналом регламентов работы во время непосредственного выполнения функциональных обязанностей.

К средствам контроля относят компьютерную технику, программное обеспечение для автоматизированного сбора данных и статистического контроля качества, канцелярские принадлежности.

Во время проведения аудита уполномоченным лицам необходимо придерживаться ряда принципов, обеспечивающих результативность аудита, уместность и достаточность заключений по результатам проверок:

- соблюдение этических норм в отношении объекта аудита;
- честность при предоставлении результатов аудита;
- усердие и рассудительность при проведении аудита;
- конфиденциальность информации, полученной в процессе аудита;
- беспристрастность и объективность, достигаемые тем, что аудитор не проводит проверку в своем подразделении, а также периодической сменой состава групп аудиторов;
- подход, основанный на доказательствах, путем правильного отбора носителей информации с использованием выборочного метода.

Выводы:

1. Внутренний аудит можно рассматривать как функцию управленческого контроля, процесс и систему, направленные на выявление и мобилизацию резервов улучшения качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения.

2. В совокупности с другими видами внутреннего контроля (самоконтроль, контроль линейными руководителями, администрацией) внутренний аудит следует считать дополнительным информационным ресурсом для высшего руководства медицинского учреждения, основанном на критериях качества медицинской помощи.

3. Привлечение сотрудников к проведению внутренних аудитов будет способствовать демократизации управления качеством в медицинских учреждениях.

4. Перспективами дальнейших исследований следует считать разработку примерных программ обучения и критериев компетенций внутренних аудиторов учреждений здравоохра-

нения для формирования у них профессиональных навыков и возможностей оценки их соответствия требованиям в сфере аудита.

Таблица

**Примеры составляющих критериев качества медицинской помощи
(Горачук В.В., Криштопа Б.П., 2013)**

№	Название критериев	Примеры составляющих критериев
1.	Пациент-центричность, доступность	1.1. Число пациентов, которым планируется предоставить амбулаторную, консультативную, стационарную помощь. 1.2. Плановый уровень госпитализации диспансерных больных. 1.3. Ожидаемое количество населения для охвата профилактическими медицинскими осмотрами, профилактическими прививками. 1.4. Ожидаемое количество новорожденных в популяции населения, обслуживаемого данным учреждением здравоохранения. 1.5. Получение информированного согласия пациентов / их представителей на медицинские вмешательства. 1.6. Другие права пациента согласно действующему законодательству. 1.7. Биоэтические требования.
2.	Результативность	2.1. Клинические критерии, определенные отраслевыми протоколами медицинской помощи и формулярами лекарственных средств. 2.2. Количество пролеченных больных с ожидаемыми положительными результатами лечения. 2.3. Плановые показатели снижения уровня дефектов (отклонений, несоответствий) по сравнению с предыдущим периодом деятельности. 2.4. Индекс удовлетворенности пациентов медицинским обслуживанием.
3.	Безопасность, экономическая эффективность, доступность, результативность	3.1. Наличие в учреждении отраслевых и локальных протоколов медицинской помощи, формуляров лекарственных средств, правил, методик, нормативов, инструкций, других регулирующих документов, их доступность каждому медицинскому работнику и сотруднику с немедицинским образованием соответственно профессиональным обязанностям; соблюдение персоналом установленных требований. 3.2. Критерии лицензирования и аккредитации по соответствующему профилю деятельности учреждения здравоохранения
4.	Экономическая эффективность, своевременность	4.1. Объем ресурсов для удовлетворения потребностей целевых групп населения в медицинской помощи. 4.2. Продолжительность лечебно-диагностического процесса в зависимости от нозологий.
5.	Доступность, своевременность	5.1. Штатные должности врачей, младших специалистов с медицинским образованием, лиц с немедицинским образованием, сформированные в соответствии с потребностями населения в медицинской помощи. 5.2. Нормативы медицинского оборудования и изделий медицинского назначения (согласно табелям оснащения). 5.3. Порядок взаимодействия с другими учреждениями здравоохранения по оказанию медицинской помощи больным с данной нозологической формой.
6.	Своевременность	6.1. Длительность ожидания плановой госпитализации. 6.2. Длительность ожидания планового оперативного вмешательства. 6.3. Сроки начала лечения после поступления в стационар. 6.4. Длительность ожидания выполнения параклинических, инструментальных и других диагностических исследований. 6.5. Длительность ожидания приема врача в амбулаторных условиях. 6.6. Время прибытия бригады экстренной медицинской помощи к больному / пострадавшему.

Литература

1. Аудит: учебное пособие / П.Н. Майданевич, Абдул Каюм, С.К. Федосеев, О.А. Олейник; под ред. проф. А.Ю. Рудченко.— Донецк ООО “Юго-Восток, Лтд”, 2005.— 395 с.
2. Герасимов Б.Н. Управление качеством / Б.Н. Герасимов, Н.В. Злобина, С.П. Спиридонов.— М.: КноРус, 2007.— 272 с.



3. Горбунов А.В. Аудит процессов или аудит подразделений? / А.В. Горбунов // Методы менеджмента качества. —№ 1. —2007. —С. 15-18.
4. Деминг У. Эдвард. Новая экономика. Пер. с англ./ У. Эдвард Деминг.—М.: Эксмо, 2008.—208 с.
5. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева А.С. Юрьев, М.В. Сура. — М.: Издательство «Ньюдиамед», 2008. —778 с.
6. Комаров Ю.М. Лицензирование и аккредитация как основа обеспечения качества медицинской помощи / Ю.М. Комаров // ГлавВрач.—2011. —№ 2. —С. 64 – 69.
7. Лисенков А.Н. О многокритериальной оценке качества / А.Н. Лисенков // Методы менеджмента качества. —№ 6. —2007. —С. 10-17.
8. Менеджмент качества. Удовлетворенность потребителей. Рекомендации по правилам поведения для организаций (ISO 10001:2007) [Электронный ресурс].—Режим доступа: <http://www.norgm-load.ru/SNiP/Data1/57/57037/index.htm>—Название с экрана.
9. Окрепилов В.В. Менеджмент качества: в 2 т.—Т. 1 / В.В. Окрепилов.—СПб.: Наука, 2007.—503 с.
10. Решетников А.В. Социология медицины: Учебник / А.В. Решетников.—М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.—255 с.
11. Руководство по аудиту систем менеджмента. (ISO 19011:2011). Международный стандарт. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.usq.com.ua/ISO_19011_2011.pdf—Название с экрана.
12. http://www.usq.com.ua/ISO_19011_2011.pdf—Название с экрана.
13. Руководство по разработке стратегий обеспечения качества и безопасности с позиции систем здравоохранения / Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, 2008.—86 с.
14. Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения. — Москва: Стандартинформ, 2009. —124 с.
15. Сонин А.М. Внутренний аудит: современный подход / А.М. Сонин.—М.: Финансы и статистика, 2007.—64 с.
16. Стратегическое управление / руководство системами здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ / Материалы пятьдесят восьмой сессии Европейского регионального комитета (2008), документ EUR/RC58/9 // Всемирная организация здравоохранения, Европейский региональный комитет. — 2008. —27 с.
17. Суворова С.П. Международные стандарты аудита / С.П. Суворова, Н.В. Парушина, Е.В. Галкина. —М.: ВД «ФОРУМ»: ИНФРА-М., 2007.— 320 с.
18. Чатыркин Е.М. Выборочные методы в аудите/ Е.М.Чатыркин, Н.Е. Васильева. —М.: Дело, 2003. —144 с.
19. Assuring the quality of health care in the European Union / Legido-Quigley H., McKee M., Nolte E. [et al.] // A case for action. European Observatory Studies, Series No 12. —World Health Organization 2008, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. —211 с.
20. Donabedian A. Evaluation of the quality of the medical care / A. Donabedian // Milbank Memorial Fund quarterly. —1966. — № 44 — P. 166 —206.
21. Vuory Xannu.V. Quality Assurance of Health Services: Concepts and Methodology. / Xannu.V. Vuory. — Copenhagen: WHOReg. Office for Europe, 1982. — VII, 127 p.

ORGANIZATION OF INTERNAL AUDIT IN THE QUALITY CONTROL SYSTEM OF HEALTH CARE FACILITIES

The article is devoted to internal audit as a tool of management control of quality of care. Purpose of the research is to develop methodological approaches to the organization of internal audit in the health care facility. Analysis of international standards and the scientific literature using the system-process approach has allowed to submit an internal audit as a management function, as a system and a process. It is suggested appropriate graphical models of the audit.

Articles materials may be used as a teaching-learning in post-graduate training managers of health facilities that will enhance their level of competence in the organization of the quality control of medical care.

Keywords: internal audit, quality control, health care, managers, institutions health care.

**B.P. KRISHTOPA
V.V. HORACHUK**

*National Medical Academy
of Postgraduate Education
named by P.L. Shupik,
Ukraine*

e-mail: gorachuk@ukr.net



УДК 615.2/3.03:616- 085:618.2/3(081)

ОЧЕВИДНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ КРОВИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**С. В. ТХАЙ¹, В. М. РУСАНОВ²
А. Ю. ПЕТРОВ³**

¹⁾ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

²⁾ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Станция переливания крови Департамента здравоохранения, г. Москва

³⁾ Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

e-mail: Uniitmp@uniitmp.ru

В статье приводится анализ состояния степени обеспеченности населения Российской Федерации (РФ) препаратами донорской крови, являющийся недостаточным и зависящим от импортных поставок. Рассмотрены основные проблемы организации производства препаратов крови в России. Приведена концепция организации сбора, транспортировки и хранения плазмы для последующей переработки в специально создаваемых новых структурах службы крови – плазмоцентрах, способных улучшить качество заготавливаемой плазмы, обеспечить ее безопасность и создать необходимые запасы для организации бесперебойного производства ценных лекарственных препаратов (ЛП) из донорской крови

Ключевые слова: лекарственные препараты крови, производственные модули, плазма, плазмо-центры.

Во всем мире и в нашей стране наблюдается рост потребности медицинских организаций (МО) в препаратах плазмы, которые востребованы практически во всех областях медицины и играют важную роль для оказания медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях и массовых поражениях населения. В связи с этим состояние их производства имеет большую государственную значимость и прямое отношение к национальной безопасности [1].

В настоящее время промышленный выпуск лечебных препаратов из плазмы донорской крови в Российской Федерации (РФ) осуществляется в крайне незначительных объемах. Препараты в основном изготавливаются на мелкосерийных или лабораторных линиях на некоторых региональных станциях переливания крови. Используемое оборудование и технология не отвечает требованиям вирусной безопасности, экономическим и техническим критериям эффективности, требованиям надлежащей производственной практики (GMP) [2].

Препараты крови в значительном количестве приобретаются за рубежом. В 2011 году объем закупок препаратов по импорту составил \$ 272 млн. В 2012 г. объем закупок составил \$ 303 млн, в 2013 г. ожидается \$369 млн. Для достижения мирового уровня потребления препаратов к 2030 г. потребуются приобретение импортной продукции на сумму \$ 983 млн [3, 4].

Альбумин является ЛП стратегического значения, поскольку применяется при экстренной медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях. Потребление альбумина в России составляет всего 6,5 т. в год, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) должно быть не менее 30 т.

Иммуноглобулин является средством терапии и профилактики при различных инфекционных и иммунодефицитных заболеваниях, в том числе СПИДе. Потребление этого препарата в России на душу населения составляет около 5% потребности – в 30 раз ниже, чем в США и в 18 раз меньше, чем в странах ЕС.

Создание в РФ современного производства препаратов плазмы возможно при одновременном развитии двух направлений – строительства технологических мощностей фракционирования плазмы и создания системы плазмоцентров для обеспечения предприятий исходной донорской плазмой [5].

Руководством страны и Москвы приняты решения о строительстве в городах Москва и Киров современных комплексов по производству препаратов крови, отвечающих международным требованиям качества, безопасности технологии и продукции (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 апреля 2004 г.- № 516-р «О создании современного производства препаратов крови в г. Кирове»; Постановление Правительства Москвы от 24 апреля 2007 г. «О реализации инвестиционного проекта реконструкции государственного учреждения здравоохранения г. Москва «Станция переливания крови Департамента здравоохранения г.Москва» и строительстве технологического блока- модуля по производству препаратов плазмы крови»).

Суммарная проектная мощность фракционирования предприятий предусматривает фракционирование 800 тыс. л. плазмы в год с выпусков основных препаратов: альбумина, им-



муноглобулина для внутривенного введения, концентратов очищенных факторов свертывания крови VIII и IX. Очевидно, что в дальнейшем производственные мощности будут наращиваться для выпуска лечебных средств в объеме, удовлетворяющем потребность здравоохранения.

Целью настоящего исследования явилась разработка концепции производства препаратов крови в РФ из собственного сырья – донорской крови.

Для реализации проекта в г. Кирове было создано ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр экспертизы качества препаратов крови и исследования фракционирования донорской плазмы», в дальнейшем ФГБУ РМНПЦ «Росплазма».

Важнейшим условием эффективного функционирования завода является бесперебойное обеспечение его сырьем – донорской плазмой. Для достижения этой цели была изучена целесообразность развертывания сети плазмоцентров на территории субъекта РФ – Приволжского, частично Центрального, Северо – Западного и Уральского федеральных округов.

Для удовлетворения проектной потребности завода в 600 л. плазмы необходимо было организовать не менее 50 пунктов сбора плазмы в стационарном, модульном и мобильном вариантах, оснащенных современным комплектом оборудования для фракционирования и заморозки плазмы.

Организация и ввод в эксплуатацию пунктов плазмофереза целесообразно осуществлять поэтапно в зависимости от хода реализации строительного проекта. К пусковому технологическому этапу уровень заготовки плазмы должен достичь не менее 50-70 тыс. литров в год. Принципиальный алгоритм сбора и движения плазмы представлен на рисунке.



Рис. Концепция системы сбора и поставки плазмы с целью её заготовки с последующей переработкой



Строящийся завод в г. Кирове по производству препаратов крови рассчитан на 2,28 тыс. иммуноглобулина; 16, 2 тыс. альбумина; 99 млн. МЕ фактора свертывания крови VIII; 168 млн. МЕ фактора свертывания крови IX.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ была рассчитана потребность РФ в препаратах крови: в иммуноглобулине и факторе свертывания IX она будет обеспечена на 100 %, в альбумине – более чем на 58%, факторе свертывания крови IIIV 40%.

Возрастут возможности по созданию мобилизационных запасов перечисленных препаратов в РФ.

Таблица

Объемы потребления препаратов крови в Российской Федерации и перспективы их производства заводом г. Киров

Препарат	Потребность (по данным ВОЗ)	Фактический объем потребления (в натуральном выражении)	Ежегодный объем выпуска на заводе (в натуральном выражений)
Альбумин 5%,20%	29,7т.	1,48т.	16,2т.
Иммуноглобулин внутривенный	1,3т.	0,37т.	2,28т.
Фактор VIII	568 млн. МЕ	475 млн. МЕ	99 млн. МЕ
Фактор IX	113,6 млн. МЕ	60 млн. МЕ	174 млн. МЕ

Как следует из данных представленных в таблице, требуемые к выпуску препараты крови имеют высокую потребность, которая не покрывается выпускаемой мелкосерийно отечественной продукцией и закупаемой продукцией за рубежом. Налаживание собственного производства позволит решить частично проблему дефицита препаратов крови в России.

Таким образом, разработана концепция сбора, хранения и поставки плазмы донорской крови с последующей переработкой в жизненно необходимые препараты крови, потребность в которых на сегодняшний день не удовлетворена, что позволяет решить важнейшие задачи Российского здравоохранения: реализовать программу импортозамещения по препаратам крови и удовлетворить потребность населения в отечественной лекарственной помощи.

Литература

1. Захаров, В.В. Самообеспечение России плазмой и препаратами крови – вполне достижимая цель /В.В. Захаров, С.А. Оприщенко, В.М. Русанов // *Здравоохранение и медицинская техника*. – 2005. – №7. – 25 – 27
2. Оприщенко, С.А. Лечебные препараты крови в современной медицине / С.А. Оприщенко, В.В. Захаров, В.М. Русанов // М: Медпрактика 2011. – 252.
3. Габриелян, Н.В. Комплексная оценка развития фармацевтических рынков стран Содружества независимых государств/ Н.В. Габриелян [и др.]// *Вест. Российск военно- мед. академии*. – 2012. – 1 (37). – 256 – 268
4. Закаряева , З.Т. Динамика емкости фармацевтического рынка Российской Федерации/ З.Т. Закаряева [и др.]// *Естественные и технические науки*. – 2011. – №6. – с. 256- 259
5. Русанов, В.М. Концепция организации системы заготовки и поставки донорской плазмы для нового производства препаратов крови / В.М. Русанов/ *Вестник службы крови России*, 2001. – №3. – с.13 – 18.

OBVIOUS PROSPECTS OF THE ORGANIZATION OF MANUFACTURE OF PREPARATIONS OF BLOOD IN THE RUSSIAN FEDERATION

**S.V. THAI¹, V.M. RUSANOV²
A.Yu. PETROV³**

¹⁾ *Federal State Institution "Russian Medical Research and Production Center "Rosplazma" Federal Medical-Biological Agency"*

²⁾ *State Institution of Moscow Health "Station of Blood Transfusion Department of Health Moscow"*

³⁾ *Ural State Medical Academy, Ekaterinburg*

e-mail: Uniitmp@uniitmp.ru

The article provides an analysis of the state of security of the population of the Russian Federation (RF) drugs donated blood, which is insufficient and dependent on imports. The main problems of the organization of manufacture of preparations of blood in Russia. Given the concept of the organization of the collection, transportation and storage of plasma for further processing in a specially created new structures of the blood service is plasma center that can improve the quality of the harvested plasma, ensure its security and to create the necessary reserves for the organization of uninterrupted production of valuable medicinal products of donor blood

Key words: medicinal preparations of blood, industrial modules, plasma.



ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕГО ФОРМИРОВАНИИ

О.Н. НОВАКОВА
Е.В. НЕКИПЕЛОВА
Ф.И. СОБЯНИН
М.И. ЧУРНОСОВ
Н.И. ЖЕРНАКОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

В статье изложены данные об этиологии и патогенезе хронического гломерулонефрита. Показано, что продукты экспрессии генов-кандидатов способны влиять на патологические процессы, происходящие в тканях почки, на скорость прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, молекулярно-генетические факторы, гены вазоактивных гормонов.

В науке за последнее десятилетие сделан значимый шаг в изучении и понимании этиологии и патогенеза хронического гломерулонефрита (ХГН). Механизмы формирования ХГН имеют достаточно сложный характер, этиопатогенез данного заболевания не до конца понятен и изучен, поэтому представляет определенный интерес среди исследователей [1, 2, 3, 4].

Этиопатогенез хронического гломерулонефрита условно может быть разделён на два компонента: иммунокомплексный и антительный [5, 6]. Иммунокомплексный механизм обуспечен за счёт отложения в клубочках иммунных комплексов, содержащих в своём составе антигены и антитела к ним [2]. Эти комплексы циркулируют в сосудистом русле, а затем откладываются на наружной поверхности базальной мембраны клубочковых капилляров и в мезангии клубочков. Образовавшиеся иммунные комплексы вызывают воспаление, вокруг них происходит скопление нейтрофилов и макрофагов, которые способны выделять вещества, способные повреждать структуру клубочков [7].

Антительный механизм развития хронического гломерулонефрита определяется тем, что иммунокомпетентная система вырабатывает антитела, повреждающие базальную мембрану капилляров [2, 8]. Антигены базальной мембраны становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатываются аутоантитела. Комплимент оседает на мембране в зоне локализации комплекса аутоантиген – аутоантитело [8]. Затем происходит миграция нейтрофилов к базальной мембране, выделение ферментов, усиливающих повреждение мембраны. С тромбоцитами, находящимися в месте повреждения мембраны, связано выделение вазоактивных веществ, которые усиливают воспалительный процесс.

Рассмотренные выше механизмы в развитии и прогрессировании ХГН относятся к иммунным, но следует упомянуть и о существовании так называемых неиммунных механизмов заболевания, это прежде всего повышение в крови концентрации кининов, серотонина, ренина, простагландинов, артериальную гипертензию, выпадение фибрина в клубочковых капиллярах, повреждающее действие протеинурии на клубочки и каналцы [1, 9].

Гемодинамические нарушения (как системная, так и внутренняя гипертензия) следует назвать в первую очередь среди неиммунных механизмов развития и прогрессирования клубочковых поражений [10]. Пролиферация мезангиальных клеток и гиперпродукция мезангиального матрикса рассматриваются как следствия повышенного давления внутри клубочковых



капилляров, которое передаётся на мезангий. Макромолекулы белков, липидов и других компонентов плазмы проникают через базальную мембрану капилляров клубочков, откладываются в мезангии, подталкивая его к расширению, способствуют пролиферации мезангиальных клеток и гиперпродукции мезангиального матрикса, и как следствие – склероз клубочка.

Следует отметить достаточно сложный характер взаимосвязи между состоянием почек и артериальной гипертензией (АГ), когда почки являются одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью [11]. По мере снижения функций почек частота артериальной гипертензии резко возрастает, достигая почти до 90% в стадии почечной недостаточности независимо от нозологии почечного процесса [10].

К настоящему времени накоплены значительные научные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе почечной гипертензии [13, 14]. Активируясь, РААС приводит к повышению артериального давления за счёт возрастания объёма циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов (ангиотензина I, ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и т.д.). Так, например, ангиотензин II приводит к повышению и поддержанию соответствующего уровня кровяного давления, увеличивает задержку почкой натрия и воды в организме, повышает сопротивление сосудов; увеличивает гипертрофию почечных структур [14].

Альдостерон является регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, регулятором объёма экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [15]. Повышенная секреция альдостерона приводит к развитию гипертензии во всех случаях активации РААС. Повышенная концентрация эндотелина-1, продуцируемого эндотелием сосудистой стенки, способна вызвать спазм сосудов, приводящий к повышению артериального давления [16]. Ещё одним фактором, ответственным за развитие артериальной гипертензии с выраженным увеличением почечного сосудистого сопротивления, возрастанием протеинурии и быстрым развитием склероза гломерулы, является оксид азота. Оксид азота регулирует почечный кровоток, высвобождение ренина [17].

Заметим, что этиопатогенез хронического гломерулонефрита имеет достаточно сложный характер и до конца не изучен, но значимую роль в развитии и прогрессировании данного заболевания играют патологические изменения со стороны сосудистой ткани почек, внутрисклубочковая и системная гипертензии. Поэтому далее логично рассмотреть молекулярно-генетические маркеры, продукты экспрессии которых прямо или косвенно способны участвовать в развитии сосудистых реакций при данной патологии.

Следует отметить, что наибольшую практическую ценность представляют исследования полиморфных маркеров генов-кандидатов заболевания [19, 20, 36]. Значительное количество молекулярно-генетических работ, посвящённых изучению роли генетических факторов ХГН, связано с поиском ассоциаций полиморфизмов генов системы РААС с данным заболеванием [13, 19, 21, 25].

Samuelsson O. с соавторами (2000) установили, что маркер DD гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) связан с более быстрым снижением почечных функций у мужчин с хронической почечной недостаточностью. Исследование, проведённое в 2001 году Lovati E. и его командой, выявило, что частоты генотипов (локусы ангиотензин-превращающего фермента – I/D ACE, ангиотензиногена – M235T AGT и цитохрома 11 B2 -344T/C CYP11B2) не отличались между больными с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) и контролем. Генотипы TT гена AGT и DD локуса ACE были маркерами прогрессирования потери почечной функции и развития ТХПН у больных гломерулонефритом.

Работа Stratta P. и др. (2004) посвящена изучению роли генов рецептора ангиотензина-II первого типа AT1R1 (-1166A/C), AGT (M235T), ACE (I/D) и эндотелиальной синтазы окиси азота eNOS (4a/4b) в формировании мембранозного гломерулонефрита. Установлено влияние парных сочетаний полиморфных маркеров на скорость прогрессирования гломерулонефрита таких как – 4a4b eNOS и аллеля D локуса ACE; 4a4b eNOS и аллеля T гена AGT.

В исследовании Шарновой Ж.П. и соавторов (2006) установлено, что частоты генотипов по локусам I/D ACE и T174M AGT не отличались между нефротическими больными и контролем. Показано достоверное преобладание DD генотипа в группе больных с хронической почечной недостаточностью, а также данный маркер может служить фактором риска прогрессирования нефротического синдрома до стадии хронической почечной недостаточности.

Достоверное увеличение частоты аллеля 4a eNOS у больных с ТХПН по сравнению с контролем демонстрируют результаты работы Wang Y. и соавторов (1999), но у больных с диабетической нефропатией не выявлено ассоциаций заболевания с полиморфным маркером локуса 4a/4b eNOS. В работе Morita T. и соавторов (1999) показано, что у носителей аллеля 4a eNOS частота артериальной гипертензии была достоверно выше по сравнению с гомозиготами 4a4b. Камышова Е.С. и соавторы (2005) выявили, что у больных ХГН носительство сочетаний



аллеля 4а гена eNOS, аллеля D гена ACE и аллеля C гена CYP11B2 ассоциировалось с более частым нефротическим синдромом.

В 2009 году исследование Kobori H. et al. показало, что мочевая экскреция ангиотензиногена взаимосвязана с артериальным давлением, а также с соотношением альбумин-креатинин мочи, а также рост концентрации ангиотензиногена в моче происходит одновременно с нарастанием дисфункции эндотелиоцитов гломерулы.

Сокращение гладкой мускулатуры артерий под влиянием ангиотензина II и стимуляция ангиотензином II секреции альдостерона корой надпочечников происходит через посредство ангиотензиновых рецепторов AT1R1, результатом стимуляции которых является не только непосредственная вазоконстрикция, но и изменение в реабсорбции Na в почках.

Среди более чем пяти десятков полиморфизмов гена AT1R1 наибольший интерес имеет полиморфизм – 1166A/C AT1R1 (rs. 5186). Так Bugaczynska M. и соавторы (2006) выявили, что генотип – 1166CC гена рецептора ангиотензина II 1-го типа был более частым у пациентов с интерстициальным нефритом; у пациентов, имеющих аллель – 1166C, среднее время развития заболевания до ТХПН значительно короче, чем у лиц с генотипом – 1166AA локуса AT1R1.

В работе Шарновой Ж.П. и соавторов (2006) выявлено, что генотип – 1166AC гена AT1R1 являются основным фактором развития изолированного стероидрезистентного нефротического синдрома и нефротического синдрома с гематурией. Установлена ассоциация данного генотипа с пролиферативным и непролиферативным хроническим гломерулонефритом, а также с его морфологическими вариантами: фокально-сегментарным гломерулосклерозом и мезангиокапиллярным гломерулонефритом.

Из литературных данных известно, что эндотелины являются основными вазоактивными субстанциями, синтезируемыми эндотелием. Эндотелин-1 является сильнейшим вазоконстриктором, а также модулятором клеточной пролиферации и гормональной продукции. В физиологических концентрациях эндотелин-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Таким образом, эндотелин-1 реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление).

Следует отметить, что как в России, так и за рубежом работы о взаимосвязи генов эндотелина с почечными патологиями малочисленны. При изучении полиморфизма K198N гена ET-1 Fei-Fei Y. и соавторы (2008) выявили, что у больных с IgA-нефропатией и генотипом 198KK ET-1 почечная выживаемость была значительно хуже, чем с другими генотипами, а у пациентов с генотипом 198KK ET-1 чаще встречается гипертония, а также снижение почечной функции. Другие исследования, напротив, не выявили ассоциаций данного полиморфизма с IgA-нефропатией (26, 27).

Одной из важнейших регуляторных структур, опосредующих активацию адренорецепторов и влияющих на активность симпатической нервной системы и регуляцию артериального давления, являются G-протеины. Особое значение имеет бета-субъединица 3 типа GNB3, ген которой рассматривается как один из основных генов – кандидатов артериальной гипертензии.

Наибольшее значение имеет полиморфный маркер C825T GNB3. При исследовании данного полиморфизма у пациентов с почечным аллотрансплантантом Wuthrich R.P. et al. (2000) установили, что частота аллеля T локуса C825T GNB3 в группе пациентов была достоверно выше, чем в контроле. Аналогичные результаты, только для пациентов с IgA нефропатией, были получены в 2004 году Thibaudin L. et al. (p=0,05).

Относительно недавно стали изучать возможную связь структурной организации гена β 2-адренорецептора с артериальной гипертензией, которая может быть обусловлена нарушением зависимой от β 2-рецепторов вазодилатации.

Среди клинически значимых выделяют следующие полиморфизмы гена β 2-адренорецептора: Gly16Arg и Glu27Gln. Установлено, что полиморфные маркеры гена ADRB2 (Gly16Arg, Glu27Gln, Thr164Ile и -47C/T) связаны с уровнем артериального давления [29, 30, 31]. Masuo K. с соавторами (2005) показали ассоциации полиморфизма Gly16Arg гена ADRB2 с систолическим кровяным давлением и инсулинорезистентностью.

Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза хронического гломерулонефрита позволяет заключить, что в основе развития и прогрессирования заболевания лежат достаточно сложные механизмы, но значимую роль играют патологические изменения со стороны сосудов почек, внутриклубочковая гипертензия.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВПО "НИУ БелГУ" на 2014г. (тема проекта "Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека").



Литература

1. Locatelli, F. Hrtjgress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome / F. Locatelli, F. Valderrabano, N. Hoenich [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1133-1139.
2. Шилов, Е.М. Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз: клинические и морфологические факторы прогноза / Е.М. Шилов, И.Е. Тареева, А.А. Иванов [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2000. – №6. – С. 21-25.
3. Юшина, И. А. Оценка роли генетических и иммунологических факторов в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита / И. А. Юшина, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2008. – № 2. – С. 117-125.
4. Литовкина, О.Н. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с особенностями клинического проявления хронического гломерулонефрита. О.Н. Литовкина, Е.В. Некипелова, К.И. Прощаев [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* – 2012. – № 22(141), вып. 20. – С. 115-118.
5. Segerer, S. Chemokines, Chemocine Receptors, and Renal disease: From Basis Science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segerer, P.J. Nelson, P. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, № 21. – P. 152-176.
6. Шулушко, Б.И. Нефропатия как сосудистая патология / Б.И. Шулушко // *Нефрология.* – 2003. – Т. 7, № 4. – С. 21-28.
7. Gomez-Guerrero, C. Mesangial cells and glomerular inflammation: from the pathogenesis to novel therapeutic approaches / C. Gomez-Guerrero, P. Hernandez-Vargas, O. Lopez-Franco [et al.] // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* // – 2005. – Vol. 4 – P. 341-351.
8. Тареева, И.Е. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И.Е. Тареева, И.М. Кутырина, А.Ю. Николаев [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2000.-№ 6. – С. 9-14.
9. Рябов, С.И. Нефрология. Руководство для врачей / С.И. Рябов – СПб.: Спец. Лит., 2000. – 672 с.
10. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. Тареевой И.Е. – М.: Медицина, 2000. – 668 с.
11. Кузьмин, О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно сосудистой системы / О.Б. Кузьмин // *Нефрология.* – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 28-37.
12. Боровкова, Н.Ю. Суточная динамика артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией и сохранной функцией почек / Н.Ю. Боровкова // *Клиническая медицина.* – 2009. – № 6. – С. 19-21.
13. Мустафина, О.Е. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний / О.Е. Мустафина, З.Н. Тхаркахова, А.М. Бикмеева [и др.] // *Медицинская генетика.* – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 212-220.
14. Карабаева, А.Ж. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек / А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.В. Смиронов // *Нефрология.* – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 43-47.
15. Карабаева Кардиоваскулярные эффекты альдостерона / А.Ж. Карабаева, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // *Нефрология.* – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 36-38.
16. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // *Нефрология.* – 2005. – Т.9, № 2. – С. 16-22.
17. Зозуля, О.В. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом / О.В. Зозуля, В.А. Рогов, Н.В. Пятакова, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив.* – 1997. – Т. 6, № 6. – С.17-20.
18. Samuelsson, O. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-diabetic renal disease / O. Samuelsson, P.O. Attman, R. Larsson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 481-486.
19. Lovati, E. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, V.M. Frey [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – № 60 (1). – P. 46-54.
20. Stratta, P. Interaction between gene polymorphisms of nitric oxide synthase and renin-angiotensin system in the progression of membranous glomerulonephritis / P. Stratta, F. Bermond, S. Guarrera [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 587-595.
21. Шарнова, Ж.П. I/D-полиморфизм гена АПФ и T174M-полиморфизм гена ангиотензиногена при нефротическом синдроме у детей / Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 64-68.
22. Wang, Y. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal disease / Y. Wang, S. Kikuchi, H. Suzuki [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 2898-2902.
23. Morita, T. Effect of a polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in Japanese patients with IgA nephropathy / T. Morita, H. Ito, T. Suehiro [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1999. – Vol. 52(4). – P. 203-209.
24. Kobori, H. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal rennin-angiotensin system status in hypertensive patients / H. Kobori, B. Alper, R. Shenava [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53(2). – P. 344-350.
25. Buraczynska, M. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease / M. Buraczynska, P. Ksiazek, A. Drop [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2006. – № 21 (4). – P. 979-983.
26. Kim, S.M. Blood Pressure-Related Genes and the Progression of IgA Nephropathy / S.M. Kim, H.J. Chin, Y.K. Oh [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2009. – №.113. – P. 301-308.



27. Maixnerova, D. The influence of three Endothelin-1 (ET-1) polymorphisms on the progression of IGA nephropathy (IGAN) / D. Maixnerova, M. Merta, J. Reiterova [et al.] // *Folia Biol (Praha)*. – 2007. – Vol. 53(1). – P. 27-32.
28. Шарнова, Ж.П. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы / Ж. П. Шарнова, А. Н. Цыгин, Е. Е. Тихомиров // *Нефрология и диализ*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 216-224.
29. Wuthrich, R.P. The 825 C/T polymorphism of the G-protein subunit β_3 does not influence blood pressure and renal function in kidney transplant recipients / R.P. Wuthrich, S. Cicvara, C. Booy [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol. 15. – P. 1663-1666.
30. Thibaudin, L. G protein β subunit C825T polymorphism in primary IgA nephropathy / L. Thibaudin, P. Berthoux, D. Thibaudin [et al.] // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 66. – P. 322-328.
31. Dallongeville, J. The Gly16>Arg16 and Gln27>Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cotel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88 (10). – P. 4862-4866.
32. Brodde, O.E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / O.E. Brodde // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2008. – № 22 (2). – P. 107-125.
33. Busiahn, A. Beta-2-adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heart size in normal twins / A. Busiahn, G.H. Li, H.D. Faulhaber [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P. 555-603.
34. Masuo, K. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years / K. Masuo, T. Katsuya, Y. Fu [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 111 (25). – P. 3429-3434.
35. Fei-Fei, Y. Endothelin-1 K198N Polymorphism Modifies Clinical and Histopathological Manifestations of IgA Nephropathy / Y. Fei-Fei, S. Noriko, N. Ichiei [et al.] // *Acta medica et biologica*. – 2008. – Vol. 56 (1). – P. 11-17.
36. Литовкина, О.Н. Изучение популяционно-генетических характеристик генов-кандидатов среди больных хроническим гломерулонефритом / О.Н. Литовкина, Е.В. Некипелова, Е.Н. Крикун [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2011. – № 4(99), вып. 13. – С. 146-152.

MODERN CONCEPTIONS OF ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND THE GENETIC FACTORS IN ITS FORMATION

O.N. NOVAKOVA
E.V. NEKIPELOVA
F.I. SOBYANIN
M.I. CHURNOSOV
N.I. ZHERNAKOVA

*Belgorod National
 Research University*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

The article presents data on the etiology and pathogenesis of chronic glomerulonephritis. It was shown that the expression products of genes can affect the pathological processes in the kidney tissues, the rate of disease progression.

Key words: chronic glomerulonephritis, molecular genetic factors, genes of vasoactive hormones.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.А. ДЕМАКОВА
О.Б. АЛТУХОВА
С.П. ПАХОМОВ
В.С. ОРЛОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: demakova05@gmail.com

В статье систематизированы современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Рассмотрены молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Приведены данные о роли цитокинов в формировании данной патологии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, апоптоз, пролиферация, цитокины, генетический полиморфизм.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) трактуются как нефизиологическая пролиферация желез эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонентов эндометрия [32]. В число факторов, способствующих возникновению гиперплазии эндометрия, входят: нейроэндокринные нарушения, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, высокая частота медицинских аборт и т.д. [21].

Ведущее место в патогенезе ГПЭ отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестеронового воздействия [16, 23, 1.]. Продолжительное действие эстрогенов, как правило, приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая, в отсутствие уравновешивающего, протективного действия прогестерона, прогрессирует до состояния железистой гиперплазии и может служить фоном для формирования рака эндометрия [6].

Эндогенные гиперэстрогенные состояния имеют различные по частоте и значимости причины в разных возрастных периодах. Среди женщин репродуктивного возраста гиперэстрогения чаще возникает в результате ановуляции, обусловленной персистенцией или атрезией фолликулов. В перименопаузальном периоде эстрогенная стимуляция, как правило, связана с ожирением и стромальной гиперплазией яичников. По данным зарубежной литературы, причиной ГПЭ у женщин в постменопаузе может служить повышенная активность коры надпочечников, проявляющих свою активность выработкой андрогенных стероидов, которые способны оказывать влияние на гормонально-чувствительные ткани вследствие их конверсии в эстрон [38].

В ряде исследований показана возможность инициации ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов, так, монотерапия синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов в течение длительного времени может привести к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия [28].

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие ГПЭ, выделяют нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто – и органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию гиперплазии эндометрия.

Немаловажная роль в развитии ГПЭ принадлежит нарушениям жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогенных гормонов (эстрон) путем ароматизации андрогенов (андростендион). Накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме и, таким образом, продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия [7].

Однако, по мнению ряда авторов, помимо анализа гиперэстрогенных влияний на развитие ГПЭ, большое значение имеют исследования рецепторного статуса эндометрия [4]. При изучении роли рецепторов эндометрия к гормонам яичников авторами установлено, что в эндометрии здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола достоверно ниже, чем среди пациенток с железисто-кистозной гиперплазией. В то же время, количество рецепторов прогестерона в эндометрии при прогрессировании ГПЭ уменьшается [12]. По данным других источников, у женщин с атипической гиперплазией установлен наиболее высокий уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия, наиболее низкий – при полипах эндометрия [18].

Наряду с изучением рецепторного аппарата эндометрия, среди женщин с ГПЭ, на современном этапе активно изучается роль нарушений гормонального статуса в организме в це-



лом, а также местных изменений тканевого обмена органа – мишени. Установлено, что в регуляцию процессов клеточной пролиферации вовлечены не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, мелатонин, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, гастрин), хориогонин и другие пептиды, вырабатываемые клетками, диффузной эндокринной системы – APUD-системы (Amino Prekursor Uptake and Dekarboxylation) [17]. При этом доказано, что в неизменной и атрофичной слизистой тела матки апудоциты или отсутствуют, или содержатся в низких концентрациях, в то время, как при диффузной гиперплазии и аденокарциноме их уровень возрастает в 5 и 20 раз соответственно [27].

Существенная роль в развитии ГПЭ принадлежит биологическим процессам, которые обуславливают переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. К таким процессам относят: гормон-независимую пролиферацию, индуцируемую полипептидными ростовыми факторами, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушение иммунного статуса [14, 3, 10].

В публикациях последних лет все больше появляется данных об участии некоторых факторов роста в механизмах формирования ГПЭ. Установлено, что они являются основными переносчиками митогенного сигнала и способны стимулировать деление и дифференцировку клеток эндометрия. Вместе с тем, продукция ростовых факторов стимулируется эстрогенами, и, в тоже время, факторы роста способны имитировать многие эффекты стероидных гормонов [29, 7].

Биологическую значимость для нормального функционирования эндометрия, а также для развития патологических процессов имеют следующие ростовые факторы: эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и инсулиноподобный фактор роста, [30, 33].

Установлено, что эпидермальный фактор роста (*EGF*-epidermal growth factor), связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию [21]. Известно, что средний уровень содержания *EGF* в плазме крови у женщин без ГПЭ в три раза ниже, чем у пациенток с аденоматозной гиперплазией эндометрия [32]. Трансформирующий фактор роста (*TGFβ*-transforming growth factor beta), как важный медиатор тканевой репарации, в ходе которой он выполняет функции мощного хемоаттрактанта для моноцитов, а также индуктора фиброза и ангиогенеза.

Особого внимания заслуживает инсулиноподобный фактор роста (*IGF*-insulin-like growth factor), который считается одним из наиболее значимых факторов, вовлеченных в пролиферативные каскады органов репродуктивной сферы [37].

Доказано, что развитие ГПЭ сопровождается выраженным дисбалансом в системе инсулиноподобных факторов роста, проявляющимся повышенным содержанием *IGF-I* (рецептора 1 типа) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами, носящими наиболее неблагоприятный характер у больных без метаболического синдрома. Кроме того, существуют данные, что между стимуляцией экспрессии *IGF* и стероидными гормонами существует прямая зависимость, т.е. *IGF* действует как локальный медиатор ростостимулирующей активности стероидных гормонов [5].

Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза ГПЭ, развитие которых происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза). Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из основных причин прогрессирующего течения и рецидива ГПЭ [32].

Апоптозом принято считать особую разновидность гибели клеток, регулируемую на генно-молекулярном уровне, позволяющую сохранить генетически запрограммированное постоянство числа клеток для каждой ткани (органа) на протяжении жизни человека. Путем апоптоза удаляются только атипичные, постаревшие, больные, зараженные вирусом клетки. Апоптоз – гибель клетки «изнутри» [25]. Сигнал на запуск апоптоза может прийти как снаружи клетки, так и из генома, но в обоих случаях собственно механизм гибели клетки осуществляется определенными ферментами – каспазами, синтезированными самой клеткой.

Основными внеклеточными индукторами апоптоза являются рецепторы *CD95* (cluster of differentiation 95) и *TNFR1* (рецептор фактора некроза опухоли первого типа) и дополнительный-*DR3* (рецептор смерти 3). Лигандами (молекулами, специфически взаимодействующими с рецепторами *CD95* и *TNFR1* и *DR3*), являются соответственно *Fas*, *TNF* и *APO3L* которые представляют собой мембранассоциированные белки и относятся к семейству *TNF* (tumor necrosis factor) (рис.).

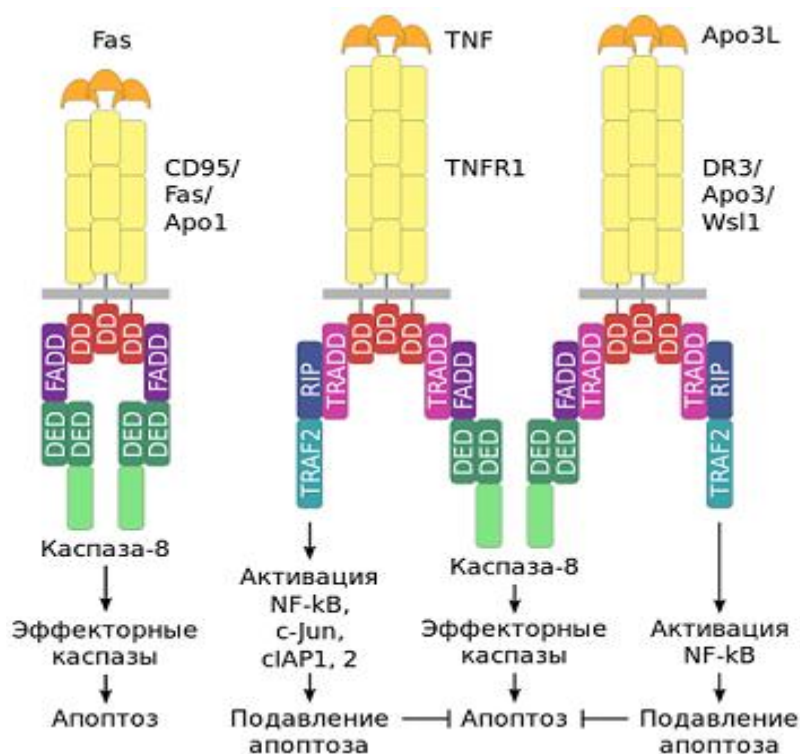


Рис. Регуляция апоптоза [39]

Fas-рецепторы (*Fas-R*) присутствуют на множестве клеток, в то время как *Fas*-лиганд, в основном, расположены на Т-лимфоцитах. Основная функция *Fas*-регулируемого пути развития гибели клетки заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. При связывании *Fas* и *Fas-R* происходит тримеризация рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти. Это приводит к активации цитоплазматического белка *FADD* (*Fas*-associated death domain), который в последующем активизирует каскад каспаз, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки.

В свою очередь, *TNF* представляет собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию. После его связывания с *TNFR1* происходит практически тоже самое, что и при связывании *Fas-R* и *Fas-L*, с той лишь разницей, что активизируется белок *TRADD* (*TNF* receptor-associated death domain). При этом как для рецепторов *TNFR1*, так и для *DR3*, адаптером является один и тот же тип белка. Это приводит к усилению продукции ядерного фактора транскрипции (*NF-kB*-nuclear factor-карраВ). *NF-kB* опосредует воспалительный и иммунный ответ, реакцию на вирусные инфекции, деление клеток и регуляцию апоптоза. Он может служить как анти-, так и как проапоптотический сигнал. Активация *NF-kB* обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления [34].

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Выявлены значительные различия в экспрессии генов пусковых факторов апоптоза между гиперплазированным и нормальным эндометрием. Так, Atasoy P. с соавт. выявили наиболее высокий уровень *Fas* в тканях комплексной гиперплазии эндометрия и аденокарциномы по сравнению с тканями простой гиперплазии эндометрия и нормальным эндометрием. В работе Коваленко Е.П. с соавторами [13] установлено, что формирование гиперплазий эндометрия сопровождается локальной активацией *TNFa*, причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой гиперплазии к комплексной и достигает максимального уровня у пациенток с комплексной атипичической гиперплазией.

Помимо регуляции апоптоза, цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах стимулирующих пролиферацию клеток эндометрия, их дифференцировку и функциональную активацию [35]. На местном уровне цитокины регулируют все последовательные этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а в последующем – репарации поврежденной структуры тканей. Усиление продукции провоспалительных цитокинов, является необходимой в начальных фазах воспали-



ния, однако, она становится проблемной, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический [17].

Наряду с изучением традиционных иммунных цитокинов (факторов некроза опухолей, интерлейкинов и интерферонов) в литературе описана роль хемокинов в физиологии женской репродуктивной системы. Они оказывают влияние на процессы ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и дифференцировки клеток в эндометрии [29]. Однако в литературе имеются немногочисленные данные о роли хемокинов и их рецепторов в патогенезе и клиническом течении ГПЭ.

Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза ГПЭ позволяет заключить, что, во-первых, в основе развития заболевания лежат сложные многоэтапные, воспалительные и обменные механизмы. Во-вторых, одним из ключевых звеньев реализации каскада этих механизмов, являются процессы взаимодействия цитокинов и их рецепторов.

Изучению генетических факторов, обуславливающих развитие гиперпластических процессов эндометрия, посвящено значительное количество работ, отечественных [20, 26, 9, 3, 8, 17, 24, 32, 22, 19, 11] авторов.

В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP) за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в предрасположенность к ряду заболеваний. В отношении гиперпластических процессов эндометрия идентифицировано несколько генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития заболевания.

Так, в работе Мустафаевой А.С. [19], посвященной оптимизации тактики ведения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, установлены «неблагоприятные» генотипы (A/A и P/A) гена онкосупрессора *P53*, достоверно чаще встречающиеся у пациенток с ГПЭ, чем в группе контроля.

Достаточно много работ посвящено изучению клинического значения полиморфизма гена *GP13a* (гликопротеин *13a*) при гиперпластических процессах матки [26, 19]. Ген *GP13a* определяет синтез *b3* интегрина рецепторов, играющих важную роль в реализации матрикс-клеточных взаимодействий при межклеточных контактах.

В работе Степановой Н.Р. [26] представлены результаты изучения роли полиморфных вариантов гена *GP13a* в патогенезе гиперпластических процессов матки у женщин коренного населения Якутии. Автором установлено, что наличие аллеля *PLAII* гена *GP13a* у коренных жительниц Якутии является генетическим предиктором развития аденомиоза и сочетанной гиперпластической патологии. Гомозиготный по аллелю *PLAI* генотип гена *GP13a* является фактором риска по развитию миомы матки и гиперплазии эндометрия. А носительство аллеля *PLAII* гена *GP13a* в 3 раза (45%) увеличивает риск развития аденомиоза; в 2 раза (30%) – риск развития миомы в сочетании с аденомиозом и в 2,5 (34,8%) раза – вероятность развития миомы в сочетании с аденомиозом и гиперплазией эндометрия.

Изучение генетических детерминант среди здоровых и больных раком эндометрия женщин Кемеровской области выполнено в работе Иленко Е.В [9]. Автором проведено исследование частот встречаемости аллельных и генотипических вариантов генов, кодирующих ферменты синтеза и катаболизма эстрогенов цитохромов *P450* (*CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP19*) и сульфотрансферазы *1A1* (*SULT1A1*). Показано, что женщины с диким аллелем *C* и генотипом *C/C* гена *CYP1A2* имеют повышенный риск развития рака эндометрия. Кроме того, установлено, что для женщин, страдающих ожирением, дикий аллель *T* и генотип *T/T* гена *CYP1A1*, а также для женщин без ожирения мутантный аллель *A* и генотипы *GA* и *AA* являются факторами риска развития рака эндометрия.

При изучении идентичных полиморфизмов в отношении гиперплазии эндометрия среди женщин перименопаузального периода установлено, что эти пациентки при наличии дикого аллеля *C* гена *CYP1A2* и/или гетерозиготного генотипа *GA* гена *SULT1A1* имеют повышенный риск развития гиперпластических процессов эндометрия [31].

Генетическое исследование цитокинов применительно к миоме матки, сочетающейся с ГПЭ проведено Алтуховой О.Б. с соавторами [2]. В ее исследование были включены гены (*TNFA*-фактора некроза опухоли α , *Lta*-лимфотоксин α , *TNFR1* – рецептора фактора некроза опухоли 1 типа, *TNFR2* – рецептора фактора некроза опухоли 2 типа), имеющие отношение к процессам воспаления и пролиферации. Установлено что у пациенток с миомой матки, сочетающейся с ГПЭ наблюдается наибольшая распространенность генетических маркеров – *308 A* и *-308 AA TNFA* по сравнению с группой контроля. В работе Конева О.А. [15] установлено, что распространенность аллеля *-308 A TNFA* у женщин с генитальным эндометриозом, сочетающимся с гиперплазией эндометрия, в 1,9 раза больше по сравнению с популяционным контролем.

В исследовании роли изменения генной активности матриксной металлопротеиназы 1-го типа (*MMP-1*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), приводящие прямо или косвенно к модификации межклеточного матрикса, нарушению обмена эстрогенов и к патологиче-



ской пролиферации, Кипич Н.В. [11], установлено, что у пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в 92% случаев выявлено наличие гипоактивного аллеля *T* гена *MTHFR*, который может рассматриваться как маркер рецидивирующего течения заболевания. Автором установлено, что достоверное повышение частоты генотипа *2G/2G* гена *MMP-1* при ГПЭ свидетельствует о патогенетической значимости активности генов коллагеназ, как одного из факторов, приводящих к гиперплазии эндометрия и метроррагиям.

Таким образом, можно резюмировать, что в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия важную роль играют молекулярно-генетические механизмы, которые участвуют в процессах, обуславливающих переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. К таким процессам относят: гормон-независимую пролиферацию, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушение иммунного статуса. Ключевыми звеньями реализации каскада данных механизмов являются процессы взаимодействия широкого спектра цитокинов на местном уровне. В связи с этим, изучение аллельных вариантов генов цитокинов имеет особую актуальность, поскольку дает возможность расширить представления о механизмах функционирования эндометрия и направлено на решение проблемы ранней диагностики гиперпластических процессов эндометрия.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека» (№ 511/2014).

Литература

1. Акушерство: учебник для студентов медицинских вузов / Г.М. Савельева и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-86 с.
2. Алтухова, О. Б. Чурносоев М. И. Распределение молекулярно-генетических маркеров при миоме матки // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация.». 2010. -№ 16 (87), вып.11 – С. 33-37.
3. Ахметова Е.С. Воспалительные цитокины при диспластических процессах эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А.Витковский // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- Москва, 2007 г. – С. 328-329.
4. Бессмертная В. С. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, И. И. Бабиченко // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. 2007. – № 2. – С. 48 – 52.
5. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Роль инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в патогенезе и прогнозе рака эндометрия // Российский онкологический журнал, №3. – 2009. – С.46–50.
6. Давыдов А.И. Атипичная гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификации, диагностики и лечения / А.И. Давыдов, О.В. Крыжановская // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2009. – Т. 8, №3 -С.93-96.
7. Дубровина С.О. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / С.О. Дубровина, Н.Н. Скачков, Ю.Д. Берлим и др. // Росс, вестн. акушера-гинеколога. 2008. – №3. – С.41-44.
8. Задонская Ю.Н., Сухих Г.Т., Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Литвинова Н.А., Никитина Л.А. Молекулярно-биологическое исследование неоангиогенеза и тканевого ремоделирования в гиперплазированной эндометрии женщин пременопаузального возраста // IV Всероссийский научный Форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. – М., 2008. – С. 359.
9. Иленко Е.В. Рак эндометрия у женщин Кемеровской области: факторы риска, возможности прогнозирования / Е.В. Иленко // Проблемы медицины и биологии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. – Кемерово, 2007. – С.73.
10. Ищенко А.И. Доброкачественные заболевания матки: социальные аспекты проблемы / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, И.В. Станоевич // Врач. 2008. -№8. – С. 14-16.
11. Кипич Н.В., Кулагина Н.В., Семенова Е.Д., Чухловин А.Б., Сысоев К.А., Тоголян А.А. Особенности экспрессии некоторых СС- И СХС-хемокинов и их рецепторов у больных гиперплазией эндометрия // Российский иммунологический журнал, 2012, том 6 (14), №2 (1) – С. 74-75.
12. Клиническая гинекология: Избранные лекции // Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – С.315-324.
13. Коваленко Е.П., Татарчук Т.Ф., Кубышкин А.В. Т.Г. Филоненко Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов // Здоровье женщины.-2011.-№7(68).-С.142-146.
14. Коган Е.А. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия / Е.А. Коган, И.В. Станоевич, Е.А. Кудрина, А.И. Ищенко // Арх. патологии. 2007. – №6. – С.21-24.
15. Конева О.А. О генетическом полиморфизме рецептора TNF 1 типа у женщин с бесплодием при генитальном эндометриозе / О.А. Конева // Вестник РГМУ. – 2010. – №2. – С. 266.
16. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 68-77.



17. Лысенко О.В. Использование цитокинов в клинической практике / О.В. Лысенко // Рецензируемый научно-практический медицинский журнал «ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА». – Витебск, 2008 г. – С. 54-65.
18. Макаров И.О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Гинекология. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 17-19.
19. Мустафаева А.С. Роль гена онкосупрессора *P53* в развитии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Научно-практический журнал «Медицинская генетика». – Казань, 2010. С. 77-78.
20. Ордиянц, И. М. Генетические аспекты гиперпластических заболеваний матки у коренного населения Якутии / И. М. Ордиянц, Н. Р. Степанова // Актуальные вопросы онкогинекологии : сб. науч. тр. межрегион. науч.-практ. конф. – Якутск, 2007. – С. 36-39.
21. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с. : ил.
22. Пушкарев В.А., Кулавский В.А., Викторова Т.В., Исхакова Г.М., Кулавский Е.В. Генетические аспекты рака эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. – №1-2. – С. 72-75.
23. Руководство к практическим занятиям по акушерству / Радзинский В. Е. – Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 г. – 23 с.
24. Серегина П.Е. Клиническое значение аллельного распределения гена интегрин *GP-III* при гиперпластических процессах эндометрия // Автореф. ДИСС.К.М.Н. – Москва, 2009. 24 с.
25. Сидорова И.С., Леваков С.А. Современный взгляд на патогенез миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 30-33.
26. Степанова, Н. Р. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний матки у коренного населения Якутии : автореф. дис. канд. мед. наук / Н. Р. Степанова. – М., 2007. – 18 с.
27. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. Доброкачественные заболевания матки, – Москва, 2011.-243.
28. Ткаченко Л.В. Клиническая эффективность использования эндоскопических технологий в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. –С. 416-417.
29. Ткаченко Л.В., Свиридова Н. И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов в перименопаузе // Вестн. ВолгГМУ. – 2007. – № 4 (24). – С. 3-7.
30. Фролова И.И. Факторы роста и патология эндометрия / И.И. Фролова // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2007. – Т. 6, №5 – С.54-58.
31. Харенкова Е.Л., Аргымуков Н.В., Иленк Е.В. и др. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – №2.
32. Чернуха Г. Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы/ Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2009. – N 4. – С. 11-16.
33. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Федотова А.С. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия // Гинекология.- 2012.-Т.14.-№1.-С.17-20.
34. Brignall M.S. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. Altern Med Rev 2008; 6: 6: 580–589.
35. Groothuis P.G. Vascular development in endometriosis / P.G. Groothuis, A.W. Nap, E. Winterhager, R. Grummer // Angiogenesis. 2007. – Vol. 8. – P. 147156.
36. Laschke M.W. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis / M.W. Laschke, M.D. Menger // Hum Reprod Update. 2007. – Vol. 13. – P. 331-342.
37. Laursen K.S., Kjaer-Sorensen K., Andersen M.H. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5 // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 10. P. 1243–1247.
38. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P. et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia // Int. J.Gynecol. Pathol. – 2007. – Vol. 26. – P. 103–114.
39. <http://humbio.ru>.

MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF THE ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

N.A. DEMAKOVA
O.B. ALTUHOVA
S.P. PACHOMOV
V.S. ORLOVA

Belgorod National Research University

e-mail: demakova05@gmail.com

In the article the modern understanding of the etiopathogenesis of endometrial hyperplastic processes were systematized. It is shown the molecular and genetic mechanisms of endometrial hyperplasia. The data on the role of cytokines in the formation of this pathology were analyzed.

Keywords: endometrial hyperplasia, apoptosis, proliferation, cytokines, genetic polymorphism.

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК: 619:615.33:591.1

ТЕСТИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «БИОФРАД» НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПОРОСЯТ И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ДИЗЕНТЕРИИ СВИНЕЙ

**В.Д. БУХАНОВ,¹ А.И. ВЕЗЕНЦЕВ,¹
Н.П. ЗУЕВ,² С.И. ЗУЕВ,²
П.В. СОКОЛОВСКИЙ,¹
Л.А. КОЗУБОВА,¹ Л.И. НАУМЕНКО¹**

¹*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

²*Белгородская государственная
сельскохозяйственная
академия имени В.Я. Горина*

e-mail: valabu55@bk.ru

В статье изучено влияние различных доз терапевтического препарата «Биофрад» на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта свиней. Установлено его стимулирующее действие в малых дозах на основные физиолого-биохимические функции пищеварения поросят.

Ключевые слова: дизентерия свиней, биофрад, монтмориллонитовая глина, моторная и секреторная функции желудка и кишечника

Актуальность. Одной из трудно разрешимых проблем крупных свиноводческих комплексов Российской Федерации являются желудочно – кишечные и респираторные факторные болезни молодняка, возбудители которых относят к категории условно патогенных. Основной причиной их возникновения является низкая естественная резистентность организма животных, обусловленная нарушениями технологии содержания, санитарных норм и правил, наличием стрессов, токсиантов в питьевой воде и кормах [1]. Состав рациона и тип кормления также могут провоцировать проявление реэмерджентных зоонозов факторной этиологии, а в частности дизентерии свиней. Так, например, корма с повышенным содержанием углеводов усиливают процессы брожения в желудочно-кишечном тракте свиней, что в свою очередь способствует клиническому проявлению и обострению течения дизентерии и наоборот, использование кислых кормов снижает заболеваемость, так как кислая среда пагубно влияет на развитие возбудителя болезни [2, 3, 4].

Отсутствие эффективной борьбы с грызунами, присутствие на территории свиноферм собак, являющихся резервуаром и переносчиками инфекции, может служить важным объяснением неудач проводимых мероприятий по ликвидации синантропных очагов дизентерии свиней. Механический перенос инфекционного материала насекомыми, птицами и другими дикими животными представляет собой серьезный фактор риска для свиней, особенно пользующихся выгульными площадками, где осуществление надлежащего контроля над их эпизоотическим состоянием не представляется возможным [5].

Однако решающая роль в распространении заболевания отводится больным и переболевшим дизентерией свиньям, выделяющим брахиспир только с испражнениями и являющимися основным источником инфекционного начала. Это означает, что *Brachyspira hyodysenteriae* принадлежит к специфическим микроорганизмам с ограниченной контактиозностью и относительно низкой вирулентностью [6]. Кроме того, скрытая циркуляция брахиспир характеризуется перманентностью неблагополучия стада, наряду с манифестным проявлением заболевания.



Судя по общестатистическим характеристикам состояния нозоареала дизентерии свиней в нашей стране и, несмотря на принимаемые против неё энергичные меры, проблема полного искоренения данного заболевания ещё окончательно не решена. Сложившиеся обстоятельства, бесспорно, указывают на необходимость дальнейшего изучения этиологии и патогенеза дизентерии, а разработка новых эффективных средств терапии и профилактики этой болезни являются весьма актуальным направлением.

Важным направлением устранения проблемы инфекционных гастроэнтеритов у свиней является создание комбинированных препаратов, обладающих потенцированным и синергидным антимикробным действием. Композиционные препараты, в базовый состав которых входят макролидные соединения и сорбенты, проявляют не только вышеуказанную фармакологическую эффективность, но и влияют на уровень кислотности желудочно – кишечного тракта, в том числе оказывают антиадгезивное воздействие на микроорганизмы.

К таким фармацевтическим субстанциям относится препарат «Биофрад», где основным компонентом является фразизин-50, а составляющими ингредиентами – биовит-120 и обогащённая монтмориллонит содержащая глина.

В одном грамме фразизина-50 содержится 50 мг тилозина тартрата (действующее начало), а также аминокислоты, витамины, липиды, ферменты, микро- и макроэлементы.

Биовит-120 – промежуточный продукт промышленного производства хлортетрациклина, содержащий 12 масс. % антибиотика хлортетрациклина, витамины группы В, белковые и активные биогенные вещества.

Лечебное действие глинистых природных материалов типа монтмориллонитов (сметитов), объясняется их сорбционно-адгезивными и ионоселективными свойствами, а также насыщенностью разнообразными минеральными элементами, часть из которых находится в биологически доступной форме. Попадая внутрь организма, природные сорбенты, посредством нормализации содержания микро- и макроэлементов, способны стимулировать процессы autoreгуляции обмена веществ. Установлено, что при их использовании нормализуется функция кишечника, повышается воспроизводительная способность и резистентность организма, увеличивается прирост живой массы, улучшаются качественные показатели продукции: мяса, молока, яиц. С помощью природных сорбентов, обладающих антиадгезивным действием, можно профилактировать желудочно-кишечные болезни. Антиадгезивное действие не синонимично понятию бактерицидность и нарушать адгезию микроорганизмов могут соединения, не относящиеся к антибактериальным средствам. Примером таких веществ могут служить монтмориллонит содержащие глины.

Монтмориллонит – глинистый минерал, относящийся к группе слоистых силикатов структурного типа 2:1 с разбухающей кристаллической решеткой. Встречается в природе в виде мелких, часто нано пленочных, наноструктурных кристаллов. Строение кристаллической решетки монтмориллонита представлено трехслойным пакетом типа 2:1: два слоя кремнекислородных тетраэдров $[\text{Si}_2\text{O}_5]^{2-}$, с образованием сетки состава Si_2O_5 , обращенных вершинами друг к другу, с двух сторон покрывающих слой состава Al_4OH_8 , построенных из алюмогидроксильных октаэдров $[\text{Al}(\text{OH})_6]^{3-}$. Связь между пакетами слаба, межпакетное расстояние велико и в него могут внедряться молекулы воды или другие полярные молекулы, а также обменные катионы и анионы. Минерал не токсичен для животных, не обладает кумулятивными свойствами, эмбриотоксичность, тератогенность, раздражающее действие на слизистые оболочки экспериментально не установлены. Он связывает и выводит из организма токсичные вещества, оптимизирует обмен белков, липидов, жизненно важных микроэлементов, способствует всасыванию витаминов пищеварительной системой, нормализует функцию кишечника, повышает неспецифическую резистентность организма, положительно влияет на продуктивность и воспроизводительные функции животных. При этом улучшается биологическая ценность и экологическая чистота продукции животноводства.

Адсорбционная способность монтмориллонитовых глин обусловлена их пористой слоистой структурой. Такого рода адсорбенты обычно имеют большую удельную поверхность – до нескольких сотен $\text{м}^2/\text{г}$. Расстояние между наноразмерными слоями, составляющими структурную основу монтмориллонита, составляет доли нанометра. Если увеличить это расстояние, можно существенно повысить удельную поверхность монтмориллонита и тем самым его адсорбционные свойства. Отмечено, что монтмориллонитовые глины эффективны в профилактике и лечении диарей у поросят, особенно в послеотъемный период [7, 8, 9].

В предыдущих экспериментах [10, 11] была установлена совместимость составляющих ингредиентов биофрада и их бактериостатическое действие, изучена его фармакокинетика и влияние на морфофункциональные характеристики внутренних органов поросят, а также выяснена терапевтическая активность при дизентерии свиней.

Терапевтическая доза биофрада по действующему веществу (ДВ) составляет 10 мг/кг

массы тела, т.е. по 5 мг/кг ДВ каждого антибиотика, входящего в состав композиции, в которой обогащённая монтмориллонит содержащая глина присутствует в качестве сорбционно-минеральной добавки из расчёта 300 мг/кг живой массы тела. В одном грамме биофрада содержится: 0,226 г фрадизина-50 (11,3 мг тилозина тартрата), 0,094 г биовита-120 (11,3 мг хлортетрациклина) и 0,680 г сорбента [12].

В представленной работе рассматриваются аспекты безвредности и влияния биофрада на некоторые функции пищеварительной системы поросят.

Материал и методы исследований. Опыты по выяснению действия биофрада на моторику изолированных отрезков тонкого кишечника поросят проводили по методике Магнуса. Задача эксперимента заключалась в исследовании различных концентраций биофрада, содержащихся в растворе Тироде. Для каждого разведения концентрацию биофрада рассчитывали по ДВ тилозина тартрата и хлортетрациклина (от 0,01 до 2000 мкг/мл), входящих в состав комплексного препарата в соотношении 1:1. При этом количество обогащённой монтмориллонит содержащей глины в изучаемых суспензиях составляло 0,3 мг/мл раствора Тироде. Регистрацию перистальтики кишечника производили на электрокимографе с чернильным самописцем, со скоростью лентопротяжки 1 мм/сек.

О влиянии биофрада на пищеварение свиней судили по секреторной функции желудка и кишечника после его энтерального применения животным с фистулами желудка и тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка). В опыте использовали подсвинков 3-месячного возраста. Препарат испытывали по ДВ антибиотиков в дозах 10, 20 и 40 мг/кг массы тела, а содержание обогащённой монтмориллонит содержащей глины во всех случаях было 300 мг/кг живой массы тела. Различные дозы биофрада исследовали при их однократном и 5-кратном назначении (1 раз в день 5 суток подряд) опытным поросётам. Желудочный и кишечный сок собирали через вживлённые фистулы спустя час после дачи пробного завтрака (ячменной каши), который в зависимости от клинического эксперимента прописывали с апробируемой дозой препарата или без него. В собранном желудочном соке общепринятыми методами исследовали рН, переваривающую активность, содержание свободной, связанной и общей соляной кислоты, а в кишечном соке – рН, содержание трипсина и амилазы. Эти фоновые показатели всех животных до дачи препаратов служили контролем. Кроме того, их исследовали и перед каждым назначением препаратов (за 1 час).

Результаты исследований. При изучении влияния биофрада на работу изолированных отрезков кишечника свиней установлено, что в концентрации 0,01 мкг/мл препарат (по 0,005 мкг/мл ДВ каждого антибиотика) повышает функциональную деятельность кишок, которая проявлялась учащением ритма и удлинением амплитуды сокращений. Повышение концентрации антибиотиков в биофраде до 100, 200, 800 и 1600 мкг/мл тормозило моторику изолированных кишок в пределах 10-20 %. Это действие в отдельных случаях чередовалось с временным повышением их активности, что выражалось увеличением амплитуды колебаний или учащением их ритма. В концентрации 2000 мкг/мл двигательная активность кишечника угнеталась сильнее, хотя полного её подавления не наступало. Промывание кишок, как правило, восстанавливало их работу.

Таким образом, выявленные особенности механизма функциональной деятельности отрезков изолированных кишок свиней находятся в прямой зависимости от концентрации ДВ биофрада. Повышение содержания в растворе Тироде ДВ биофрада (тилозина тартрата и хлортетрациклина) от 100 до 2000 мкг/мл при неизменном уровне сорбента (0,3 мг/мл) обратимо замедляет ритм их сокращений, благоприятно влияющих на саногенез желудочно-кишечных заболеваний.

Однократное назначение подсвинкам биофрада в дозе 10 мг/кг по ДВ (тилозина тартрата и хлортетрациклина в соотношении 1:1) стимулировало желудочно-кишечную секрецию, которая наступала сразу после его применения и продолжалась в течение 24-48 часов с последующей нормализацией.

Влияние биофрада на пищеварительную функцию исследуемых органов желудочно-кишечного тракта свиней в дозе 20 мг/кг проявлялось разносторонним действием, характеризовавшимся вначале некоторым угнетением желудочной секреции и возбуждением кишечной, а затем обратными явлениями.

Разовая дача поросятам биофрада с кормом в дозе 40 мг/кг, через один час после его введения, несколько замедляла желудочную секрецию и стимулировала кишечную. Через 24 часа секреция желудка усиливалась и в последующем продолжала нарастать. В секреции тонкого кишечника наблюдали обратную картину. Её нормализация происходила на третьи сутки.

Пятикратное назначение биофрада по ДВ тилозина тартрата и хлортетрациклина, в соотношении 1:1 в дозах 10 и 20 мг/кг, стабильно повышало секрецию соляной кислоты, пепсина и общую кислотность желудка, а также способствовало увеличению концентрации трипсина и



амилазы в двенадцатиперстной кишке, рН последнего сдвигался в щелочную сторону. Восстановление секреторной функции желудка и кишечника завершалось на 3 – 4 сутки.

При многократном применении препарата в дозе 40 мг/кг угнетение секреторной активности и желудочного пищеварения отмечали в течение всего периода назначения препарата. Восстановление их деятельности к исходным показателям устанавливалось через 3 – 4 суток после энтерального курса введения биофрада с кормом. Изменения ферментативной активности тонкого кишечника в начале опыта характеризовались стимуляцией и слабым подавлением в конце.

На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Биофрад обладает многогранной фармакологической активностью так, наряду с этиотропной эффективностью, он имеет выраженное патогенетическое действие.

2. Патогенетическое действие биофрада при гастроэнтеритах свиней сводится к положительному влиянию на процессы пищеварения, нормализации функциональной активности желудочно-кишечного тракта, в т.ч. его моторики и секреции, стимуляции и оптимизации течения основных видов обмена веществ.

3. Полученные результаты экспериментальных наблюдений неоспоримо демонстрируют зависимость усиления стимуляции моторной и секреторной функций желудка и кишечника у свиней от небольших доз биофрада, вводимых энтерально. В то же время применение повышенных доз препарата приводит к обратному действию, т.е. угнетению.

4. Учитывая факт негативного влияния кислой среды на развитие *Brachyspira hyodysenteriae* и способность биофрада в малых дозах повышать секрецию соляной кислоты в желудке свиней, данный препарат можно использовать при профилактике и лечении свиней, больных дизентерией. Это в свою очередь позволит снизить всасывание бактериальных токсинов, продуктов гнилостного распада содержимого кишечника и в значительной мере ускорит процесс выздоровления больных животных, а также понизит их заболеваемость.

Работа выполнена в соответствии с государственным заданием №4.3392.2011 "Разработка инновационных ветеринарных препаратов на основе наноструктурных сорбционно – и биологически активных монтмориллонит содержащих глин для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний сельскохозяйственных животных", 2012 – 2014 гг.

Литература

1. Ефанова Л.И., Манжурина О.А., Степанов А.В. Этиологическая структура факторных инфекций свиней и крупного рогатого скота в хозяйствах ЦЧЗ России // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2012. – № 6. – с. 71-72.
2. Шишков В.П. Дизентерия свиней: Патологическая анатомия сельскохозяйственных животных / А.В. Жаров, В.П. Шишков, М.С. Жаков, Г.З. Идрисов, У.Г. Кадыров, И.И. Касьяненко, А.А. Кунаков, Н.А. Налетов, А.М. Рахманов, А.П. Стрельников, Н.Г. Толстова-Парийская, П.П. Урбанович, В.А. Шубин; Под редакцией В.П. Шишкова. – М.: Колос, 1995. – с. 514 – 516.
3. Harris D.L. and Glock R.D. Swine Dysentery // In Diseases of Swine (5-th edition). The Iowa State University Press, Ames Iowa, U.S.A. – 1981. – Vol. 41. – P. 432-444.
4. Hampson D.J., Fellström C., Thomson J.R. Swine Dysentery // In Diseases of Swine / edited by Barbara E. Straw et al. (9-th edition). Blackwell Publishing. The Iowa State University Press, Ames Iowa, U.S.A. – 2006. – p. 785-799.
5. Jansson D.S., Johansson K.E., Olofsson T., Råsbäck T., Vagsholm I., Pettersson B., Gunnarsson A., Feiiström C. *Brachyspira hyodysenteriae* and other strongly beta-haemolytic and indolepositive spirochaetes isolated from mallards (*Anas platyrhynchos*) // J. Med. Microbiol. – 2004. – Vol. 53. – P. 293-300.
6. Шахов А.Г., Зуев Н.П., Буханов В.Д., Логачёв А.В. Применение тилозинсодержащих препаратов при дизентерии свиней // Ветеринария. – 2007. – № 7. – с. 22-27.
7. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Сафонова Н.А., Козубова Л.А., Воловичева Н.А.
8. Антиадгезивное действие на *Escherichia coli* литической формы монтмориллонит-содержащего сорбента // Материалы конференции (23-26 мая 2011 года) «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». – Белгород: Изд-во БелГСХА, 2011. – с. 67.
9. Современные проблемы качественного питания и получение экологически чистых продуктов животного происхождения / В.Д. Буханов, А.И. Везенцев, Л.И. Науменко, Н.И. Мячикова // Прогрессивна техніка та технології харчових виробництв, ресторанного господарства і торгівлі: Зб. Наук. Пр. – Харків: ХДУХТ, 2009 май. – с.474-479.
10. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Шапошников А.А., Скворцов В.Н., Зуев Н.П., Козубова Л.А., Воловичева Н.А., Фролов Г.В. Применение фитоаскорбоминералосорбента при колибактериозе телят и дизентерии свиней // Научные ведомости БелГУ. Серия естественные науки. – № 9 (80), 2010. – Выпуск 11. – с. 99-103.



11. Везенцев А.И., Буханов В.Д., Зуев Н.П., Фролов Г.В., Науменко Л.И., Зуев С.Н. // Изучение влияния ветеринарного препарата «Биофрада» на морфофункциональные характеристики внутренних органов белых крыс и свиней. Научные ведомости БелГУ. – Серия естественные науки. – № 21 (140), 2012. – Выпуск 21. – с. 114-117.
12. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Зуев Н.П., Фролов Г.В., Зуев С.Н., Шапошников А.А. Фармакокинетика «Биофрада» в организме поросят // Научные ведомости БелГУ. – Серия естественные науки. – № 21 (140), 2012. – Выпуск 21. – с. 114-117.
13. Зуев Н.П., Буханов В.Д. Совместимость и свойства ингредиентов при создании комбинированных тилозинсодержащих препаратов // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, 21-23 июня 2007. – РАСХН ВНИВИПФ и Т, Воронеж, 2007. – с. 316-319.
14. Зуев Н.П., Буханов В.Д. Получение и разработка антимикробных композиций на основе тилозинсодержащих препаратов // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, 21-23 июня 2007. – РАСХН ВНИВИПФ и Т, Воронеж, 2007. – с. 311-316.
15. Буханов В.Д., Скворцов В.Н., Панина А.В. Чувствительность и резистентность *Brachyspira hyodysenteriae* к антибактериальным препаратам // Труды ВИЭВ. – Москва: том 76, 2010. – с. 24-28.
16. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Сафонова Н.А., Козубова Л.А., Королькова С.В., Воловичева Н. А. Чувствительность микроорганизмов к унифицированным наноструктурным монтмориллонитсодержащим сорбентам // Материалы III съезда фармакологов и токсикологов России: «Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации». – Санкт-Петербург, 2011. – с.83-86.
17. Зуев Н.П., Шахов А.Г., Буханов В.Д. Разработка антимикробных композиций на основе тилозинсодержащих препаратов и изучение их профилактической и лечебной эффективности при желудочно-кишечных и респираторных болезнях животных бактериальной этиологии Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях // Материалы международной научно-практической конференции, Воронеж: «Истоки», 17-19 сентября 2008. – с. 137-142.
18. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Зуев Н.П., Козубова Л.А., Воловичева Н.А. Комбинированные препараты для лечения дизентерии у свиней // Научные ведомости БелГУ. Серия естественные науки. – № 3 (122), Выпуск 18. – 2012. – с. 174-179.

TESTING THE EFFECT OF VARIOUS DOSES OF A THERAPEUTIC AGENT "BIOFRAD" ON THE BASIC PARAMETERS OF DIGESTION PIGLETS AND PATHOGENETIC FEATURES OF THE DRUG IN SWINE DYSENTERY

**V.D. BUKHANOV,¹ A.I. VEZENTSEV¹
N.P. ZUEV,² S.I. ZUEV²
P.V. SOKOLOVSKIY¹
L.A. KOZUBOVA,¹ L.I. NAUMENKO¹**

¹*Belgorod National Research University*

²*Belgorod State Agricultural Academy named V.Y. Gorin*

e-mail: valabu55@bk.ru

In this article research the effect of different doses of a therapeutic agent "Biofrad" on secretory and motor functions of the gastrointestinal tract of pigs. Established its stimulatory effect in small doses on the basic physiological and biochemical functions of the digestive system of pigs.

Keywords: swine dysentery biofrad, montmorillonite clay, motor and secretory.



УДК 615.45:615.22:615.03

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРЫ. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

**А.А. ТЕСЛЕВ, В.В. СОРОКИН
С.А. МИНИНА, М.А. БУРАКОВА
Е.М. ПУЧКОВА**

*Санкт-Петербургская
государственная
химико-фармацевтическая
академия*

*e-mail:
andrew.teslev@pharminnotech.com*

В статье представлен обзор технологических аспектов создания современных метаболических кардиоцитопротекторов, предназначенных для лечения и профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Описаны их свойства и технологии, исходя из представлений об особенностях их действия и технологических подходов в разработке и производстве лекарственных препаратов на их основе. Показаны возможности применения современных фармацевтических технологий для повышения эффективности лечения ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, антиоксиданты, разработка состава, разработка технологии, лекарственные формы, таблетки.

Первоначальные результаты применения неспецифических активаторов обмена веществ привели к тому, что метаболическая терапия на некоторое время выпала из методов лечения и профилактики ИБС. Лишь с раскрытием механизмов нарушения метаболизма при ишемии появилась возможность целенаправленно влиять на эти процессы. Этим было положено начало новому направлению антиангинальной терапии – миокардиальной цитопroteкции. Его идея заключается в переключении метаболизма ишемизированного миокарда с окисления жирных кислот (ЖК) на более экономичный путь утилизации глюкозы, в результате которого снижается потребность миокарда в кислороде и повышается устойчивость клеток к ишемии [1].

В последние годы интерес к метаболической кардиопротекции заметно возрос. С одной стороны, это обусловлено ограниченными возможностями традиционной фармакотерапии. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, преимущественно когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, которые составляют основу прогрессирования патологического процесса [2]. С другой стороны, формируются новые представления об ишемии как сущности проявления ИБС [1]. По мнению Р.А. Poole-Wilson, ишемия является не только результатом нарушения баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, но и результатом нарушения энергообеспечения миокарда и равновесия между использованием АТФ и кровоснабжением [3, 4]. Недостаток же кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов. лишний в связи с этим назначение кардиоцитопротекторов с целью защиты миокарда при ишемии является патогенетически обусловленным [5].

Целью настоящего исследования является обзор свойств и технологий современных метаболических кардиоцитопротекторов, применяемых для профилактики и лечения ИБС, исходя из представлений об особенностях их действия и технологических аспектах разработки и производства лекарственных препаратов на их основе.

Кардиоцитопротекторы являются препаратами различных химических групп, их механизм действия включает в себя улучшение клеточного энергетического метаболизма и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови.

Классификации кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта представлены в работах [1, 6, 7, 8, 9].

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

1.1. Средства, тормозящие окисление ЖК

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление свободных ЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся широко распространённые в СНГ триметазидин и мельдоний [6].

На сегодняшний день триметазидин достаточно хорошо изучен и широко используется в клинической практике [6,9]. Не влияя на параметры гемодинамики, препарат оказывает антиишемическое действие, уменьшая количество приступов стенокардии и увеличивая время нагрузки, способствует уменьшению частоты и продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда, улучшению общей и локальной сократимости, оказывает непрямо антиокси-

дантное действие, повышая активность защитных антиоксидантных систем и уменьшая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 9]. Его клиническая эффективность доказана как при монотерапии, так и в составе комплексного лечения (клинические исследования TRIMPOL-I, ТАСТ, ТРИУМФ, ПРИМА и др.) [6,10]. Применение триметазида при стабильной стенокардии одобрено рекомендациями Европейского кардиологического общества [6, 10]. Описан способ получения пролонгированной композиции триметазида дигидрохлорида, включающий следующие технологические стадии: а) смешение триметазида, поливинилпирролидона и кальция фосфата дигидрата, увлажнение полученной смеси водой, гранулирование и сушка; б) смешение полученного гранулята с гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ); в) опудривание смеси магния стеаратом и коллоидным диоксидом кремния; г) прессование [11].

Запатентована матрица для получения таблеток с пролонгированным высвобождением триметазида, содержащая комбинацию нескольких производных целлюлозы, выбранных из ГПМЦ и гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), в сочетании с Пласдоном S-630. Порошки триметазида, лактозы, ГПМЦ, кальция фосфата дигидрата, кремния диоксида, МКЦ и Пласдона S-630 смешивают, увлажняют 5,5% раствором ГПЦ, гранулируют, сушат, проводят сухое гранулирование, опудривают смесью соли стеариновой кислоты и талька, прессуют и наносят плёнкообразующую суспензию в псевдооживленном слое. Недостатками такого способа являются довольно сложные составы и способы получения и, особенно, высокие температуры, которым подвергаются смеси ингредиентов при получении указанных композиций [11].

Разработана матричная таблетка, содержащая триметазидин, полимер метакриловой кислоты, воск и вспомогательные вещества. На таблетки-ядра наносят плёночное покрытие. Такая лекарственная форма (ЛФ) обеспечивает пролонгирование антиишемического эффекта до 8 или 12 ч и прием препарата 1 или 2 раза в сутки [11].

Мельдоний – синтетический аналог γ -бутиробетаина, является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы – фермента, ответственного за биосинтез карнитина, в результате чего средство нарушает транспорт ЖК в митохондрии и, следовательно, меньшее их количество вступает в реакции окисления [1, 12]. С одной стороны, он вызывает ограничение транспорта в клетки активированных форм ЖК, с другой – задерживает их накопление внутри клеток [13].

Известно использование фармацевтических композиций, содержащих мельдоний и соли кислоты янтарной, в твёрдой и жидкой ЛФ (патент RU №2005125660) [13]. Существует также фармацевтическая композиция, содержащая D-глюкуроновую кислоту, мельдоний и изотонический раствор [14].

Принимая во внимание важность изменений антиоксидантного статуса как одного из важнейших путей повышения антиишемической активности, можно считать необходимым повышение антиоксидантного действия препарата за счёт введения дополнительной антиоксидантной группы или введения других субстанций, обладающих подобным эффектом [13].

Ещё одним представителем класса ингибиторов окисления свободных ЖК является ранолазин. Наряду с частичной блокадой свободных ЖК препарат стимулирует гликолиз, вызывает селективное ингибирование позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда. Ранолазин показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с бета-адреноблокатором (CARISA). Препарат обладает не только антиишемической, но и достаточной антиаритмической активностью [2, 15]. Он выпускается как для перорального, так и для внутривенного применения, но только таблетированная ЛФ с замедленным высвобождением (SR) по 500 мг и 1000 мг используются в клинической практике [15].

Запатентована ЛФ замедленного высвобождения, содержащая ранолазин, рН-независимое связующее вещество (ГПМЦ) и один или несколько наполнителей (например, целлюлозу микрокристаллическую – МКЦ). Данный состав обеспечивает пролонгирование эффективного уровня ранолазина в плазме крови, по меньшей мере, в течение 12 ч [16].

Разработана ЛФ ранолазина замедленного высвобождения, в которой препарат находится в капсулированной ЛФ, включающий микросферы, содержащие ранолазин, покрытый МКЦ и полимерами, обеспечивающими замедленное высвобождение.

Известны препараты (патент US 6503911 B2) замедленного высвобождения ранолазина, которые включают смесь ранолазина и частично нейтрализованного рН-зависимого связующего вещества, при помощи которого осуществляется контролируемое скорости растворения ранолазина в водной среде во всем интервале значений рН среды желудка и кишечника. Было установлено, что в этом случае для получения дозированной ЛФ необходимо, по крайней мере, одно рН-зависимое связующее в сочетании с рН-независимым [16].



1.2. Средства, оказывающие прямую стимуляцию окисления глюкозы

Дальнейший поиск средств метаболического действия привёл к появлению новых кардиоцитопротекторов, среди которых большой интерес вызывает отечественный метаболический препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат [17]. В ряде исследований было показано его положительное действие при остром коронарном синдроме, стабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, при некоторых видах аритмии [17].

Принципиальным отличием этилметилгидроксипиридина сукцината от триметазида является его способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена, нежели триметазидин [2, 9]. В то же время препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании значительно уменьшить клинические проявления окислительного стресса [2]. В локальных исследованиях препарат показал высокую антиишемическую и антиаритмическую эффективность при острых и хронических формах ИБС, а также у больных с сахарным диабетом [2, 6, 8]. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината защищает ишемизированные ткани от последствий окислительного стресса и способствует сохранению их функциональной активности [8].

Препарат выпускается в форме раствора для инъекций, таблеток и твёрдых желатиновых капсул. Его недостатком в форме 5% водного раствора является невысокая стабильность, в частности повышенная цветность раствора.

Составы твёрдых ЛФ на его основе также не всегда являются рациональными. Описанные в патенте RU 2065299 С1 таблетки содержат высокий процент вспомогательных веществ. Ядро таблетки характеризуется высоким содержанием крахмала картофельного и глины белой, при этом их сочетание не обеспечивает стабильного качества таблеток, даже на стадии изготовления ядро таблеток желтеет. Покрытие таблеток оболочкой на основе метилцеллюлозы, твина-80 и титана диоксида существенно усложняет технологию получения ЛФ [18].

В патенте RU 2144822 С1 описан состав массы для инкапсулирования, содержащей этилметилгидроксипиридина сукцинат, крахмал, ПВП, магния стеарат и тальк, при этом содержание крахмала почти эквивалентно содержанию действующего вещества. Этот состав также не обеспечивает качество инкапсулируемой смеси (содержимое капсул кремоватого цвета) [18].

В патенте RU 2145855 С1 приведен состав порошка в капсулах, содержащий действующее вещество, крахмал, ПВП, МКЦ и лактозу, который также не обеспечивает стабильного качества порошка, суммарное содержание лактозы и крахмала от 29% до 53% приводит к пожелтению массы, несмотря на введение в состав МКЦ [18].

Введение в составе этилметилгидроксипиридина сукцината кислоты янтарной в качестве стабилизатора повышает качество гранулированных порошков, а также улучшает их технологические свойства при производстве. Механизм стабилизации соединения в литературе не описан, однако можно предположить, что добавление избытка кислоты янтарной предотвращает гидролиз субстанции, которая является её солью, что способствует повышению стабильности ЛФ. Кроме этого, являясь эндогенным метаболитом, она выполняет определенную биологическую роль, участвуя в энергетическом метаболизме клеточных мембран [18].

Некоторые составы как водного раствора для инъекций, так и таблетки и гранулированный порошок в капсулах содержат трилон-Б (до 0,2 масс.%). В состав таблеток также включают натрия крахмал гликолят в качестве супердезинтегранта и коллидон сL [18].

Увеличение стабильности растворов для инъекций этилметилгидроксипиридина сукцината обеспечивается введением в состав натрия метабисульфита, что позволяет увеличить срок годности препарата до 3 лет и более, улучшить параметры цветности раствора в течение всего срока годности при сохранении других параметров качества, что позволяет говорить об улучшении качества данной ЛФ [19].

Раствор для инъекций, содержащий этилметилгидроксипиридина сукцинат, кислоту янтарную, трилон Б и воду для инъекций неудобен при необходимости инфузионного капельного введения, поскольку требует дополнительных разбавлений. Удобным для применения, стабильным и эффективным является его изотонический раствор для инфузионного введения [20].

Предложена антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция в виде порошка, включающая этилметилгидроксипиридина сукцинат, лития аскорбат и литонит. Получен малотоксичный препарат, обладающий высокой антиоксидантной активностью в сочетании с иммуностимулирующими свойствами [21].

За последние два десятилетия созданы и другие препараты, потенциально способные оказывать цитопротективный эффект за счет ингибирования карнитин-пальмитоилтрансферазы-I (пергексиллин, этмоксир, оксфеницин, метилпальмоксират и др.) и прямой активации пируватдегидрогеназного комплекса (дихлороацетат). Эти препараты изучались в



эксперименте, у некоторых из них выявлены нежелательные побочные эффекты, поэтому перспективы их клинического использования пока являются не совсем определёнными [1].

Прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-I пергекселин и этмоксир нарушают перенос длинноцепочечных ацильных групп на карнитин, что приводит к блокаде образования ацилкарнитина. Вследствие этого падает внутримитохондриальный уровень ацил-КоА и уменьшается соотношение НАДН₂/НАД, что сопровождается стимуляцией окисления глюкозы. Существуют отдельные данные о положительном влиянии препаратов на состояние обменных процессов и сократительную способность миокарда [2]. Для усиления фармакологического эффекта предложено использовать нитратные соли пергекселина.

К числу препаратов, способных уменьшить потребление ЖК, относится также кислота никотиновая. Ингибируя липолиз, она снижает концентрацию свободных ЖК в плазме крови, стимулируя тем самым процессы утилизации глюкозы и лактата в миокарде. Имеются положительные результаты экспериментальных и небольших клинических исследований, однако крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности кислоты никотиновой не проводилось. Кроме того, многочисленные побочные эффекты ограничивают ее широкое клиническое применение [1].

К группе неспецифических активаторов метаболизма относится и кокарбоксилаза – коферментная форма витамина В₅, в присутствии которой происходит декарбоксилирование пирувата. Известно, что комплекс витаминов В₁, В₂, В₃ и РР положительно влияет на метаболизм глюкозы, однако изолированное применение какого-либо из этих витаминов не оказывает должного эффекта, более того, чрезмерное применение кокарбоксилазы может привести к гиповитаминозу В₂.

1.3. Средства, стимулирующие цитохромную цепь

Коэнзим Q₁₀ (убихинон) является эндогенным антиоксидантом и антигипоксантом с антирадикальным действием. Он защищает липиды биомембран от перекисного окисления, предохраняет ДНК и белки организма от окислительной модификации. Его защитная роль при ИБС обусловлена участием в процессах энергетического метаболизма кардиомиоцита и антиоксидантными свойствами.

Клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q₁₀ в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза. В терапии больных ИБС его приём может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Однако препарат малоэффективен у больных с низкой толерантностью к физической нагрузке и при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий [9].

Коэнзим Q₁₀ является липофильным соединением, практически нерастворимым в воде, и его биологическая доступность в различных ЛФ при их применении *per os* невелика, вследствие чего среди недостатков указанного средства можно выделить низкую лечебно-профилактическую эффективность [22].

Биодоступность лекарственных препаратов, содержащих малорастворимые субстанции, может быть ограничена их степенью растворимости. Разработан способ увеличения растворимости коэнзима Q₁₀ при образовании комплексов с β-циклодекстрином [22]. Известны также бинарные твердодисперсные композиции коэнзима Q₁₀ с гидрофильными полимерными носителями, в частности поливинилпирролидоном К-30, ГПЦ, и полоксамером 188 [23].

В настоящее время создана наноконпозиция в виде твёрдой дисперсной системы коэнзима Q₁₀ с полиэтиленгликолем (ПЭГ), обеспечивающая повышение биодоступности коэнзима Q₁₀ и хорошо подходящая для создания твёрдых ЛФ с контролируемым высвобождением. Данная наноконпозиция является дисперсной системой ПЭГ с коэнзимом Q₁₀ с размером частиц 48-200 нм, в которой массовое соотношение ПЭГ и коэнзима Q₁₀ находится в пределах от 1:1 до 15:1. Данная система обеспечивает увеличение биодоступности коэнзима Q₁₀ более чем в 2 раза по сравнению с субстанцией коэнзима Q₁₀ и пригодна для получения твёрдой дозированной ЛФ (таблеток) [22].

2. Средства, осуществляющие транспорт энергетического субстрата в митохондрии:

40 лет назад D. Sodi-Pallares было предложено использовать в лечении больных инфарктом миокарда поляризирующую смесь, содержащую глюкозу, инсулин и хлорид калия. За прошедшие годы отношение к поляризирующей смеси менялось, однако недавний метаанализ результатов многочисленных рандомизированных исследований показал, что введение поляризирующей смеси снижает смертность от инфаркта миокарда на 28%. Имеются данные о целесообразности включения в состав поляризирующей смеси магния сульфата [1].

Некоторое время назад большой популярностью пользовался фосфокреатин как препарат, способный восполнить дефицит эндогенного фосфокреатина у больных ИБС и тем самым создать условия для ферментативного ресинтеза АТФ. Проведено достаточно много исследова-



ний его эффективности при ИБС, однако результаты их были противоречивы. Кроме этого, до сих пор нет единого мнения относительно доз и схем его назначения. Эти обстоятельства не дают возможности для широкого клинического применения фосфокреатина у больных ИБС [1].

Непрямой ингибитор окисления жирных кислот L-карнитин является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение низших ЖК происходит без карнитина. Кроме того, карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацил – КоА. Накоплены данные о потенциальной способности L-карнитина и его аналогов оказывать кардиопротективный эффект за счет удаления из митохондрий избытка ацил-КоА, благодаря чему стимулируется утилизация углеводов. В одном из самых больших исследований с применением карнитина – CEDIM было показано, что длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка [1, 2].

В то же время высказывается и противоположное мнение: карнитин, как переносчик ЖК, увеличивает удельный вес их окисления в общем метаболизме клетки, повышая потребность миокарда в кислороде. На сегодняшний день клинических данных, подтверждающих целесообразность приёма карнитина в составе терапии ИБС пока недостаточно [1].

Хорошо известны фармацевтически приемлемые производные L – карнитина или ацил-L – карнитина, включаемые в состав твёрдых ЛФ. Наиболее предпочтительными из них являются ацетил – , пропионил – , бутирил – , валерил – и изовалерил – L – карнитин [24].

3. Средства, стимулирующие анаэробный гликолиз:

Тиотриазолин, обладает как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. В основе его антиишемического эффекта лежит способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного пула АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время тиотриазолин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы ПОЛ в ишемизированных участках миокарда [2].

Тиотриазолин активирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу способствует экономизации расхода токоферола [2, 25]. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции ПОЛ в патологически измененных тканях, тем самым защищает структурно-функциональную целостность мембран кардиомиоцитов, снижает чувствительность к действию катехоламинов и повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии [2]. Была показана эффективность тиотриазолина при различных формах ИБС. Кроме того, тиотриазолин существенно повышает эффективность базисных средств терапии, особенно в гериатрической практике [25]. Кроме антиоксидантного и антиишемического действия препарат обладает мембраностабилизирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, гепатопротекторным, нейропротекторным и нефропротекторным действием. Однако механизм действия препарата еще не достаточно изучен [2, 25].

Лекарственные средства на основе тиотриазолина известны в формах раствора для инъекций, таблеток и глазных капель.

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами:

Участие свободных радикалов в патологиях сердечнососудистой системы в настоящее время не вызывает сомнений. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов не доходят до конца, в результате накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, легко подвергающиеся восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. Создаётся парадоксальная ситуация – уменьшение количества кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов [2]. В связи с этим в течение многих лет стоит вопрос о необходимости включения в схему терапии ИБС антиоксидантов.

Среди механизмов действия препаратов, позволяющих противостоять оксидативному стрессу, выделяют:

- а) инактивацию свободных радикалов и уменьшение их образования,
- б) восстановление антиоксидантов,
- в) опосредованную антиоксидантную активностью (препараты не являются антиоксидантами, но способны либо активировать антиоксидантную систему, либо повышать эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов) [2, 9].

Эмоксипин является синтетическим антиоксидантным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Он активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны.

Может комбинироваться с изосорбида – 5 – мононитратом, что позволяет достичь большего антиангинального и противоритмического эффектов, предотвратить развитие сердечной недостаточности [9]. Препарат увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках, благоприятно воздействуя на процессы обмена энергии, нарушенные при ишемии/гипоксии. Опыт парентерального применения эмоксипина у больных с острым инфарктом миокарда на фоне традиционной терапии показал, что препарат существенно улучшал клиническое течение болезни, снижал частоту фатальных осложнений, увеличивал выживаемость больных в острый и подострый период инфаркта [17].

Витамин Е способен встраиваться в липидный слой клеточных мембран и оказывать мембранопротективный и мембраностабилизирующий эффект. Он также стабилизирует мембраны лизосом, улучшает процессы тканевого дыхания в мембранах митохондрий, снижает активность мембранных фосфолипаз, стабилизирует работу Ca^{2+} -АТФ-азы, препятствуя перегрузке клеток кальцием. В исследованиях показано, что альфа-токоферол в комплексной терапии инфаркта миокарда способствует ограничению зоны инфаркта, уменьшает количество нарушений ритма, в том числе реперфузионных. Изучается эффективность витамина Е у больных хронической ИБС, однако данные проведенных исследований не позволяют пока прийти к единому мнению, в том числе и относительно дозы препарата. Тем не менее, все чаще встречаются рекомендации включать его в комплекс лечения больных стабильной стенокардией, что обусловлено, по-видимому, его влиянием не столько на миокард, сколько на атеросклеротическую бляшку [2, 8].

Следует отметить, что отношение к антиоксидантным препаратам у специалистов двусмысленное. С одной стороны, патогенетическая обусловленность применения данного класса препаратов при ИБС не вызывает сомнений, с другой – в проведенных исследованиях не удалось убедительно доказать их эффективность. В частности, опубликованные результаты исследования Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS), проводимого на протяжении 9,5 лет, показали отсутствие позитивного влияния витаминов С и Е и бета-каротина на прогноз жизни больных ИБС [2,26].

"Антиоксидантная терапия" гармонично вписывается в традиционные схемы лечения ИБС благодаря использованию таких препаратов, как статины, ИАПФ, карведилол, обладающих выраженным антиоксидантным действием. При этом благоприятные антиишемические, кардиопротективные и антиатеросклеротические эффекты "чистых" антиоксидантов (биофлавоноидов, полифенолов, витаминов, глутатиона, эмоксипина и др.), показанные на различных биологических моделях, в настоящее время не были продемонстрированы ни в одном крупном клиническом исследовании [27]. В нескольких проспективных плацебоконтролируемых исследованиях были показаны нейтральные и даже негативные эффекты витаминов [26, 27].

Имеются результаты многоцентрового исследования ARISE, показавшего эффективность липофильного антиоксиданта сукцибукол в снижении риска развития кардиальной смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Кроме того, препарат на 64% снижал риск развития сахарного диабета в группе обследования [2].

Было показано, что кверцетин способен существенно уменьшать как гемодинамические нарушения, так и объём некротических повреждений при острой ишемии и реперфузии сердца. Этот эффект обусловлен его мембраностабилизирующим действием, о чем свидетельствуют резкое торможение дегградации мембранных фосфолипидов и уменьшение накопления свободных ЖК в ишемизированном миокарде, а также торможение активности липоксигеназ и антиоксидантный эффект [2].

Эти данные позволяют надеяться, что создание новых антиоксидантных средств окажется перспективным направлением профилактической медицины, в том числе, кардиологии [2].

Современным подходом в разработке эффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики ИБС является создание ЛФ, обладающих антиишемической, метаболической и антиоксидантной активностью, при этом имеющих минимальное число побочных эффектов [2].

На сегодняшний день отсутствует полная доказательная база по эффективности использования метаболических средств (пока только триметазидин и ранолазин рекомендованы Европейским обществом кардиологов к применению у больных ИБС), для некоторых не вполне ясны механизмы их антиишемического действия. Однако, то обстоятельство, что препараты, ещё вчера активно отвергавшиеся, включены сегодня в Европейские рекомендации по лечению ИБС (Guidelines on the management of stable angina pectoris) является показателем их перспективности и актуальности, а значит, продолжение работ по формированию метаболических средств в качестве отдельного класса лекарственных препаратов актуально [2].



Литература

1. Полонецкий Л.З. Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: от неспецифической активации метаболизма к миокардиальной цитопротекции/ Л.З. Полонецкий, И.Л. Полонецкий, С.И. Латышев // РНПЦ «Кардиология». "Медицинская панорама". – 2002. – № 6. – С.12-17.
2. Лишневецкая, В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневецкая // CONSILLIUM MEDICUM UKRAINA. – 2008. – №1. – С.34-39.
3. Бобров, В.А. Лечение ишемической болезни сердца: новые ответы на старые вопросы / В.А. Бобров, И.В. Давыдова, А.И. Макаревский // Здоров'я України. – 2011. – №1(16). – С.12-15.
4. Карташова, Е.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения триметазидина и милдроната в комплексной терапии ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Е.А. Карташова. – Ростов-на-Дону, 2009.
5. Жернакова, Н.И. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда / Н.И. Жернакова, О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия "Медицина. Фармация". – 2012.- №16 (135). – Вып. 19. – С.176-181.
6. Стаценко, М.Е. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Б.А. Лемперт и др. // Лечащий врач. – 2012. – №3.
7. Колгунова, Т.Ю. Влияние кардиоцитопротективных препаратов на физическую толерантность больных хронической ИБС : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Т.Ю. Колгунова. – Курск, 2006. – 23 с.
8. Современный подход к цитопротекторной терапии: метод. пособие для врачей / под ред. Ю.Б. Белоусова.- М.: 2010. – 30 с.
9. Морозова, Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике / Т. Е. Морозова // Лечащий врач. – 2008.- N 6.- С.48-51.
10. Алмазов, В.А. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов [и др.] // Кардиология. – 2000. – №6. – С.40-42.
11. Лекарственная форма триметазидина модифицированного высвобождения и способ её получения (варианты) : патент РФ 2410097 : МПК А61К31/495, А61К9/22, А61Р9/10, А61J3/10 / Н.Н. Авдонина, А.Т. Залялова ; опубл. 27.04.2010.
12. Михин, В.П. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В.П. Михин, Ю.М. Поздняков, Ф.Е. Хлебодаров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2012. – №11(1). – С.95-102.
13. Производное 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата – 5-бромникотинат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат калия, обладающее противоишемической активностью : патент RU 2 4 5 8 6 9 0 С 1 : МПК А61К 31/205, А61К 31/4406, А61Р 9/00 / Л.М. Даниленко, О.В. Харитоновна, Л.Н. Сернов [и др.] ; опубл. 20.08.2012. – 6 с.
14. Средство для стимуляции гемопоэза: патент RU 2033152 С1 : МПК А61К31/15, А61К31/70 / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Е.В. Симанина [и др.] ; опубл. 20.04.1995. – 3 с.
15. Лупанов, В.П. Ранолазин при ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2012.- №8(1). – С.103-109.
16. Фармацевтические препаративные формы замедленного высвобождения: патент RU 2384332 С2 : МПК А61К31/495, А61К47/32, А61К47/38, А61К9/22, А61Р9/00 / С. Састри, Я. Нишадхам ; опубл. 20.03.2010. – 10 с.
17. Егоров, И.В. Современные подходы к лечению ИБС в гериатрической практике / И.В. Егоров // Поликлиника. – 2011. -№2. – С.40-42.
18. Стабильный фармацевтический состав, содержащий мексидол : патент RU 2205640 С1 : МПК А61К31/44, А61К47/12, А61К9/00, А61Р9/10 / Л.Н. Сернов, С.Я. Скачилова ; опубл. 10.06.2003. – 7 с.
19. Фармацевтический состав для инъекций : патент RU 2380089 С2 : МПК А61К9/00, А61Р39/06 / О.Н. Торопцева, И.В. Морозова, Н.С. Минаева ; опубл. 27.01.2010. – 4 с.
20. Антиоксидантное и антигипоксантное средство на основе 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридина сукцината : патент RU 2398583 С2 : МПК А61К31/4412, А61К33/14, А61Р39/06, А61К47/02 / Т.В. Трухачева, Ю.Г. Чернецкая, Г.О. Григорян [и др.] ; опубл. 10.09.2010. – 5 с.
21. Антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция : патент RU 2444358 С1 : МПК А61К31/4412, А61К31/375, А61К31/455, А61Р39/06, А61Р37/04 / Е.И. Короткова, Е.В. Плотников ; опубл. 30.08.2010. – 3 с.
22. Нанодисперсная композиция с коэнзимом Q10 и способ её получения : патент RU 2411027 С1 : МПК А61К8/04, А61К31/122, В82В1/00 / О.Н. Пожарицкая, М.В. Карлина, А.Н. Шиков ; опубл. 24.06.2009. – 6 с.
23. Bhandari K.H., Nawa M., Kim J.A., et al. Preparation, characterization and evaluation of coenzyme Q10 binary solid dispersions for enhanced solubility and dissolution. Biol. Pharm. Bull. – 2007. – V.30(6). – P.1171-1176.
24. Композиция для снижения содержания церамидов : патент RU 2203047 С2 : МПК А61К31/205, А61К31/7072, А61К45/00 / С. Моретти ; опубл. 27.04.2003. – 8 с.
25. Савченкова, Л.В. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Д.А. Филатов, И.П. Белоусова // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №3. – С. 212-217.
26. Ланкин, В.З. антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2004. -№2. – С.72-81.



27. Ашихмин, Я.И. Современные стратегии антиангинальной фармакотерапии хронической ишемической болезни сердца / Я.И. Ашихмин // Фарматека. – 2012. – №14. – С.54-59.

MODERN METABOLIC CARDIOPROTECTORS. TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF DRUGS ON THEIR BASIS

**A.A. TESLEV, V.V. SOROKIN
S.A. MININA, M.A. BURAKOVA
E.M. PUCHKOVA**

*Saint-Petersburg State Chemical-
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: an-
drew.teslev@pharminnotech.com*

Review of technologies of development modern metabolic cardioprotectors for treatment and prevention of coronary disease is shown in the article. Main features of their compositions and technologies are given. The possibilities of application of modern pharmaceutical technology to improve the treatment of coronary disease are demonstrated.

Key words: coronary disease, cytoprotectors, antioxidants, formulations, development of technology, dosage form, tablets.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ПЕЧЕНИ

Н.А. ЦУБАНОВА
С.Ю. ШТРЫГОЛЬ

Национальный фармацевтический университет Украины, Харьков

e-mail: tsubanova@rambler.ru

Изучено влияние спироциклического производного оксиндола в дозе 5 мг/кг и препаратов сравнения вита-мелатонина (5 мг/кг) и тиотриазолина (48 мг/кг), на летальность животных, активность цитолиза, свободнорадикальное окисление и функциональную активность печени в условиях острой экспериментальной ишемии.

Установлено выраженное антиоксидантное, антицитолитическое действие спироциклического производного оксиндола в дозе 5 мг/кг. Установлено, что суммарная гепатопротекторная активность нового соединения превышает активность препаратов сравнения вита-мелатонина и тиотриазолина.

Ключевые слова: спироциклическое производное оксиндола, острая ишемия печени, гепатопротекторное действие

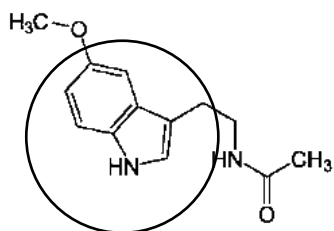
По статистике ВОЗ более 30% взрослого населения Земли страдает теми или иными заболеваниями печени. Согласно данным МЗ РФ, более 4 тысяч человек умирают ежегодно от причин, обусловленных заболеваниями печени [1].

Одной из тяжелейших патологий печени является гипоксический гепатит (ГГ), он же ишемический гепатит или шок печени. По данным зарубежных авторов [2], ГГ признан наиболее частой причиной острого повреждения печени у реанимационных больных, с распространенностью до 10% [3]. Пациенты с признаками острой печеночной гипоксии/ишемии имеют значительно больший риск смертности [4]. Уровень госпитальной летальности от ГГ составляет 61,5%, при этом перечень лекарственных препаратов для оптимальной фармакокоррекции этой патологии является недостаточным.

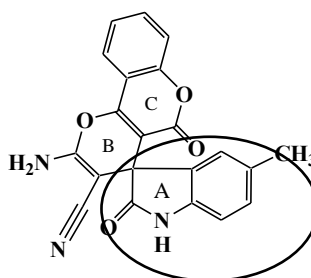
Сложность механизмов развития ишемического поражения печени исключает монотерапию в связи с недостаточностью воздействия только на одно звено патологического каскада, а отсутствие эффективных препаратов политропного действия обуславливает необходимость назначения лекарственных комбинаций, при которых возрастает риск развития негативного действия [6].

Актуальным направлением в современной медицине и фармации является создание, изучение и внедрение в медицинскую практику лекарственных препаратов с полиорганным действием, а именно антигипоксическим, гепатопротекторным и способностью восстанавливать энергетический метаболизм в поврежденных клетках печени при лечении и профилактике ишемических и реперфузионных повреждений ткани печени и ее микроциркуляторного русла.

Перспективным соединением в этом аспекте можно рассматривать новое вещество – 4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол], в дальнейшем соединение 77, которое по строению ядра молекулы (4Н-пирано[3,2-с]хромен) является структурным аналогом мелатонина и было синтезировано в НФаУ к.ф.н. Редькиным Р.Г., проф. Шемчуком Л.А. (рис.).



а



б

Рис. Химическая структура мелатонина (а) и 4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндола] (б), обведено структурное ядро молекул.

В предыдущих исследованиях установлено, что это соединение 77 является лидером среди 29 спироциклических производных оксиндола по антигипоксическому действию [7]. Также для соединения 77 установлена гепатопротекторная активность на модели острого токсического (тетрахлорметанового) гепатита [8].

Цель исследования – выяснить влияние спироциклического производного оксиндола на выживаемость животных, биохимические показатели функционального состояния печени в условиях острой печеночной ишемии.

Материалы и методы. Исследования проводили на крысах массой 180-240 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с правилами GLP. При работе исполняли требования Директивы Совета ЕС по вопросам защиты животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей.

Острую ишемию печени моделировали под тиопентал-натриевым наркозом (35 мг/кг) путем наложения специального зажима на сосудистую ножку печени и желчевыводящий проток. Оклюзия продолжалась 25 мин. Животные были распределены на следующие группы:

1. Псевдооперированные животные (под наркозом вскрывали брюшную полость и препарировали сосудистую ножку печени и желчевыводящий проток, после чего рану послойно ушивали).

2. Контрольная патология (25-минутная окклюзия сосудистой ножки печени и желчевыводящего протока).

3. Животные, которые получали соединение 77 в дозе 5 мг/кг (доза максимального антигипоксического эффекта) ежедневно внутривентрикулярно на протяжении 3 суток, в последний раз за 40 мин до моделирования ишемии.

4. Животные, получавшие препарат сравнения вита-мелатонин (аналог структурного ядра соединения 77) в дозе 5 мг/кг в аналогичном режиме.

5. Животные, которые получали препарат сравнения тиотриазолин (синтетический гепатопротектор) в дозе 48 мг/кг в аналогичном режиме.

Доза вита-мелатонина, как структурного аналога соответствует дозировке изучаемого соединения. Доза тиотриазолина соответствует среднесуточной терапевтической дозе для человека и пересчитана для крыс с использованием коэффициента видовой чувствительности.

Регистрировали выживаемость животных в течение 24 ч, по истечении суток животных выводили из эксперимента (под эфирным наркозом) осуществляли забор биоматериала для биохимических исследований.

Антицитолитическую активность изучаемого соединения и препаратов сравнения оценивали по уровню в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), о противовоспалительной активности судили по коэффициенту массы печени, о холестазае – по активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови. Изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса верифицировали по концентрации в гомогенате печени и сыворотке крови веществ реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК – реактанты), диеновых конъюгатов (ДК), восстановленного глутатиона (ВГ) и активности каталазы.

Также изучали показатели, характеризующие функциональное состояние печени: углеводный обмен – гликоген (гомогенат печени), глюкоза (сыворотка крови), белковый обмен и синтетическая функция – общий белок (сыворотка крови), церулоплазмин (сыворотка крови).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistika 6.0. с использованием критерия Стьюдента и углового преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение. Гепатопротекторную активность спироциклического производного оксиндола и препаратов сравнения оценивали по интегральному показателю – снижению летальности (табл. 1).

При 25-минутной ишемии печени без фармакологической защиты у животных группы контрольной патологии отмечался высокий уровень смертности (64,3%), что достоверно указывало на тяжесть состояния и достоверно превышало показатель у группы псевдооперированных крыс (0%, $p < 0,001$).

Лечебно-профилактическое введение соединения 77 и препаратов сравнения достоверно снижало процент летальности во всех трех опытных группах, однако необходимо отметить, что протекторное действие соединения 77 было максимально выраженным и позволило снизить летальность до 0%, в чем существенно превосходило данный показатель вита-мелатонина (40%, $p < 0,001$) и гепатопротектора тиотриазолина (25%, $p < 0,01$).

Выраженные патологические изменения на фоне острой ишемии печени в группе контрольной патологии верифицированы по увеличению в 1,4 раза коэффициента массы печени, о разрушении клеток свидетельствует рост в 2-2,3 раза активности клеточных ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови. Увеличение в 1,8 раза активности щелочной фосфатазы является индикатором синдрома холестаза. (табл. 2).



Таблица 1

Влияние спироциклического производного оксиндола и препаратов сравнения на показатель летальности у крыс с модельной патологией острой ишемии печени (статистическая обработка результатов проведена с использованием углового преобразования Фишера)

№ п/п	Группа	Летальность		Р
		погибло/ всего животных в группе	%	
1	Контроль псевдооперированные, (n=6)	0/6	0	—
2	Контрольная патология – ишемия печени, (n=14)	9/14	64,3	p ₂₋₁ <0,001
3	Соединение 77, 5 мг/кг + ишемия печени (n=8)	0/8	0	p ₃₋₂ <0,001 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,01
4	Вита-мелатонин, 5 мг/кг + ишемия печени (n=10)	4/10	40	p ₄₋₁ <0,001
5	Тиотриазолин, 48 мг/кг + ишемия печени (n=8)	2/8	25	p ₅₋₁ <0,01 p ₅₋₂ <0,05

Таблица 2.

Влияние спироциклического производного оксиндола и препаратов сравнения на коэффициент массы печени и ферментативную активность у крыс с модельной патологией острой ишемии печени (n=6) (статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия Стьюдента)

Условия эксперимента	Коэффициент массы печени, %	Ферменты, сыворотка крови		
		АлАТ, мккат/л	АсАТ мккат/л	Щелочная фосфатаза, ммоль/л
Контроль псевдооперированные	3,53±0,13	0,61±0,02	0,58±0,02	1,18±0,11
Контрольная патология – ишемия печени	4,96±0,13 *	1,22±0,06 *	1,32±0,06 **	2,15±0,07*
Соединение 77, 5 мг/кг + ишемия печени	3,90±0,10 # \$\$ ^^	0,69±0,03 # \$\$\$	0,68±0,03 *** # \$\$	1,31±0,08 # \$\$\$
Вита-мелатонин, 5 мг/кг + ишемия печени	4,48±0,07 * ## ^^	0,86±0,05 ** ##	1,03±0,07 ** ###	1,68±0,11 ** ##
Тиотриазолин, 48 мг/кг + ишемия печени	4,21±0,09 ** ##	0,74±0,04 ****##	0,78±0,05 **** \$\$\$	1,43±0,12 #

Примечания:

1. Достоверные отличия с показателями группы псевдооперированного контроля * – p<0,001; ** – p<0,01; *** – p<0,05;
2. Достоверные отличия с показателями группы контрольной патологии # – p<0,001; ## – p<0,01; ### – p<0,05;
3. Достоверные отличия с показателями группы вита-мелатонина \$- p<0,001; \$\$- p<0,01; \$\$\$- p<0,05;
4. Достоверные отличия с показателями группы тиотриазолина ^- p<0,001; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,05.

Соединение 77 проявило выраженное антицитолитическое действие, достоверно снижая активность ферментов цитолиза в сыворотке крови. Мембранопротекторное действие нового соединения также подтверждается массой печени, которая находится в границах физиологической нормы через сутки после моделирования острой ишемии. Активность щелочной фосфатазы, достоверно не отличающаяся от показателя контрольных псевдооперированных животных, свидетельствует об отсутствии холестаза.

Введение гепатопротектора тиотриазолина и вита – мелатонина достоверно восстанавливали изучаемые показатели относительно группы контрольной патологии, но в некоторых аспектах существенно уступали фармакологической активности спироциклического производного оксиндола.



Острая 25-минутная ишемия печени с последующей реперфузией сопровождалась значительной активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличение уровня ТБК-реактантов и ДК в гомогенате печени и сыворотке крови в среднем в 1,4-2,6 раза, при этом активность антиоксидантной системы (АОС), судя по содержанию ВГ и активности каталазы, снижалась в 1,5-1,8 раза (табл.3).

Соединение 77 проявило выраженное антиоксидантное действие в виде нормализации баланса системы ПОЛ – АОС. Снижение процессов ПОЛ верифицировано по достоверному снижению ТБК-реактантов и ДК. Существенным положительным аспектом реализации антиоксидантного действия соединения 77 является восстановление активности и неферментативного звена системы АОС (содержание ВГ), и ферментативного (активность каталазы). Антиоксидантный эффект спироциклического производного оксиндола достоверно превышает активность вита – мелатонина и тиотриазолина практически по всем показателям.

Таким образом, фармакологическое действие соединения 77 в значительной мере обеспечивается торможением перекисного окисления липидов с одновременным повышением антиоксидантной системы.

Препараты сравнения вита-мелатонин и тиотриазолин достоверно нормализуют дисбаланс системы ПОЛ-АОС относительно группы контрольной патологии.

Маркером снижения белоксинетической функции печени является снижение концентрации общего белка у группы контрольной патологии в 1,3 раза (табл. 3).

Таблица 3.

Влияние спироциклического производного оксиндола и препаратов сравнения на прооксидантно-антиоксидантный баланс и показатели, характеризующие функциональную активность печени у крыс с модельной патологией острой ишемии печени (n=6) (статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия Стьюдента)

Показатель	Условия эксперимента				
	Контроль псевдооперированные	Ишемия печени			
		Контрольная патология	Соединение 77, 5 мг/кг	Вита-мелатонин, 5 мг/кг	Тиотриазолин, 48 мг/кг
Гомогенат печени					
ТБК-реактанты, мкмоль/г	78,8±0,98	208±4,94*	111±4,38 * # \$ ^	172±2,87 * ##	162±6,53 * ## \$\$
ДК, мкмоль/г	5,93±0,36	8,49±0,21**	6,65±0,24 ## ^^	7,57±0,18 ** ###	7,00±0,26 ##
ВГ, усл. ед.	118 ±3,83	72,2± 2,80*	101±1,49 ** # \$\$ ^^	82,9±3,06 * ###	91,9±2,87 ** ##
Каталаза, мкат/л	0,37 ±0,02	0,21± 0,02**	0,32±0,01 ** ## ^^	0,27±0,01 ** ###	0,30±0,01 ** ##
Гликоген, мкг/мл	1243±48,4	722±21,4 *	1147±38,6 # \$	836±19,5 * ###	1022±44,3 *** ## \$
Сыворотка крови					
ТБК-реактанты, кмоль/л	1,17±0,08	2,41±0,07*	1,63±0,07 ** # \$\$\$ ^^	2,07±0,09 * ###	1,88±0,06 * ##
ВГ, усл. ед.	61,9±2,35	41,1± 2,09 **	56,5±1,29 # \$\$\$	50,3±1,17 ** ###	52,3±1,15 ** ##
Глюкоза, ммоль/л	8,79±0,07	5,55±0,19 *	7,40±0,23 ** ## \$\$\$	6,69±0,08 * ##	7,05±0,08 * \$\$\$
Общий белок, г/л	72,7±1,54	55,6± 2,29 **	68,2±1,85 # \$\$\$	60,2±1,81 **	64,4±1,59 *** ###
Церулоплазмин, г/л	0,43±0,03	0,68±0,02 **	0,48±0,02 # \$\$\$	0,59±0,02 ** ###	0,52±0,01 *** #

Примечания:

1. Достоверные отличия с показателями группы псевдооперированного контроля * –p<0,001; ** – p<0,01; ***–p<0,05;
2. Достоверные отличия с показателями группы контрольной патологии # – p<0,001; ## – p<0,01; ###–p<0,05;
3. Достоверные отличия с показателями группы вита-мелатонина \$- p<0,001; \$\$- p<0,01; \$\$\$- p<0,05;
4. Достоверные отличия с показателями группы тиотриазолина ^- p<0,01; ^^ –p<0,05.



У животных группы контрольной патологии зарегистрировано повышение уровня церулоплазмينا в 1,6 раз, что наряду с другими показателями характерно для острой фазы воспаления на фоне предшествующей ишемии.

Содержание гликогена в гепатоцитах на фоне острой нелеченной патологии значительно снижено на 31%, о нарушении участия печени в углеводном обмене свидетельствует достоверное снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови (табл. 3).

Соединение 77 достоверно восстанавливает функциональную активность печени (белок-синтетическую – по уровню общего белка в крови; обмена углеводов – по нормализации содержания гликогена в печени и глюкозы в сыворотке крови), при этом эффективность нового соединения не уступает классическому гепатопротектору тиотриазолину и достоверно превышает вита-мелатонин.

Таким образом, 4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол] можно считать потенциальным эффективным гепатопротектором, как при токсическом так и при ишемическом поражении печени.

Выводы. На фоне острой 25 – минутной ишемии печени с последующей реперфузией новое вещество – 4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол] проявляет выраженное гепатопротекторное действие.

Политропные свойства изучаемого соединения обеспечивают воздействие на разные звенья патогенетического каскада в ишемизированной печени.

Гепатопротекторная активность изучаемого соединения по величине эффекта значительно превышает эффективность препаратов сравнения вита-мелатонина и тиотриазолина.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008. – 208 с.
2. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management/[Fuhrmann V., Jäger B., Zubkova A. and al.]// Wien Klin Wochenschr.- 2010.- №122(5-6).- P.129-139.
3. Ebert EC .Hypoxic liver injury// Mayo Clin Proc – 2006. – №81(9). – P. 1232-1236.
4. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients/[Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H. and al.]// Intensive Care Med.- 2009.- №35(8). – P.1397-1405.
5. Raurich J.M. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality/[Raurich J.M., Llompарт J.A., Ferreruela M.] // J Anesth.- 2011.- №25 (1).-P.50-56.
6. Способ профилактики и лечения последствий ишемического воздействия на печень/ Перьков А.А., Лазаренко С.В. //Патент РФ на изобретение RU 2456678 С1, от 20.07.2012 Бюл. № 20.-14 с.
7. Цубанова Н.А.Скрининговые исследования антигипоксического действия спироциклических 2-оксиндольных производных 2-амино-3-нитрил-4n-пирана//Клінічна фармація.-2009.-Т.13. - №. 2.-С.62-64.
8. Цубанова Н.А. Изучение гепатопротекторного действия спироциклического производного оксиндола в условиях острого тетрахлорметанового гепатита// Фармакологія та лікарська токсикологія.- 2012. –№3(28). –С.61-65.

HEPATOPROTECTIVE EFFECT ON SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATE IN THE CONDITIONS OF ACUTE LIVER'S ISCHEMIA

**N.A. TSUBANOVA
S.Yu. SHTRYGOL**

*National University of Pharmacy
of Ukraine, Kharkiv*

e-mail: tsubanova@rambler.ru

Influence the spirocyclic oxindolic derivate in a dose 5 mg/kg and preparations of comparison vita-melatonin (5 mg/kg) and thiotriazolin (48 mg/kg) on lethality on animals, activity of cytolysis, free-radical oxidization and functional activity of the liver in the conditions of acute experimental ischemia were studied.

The expressed antioxidant, anticytolytic action spirocyclic oxindolic derivate in dose 5 mg/kg is established. It is found that the total hepatoprotective effect of new substance exceeds activity of preparations of comparison of vita-melatonin and thiotriazolin.

Key words: spirocyclic oxindolic derivate, model acute liver 's ischemia, hepatoprotective effect

ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМОДЕКОЗА

Д.М. РОМАНИНА

*Запорожский государственный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: Dom.doctor@bigmir.net

Проведен системный анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов и косметических средств для лечения демодекоза. Установлено, что ассортимент лекарственных средств представлен почти всеми лекарственными формами: растворы, крема, таблетки, мази, гели, эмульсии, а косметических средств: крема, лосьоны, гели, эмульсии, суспензии. Однако количество этих препаратов на международном и Украинском рынке ограничено. Данное исследование дало основание для начала разработки нового лекарственного средства для лечения демодекоза у человека.

Ключевые слова: исследование, рынок, препараты, лечение, демодекоз

Демодекоз – широко распространённое хроническое паразитарное заболевание кожи. Возбудителями его являются клещи – демодициды (представители наиболее приспособленного к паразитическому образу жизни семейства Demodicidae) [10].

В настоящее время описано 143 вида демодекозных клещей, паразитирующих на коже человека и животных, причем каждый вид и подвид их строго специфичен [5, 8].

У человека паразитирует два подвида демодекса, характеризующиеся своими морфологическими особенностями, и местами паразитирования. Так, *D. folliculorum* обитает в волосяных фолликулах, а *D. brevis* – в сальных, мейбомиевых железах и железах Цейса (Л.Х. Акбулатова, 1966, 1970; С. Desch, W. Nutting, 1972) [6, 1, 3].

При демодекозе человека поражаются, в основном, кожа лица, особенно в зоне носогубных складок, носа, подбородка и век [5]. Однако могут встречаться и на других участках тела (волосистая часть головы, губа, шея, ушные раковины, грудь, спина, живот) [1, 2].

Клещи могут находиться и в здоровых сальных железах, так что их присутствие – скорее признак нормального, нежели патологического состояния. Главное условие для жизнедеятельности клеща – полноценное продуцирование кожного сала, а еще лучше – избыточная. Клещи не выживают и не способны размножаться во внешней среде или в шерсти животных. Большинство людей даже не подозревают о наличии у них заболевания, однако при определенных обстоятельствах может начаться развиваться воспалительный процесс [7].

В результате длительного существующего симбиоза между клещами и его носителем – хозяином, складывается стабильное равновесие, при котором клинически клещевая инвазия не проявляется, ее расценивают как бессимптомное носительство [5]. Заражение происходит, когда яйца клеща выделяются с кожным салом на поверхность кожи.

Все клинические выраженные симптомы демодекоза обусловлены следующими факторами:

- 1) механическим повреждением эпителия кожи человека клещом во время их питания;
- 2) ферментативной активностью и антигенными свойствами секрета слюнных желез клещей;
- 3) антигенным влиянием продуктов обмена, которые высвобождаются в результате гибели и разрушения клещей [9].

Цель исследования. Проанализировать литературные данные о фармацевтических средствах, применяемых для лечения демодекозов у человека.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были взяты: Национальный перечень препаратов, зарегистрированных на территории Украины, Компендиум 2012 года (ред. В.Н. Коваленко) и литературные источники научных и научно-практических журналов.

Результаты исследований и их обсуждение. Для проведения системного анализа фармацевтического рынка средств для лечения демодекоза необходимо учесть гетерогенную структуру данного сегмента, который имеет ограниченное количество препаратов с системным противодемодекозным действием, поскольку они представлены одной группой – производными имидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол) [11].

Также данный сегмент рынка не однозначный, отделить его очень сложно и связано это с этиопатогенетической ролью демодекоза.



Анализ рынка данных препаратов проводился нами по двум направлениям – лекарственные препараты и средства лечебной косметики.

В таблице 1 приведены лекарственные и парафармацевтические средства для лечения демодекоза.

Представленные группы препаратов не выделены отдельно в классификации средств для лечения демодекоза так, как имеют широкий спектр показаний для лечения других заболеваний [9, 3, 4].

Анализ ряда источников информации (Государственный реестр лекарственных средств Украины, Компендиум, Нормативно – директивные документы МОЗ Украины и другие) позволил определить основные ассортиментные группы средств для лечения демодекоза, которые зарегистрированы и имеют место на рынке Украины.

По данным таблицы 1 обнаружено, что ширина рынка насчитывает 5 ассортиментных групп. Глубина первой группы составила 16 позиций (50%), глубина второй группы составила 5 позиций (15,6%), средства системного лечения – 5 позиций (15,6%), последние две группы – по 3 позиции (9,3%). Сегмент косметики представлен: профессиональной косметикой – 11 позиций (69%) и аптечной косметикой – 5 (31%).

Монопрепараты насчитывают 22 позиции (68%), комбинированные лекарственные средства 10 позиций (32%).

При изучении лекарственных средств для лечения демодекоза установлено, что ассортимент лекарственных форм представлен как традиционными растворимыми, кремами, таблетками, мазями, так и более новыми формами в виде гелей, эмульсий. Косметические средства для лечения демодекоза представлены кремами, лосьонами, гелями, эмульсиями, суспензиями.

Ассортиментный ряд лекарственных средств, расщепился на следующие сегменты лекарственными формами: твердые (капсулы, таблетки), мягкие (мазь, гели, крем), и жидкие (растворы). Процентное соотношением данных форм четко указывает на преимущество мягких форм кремов и гелей (рис. 1).

Таблица 1

Лекарственные и парафармацевтические средства для лечения демодекоза

Лекарственные препараты
<p>1. Антисептики и дезинфицирующие средства местного применения</p> <p>Серная мазь простая (Sulfur) ВАР "Тернопольская фармацевтическая фабрика", Украина Куриозин гель (Zinci Hyalurons), «Gedeon Richter», Венгрия Оксигель (Benzoylperoxide), "Elegant India", Индия Бензилбензоат-дарница (benzylbenzoate), ЗАО Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина Азогель (Azelaic acid), ВАР "Фитофарм", Украина Угресол (Benzoyl peroxide), "Pharmascience Inc.", Канада Акнестоп (Azelaic acid), ВАР "Киевмедпрепарат", Украина Скинорен, (Azelaic acid), «Bayer Intendis», Германия Ацербин, (Comb drug), «Pharmazeutische fabrik Montavit GmbH», Австрия Спрегаль, (Comb drug), "Laboratories Pharmygiene – SCAT", Франция Метрогил гель (Metronidazolium), «Unique Pharmaceutical Laborato» Индия Клиран Цинк (Comb drug), «Ранбакси Лабораториз Лимитед» Индия Судокрем (Comb drug) "Forest Tosara Limited", Ирландия Розамет (Metronidazolium), "Ядран" Галенська Лаборатория, Хорватия Блефарогель (Metronidazolium), Гель «Демотен», Гельтек-Медика ООО, Россия Перметринова мазь 4% (Permethrin), ТОВ "ЛМП", Латвия</p>
<p>2 Антибиотики разных групп для местного применения</p> <p>Фузидерм (Fusidic acid), "Pharma International", Иордания гель Изотрексин (Erythromycin+Isotreti), «Стифел Лабораториз (Ирландия) Лтд», Ирландия Дерива С Гель (Comb drug) «Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД», Индия Дуак (Comb drug) «Стифел Лабораториз Лтд», Ирландия Зинерит (Comb drug) "YamanouchiEuropeB", Нидерланды</p>
<p>3 Ретиноиды для лечения</p> <p>Роаккутан (Isotretinoin) "RP Scherer GmbH & Co.KG" Германия Швейцария Акнетин (Isotretinoin) «СМБ Технолоджи СА», Бельгия</p>
<p>4 Противомикробные противопаразитарные препараты</p> <p>Трихопол (Metronidazolium) "Polpharma" Pharmaceutical Works S.A., Польша Орнизол (Ornidazolium), «Корпорация Артериум», Украина Тиберал (Ornidazole) "F.Hoffmann-La Roche Ltd" Швейцария</p>

<p>5 Средства со смягчающим и защитным действием Салициловая мазь (Salicylic acid) ЗАТ Фармацевтическая фабрика «Виола», Украина Колломак (comb drugs) "Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co KG" та "October Pharma S.A.E Германия/Египет Карбодерм-Дарница (Mono) ЗАТ "Фармацевтическая фирма "Дарница" Украина</p>
<p>6 Кортикостероиды для местного применения Лоринден С (Comb Drugs) «ЕЛЬФА», Польша Кутивейт (Fluticasone) «Glaxo Wellcom Operations», Англия Триакутан (Comb drug) «Корпорация Артериум», Украина</p>
<p>Парафармацевтические средства</p>
<p>1. Профессиональные парафармацевтические средства и другие для лечения демодекоза Demodex Cream «NU Technology» (США) Линия Natura Bisse «Natura BisseBarcelona» (Испания) "Новая Эра" с салициловой кислотой «Анна Лотан» (Израиль) линия Alpha-complex multi-fruit system cleanser «Holy Land» (Израиль) линия "Solar Energy" жидкое мыло «Lipacid Face Soap» «GIGI Cosmetic Labs» (Израиль) линия «AcnoDerm» «Dr. Spiller» (Германия) «Депур-Серум» Для проблемной кожи "ЕГО – individual cosmetic" (Италия) линия Антиугревая «Premium» (Россия) линия Salises, Azelac «Sesderma Laboratorios» (Испания) линия Obagi Clenziderm M.D «Obagi Medical» (Япония) линия "Medical Coreme" «Coreme Clinical Care» (Франция) "Эльфа" Аспнацид ЗАО «Эльфа» (Украина) Комплекс Roc Purif-AC «RoC Laboratorios» (Франция) Комплекс Normaderm «Vichy Laboratoire» (Франция) Комплекс Effacalar Laboratoire Dermatologique «La Roche-Posa» (Франция) Стоп Демодекс «Голден-Фарм» (Украина)</p>

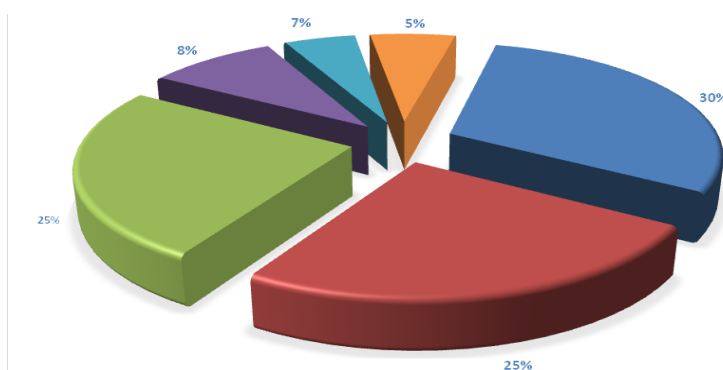


Рис. 1. Диаграмма распределения лекарственных средств по форме выпуска

Сегмент косметических средств представлен такими формами, как кремы – (23%), гели – (42%), лосьоны – (17%), эмульсии – (12%), суспензии – (11%), растворы – (5%) (рис.2). Как видно на рис.2. в парафармацевтических средствах также преобладают мягкие лекарственные формы, а именно гели.

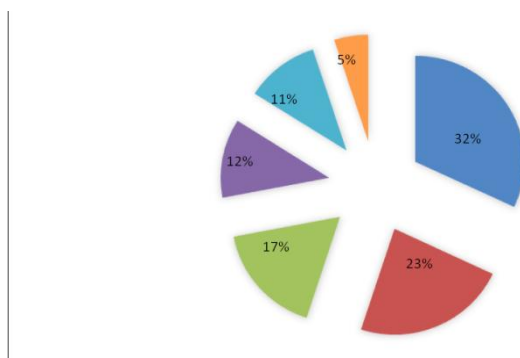


Рис. 2. Диаграмма распределения парафармацевтических средств по формам выпуска



Следующим шагом исследований был анализ ассортиментного ряда по международным непатентованным названиям. Среди представленных лекарственных средств установлена следующая зависимость: комбинированные препараты – 32%; бензилбензоат – 3%; метронидазол 12,5%; орнидазол – 6,2%; деготь – 3%; бензоил пероксид – 6%; сера – 6%; азелаиновая кислота – 9,3%; перметрин – 3%; салициловая кислота – 6%; изотретиноин – 6%; цинк гиалуронат – 3%; фузидовая кислота – 3%. Сегодня мы видим широкий выбор средств на основе антисептиков (азелаиновая кислота, бензоил пероксид, сера, деготь), антибиотиков, для лечения протозойных инфекций (метронидазол, орнидазол) и другие местные и системные препараты.[12]

Кроме того, необходимо отметить, ассортиментный ряд средств для лечения демодекоза, представленный препаратами, которые отпускаются населению как без рецептов, так и по рецептам врачей. Среди них преобладают лекарственные средства, отпускаемые без рецепта 57,6%. Рецептурные препараты составили – 42,4%.

Таким образом, общая тенденция развития ассортиментного ряда средств для лечения демодекоза представлена зарубежными лекарственными препаратами, наглядно отражает многообразие лекарственных форм. Косметические средства, также в большинстве представлены зарубежными фирмами (Франции, Испании, Израиля, Германии, России и т.д.). Основу ассортимента составляют безрецептурные лекарственные средства. Лечебные косметические средства отпускаются в основном из аптеки по рецептам. В ходе исследования была проанализирована фирменная структура иностранных и отечественных компаний, имеющих место на украинском фармацевтическом рынке (табл. 2).

Таблица 2

Фирменная структура иностранных и отечественных компаний на Украинском рынке

№ п/п	Фирма-производитель	Страна	Препарат	Форма выпуска
1	2	3	4	5
Отечественные монопрепараты				
1	ЗАТ "Лекарства Кировоградщини"	Украина	Серная мазь простая	Мазь
2	ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»	Украина	Бензилбензоат-Дарница	мазь
3	ВАТ "Фитофарм"	Украина	Азогель	Гель
4	ВАТ "Киевмедпрепарат"	Украина	Акнестоп	Крем
5	Корпорация Артериум	Украина	Орнизол	Таблетки
6	ТОВ ДКП «Фармацевтическая фабрика»	Украина	Салициловая кислота	р-н спиртовой
7	ЗАТ «Фармацевтическая фабрика Виола»	Украина	Салициловая мазь	Мазь
8	ЗАТ "Фармацевтическая фирма "Дарница"	Украина	Карбодерм-Дарница	Крем
9	ТОВ "ЛМП", Латвия	Украина	Перметринова мазь	Мазь
Отечественные комбинированные препараты				
10	ВАТ "Киевмедпрепарат"	Украина	Триакутан	Крем
Импортные монопрепараты				
1	"Elegant India"	Индия	Оксигель	Гель
2	Пермфармация ГП	Россия	Серно-дегтярная мазь	Мазь
3	"Pharmascience Inc."	Канада	Угресол	лосьон
4	«Bayer Intendis»	Германия	Скинорен	Гель
5	«Unique Pharmaceutical Laborato»	Индия	Метрогил гель	гель
6	"Ядран" Галенская Лаборатория	Харватия	Розамет	крем
7	ООО «Гликодем»	Россия	Гликодем	крем

8	"Pharma International"	Иордания	Фузидерм	Крем, мазь
9	"RP Scherer GmbH & Co.KG"	Германия, Швейцария	Роаккутан	капсулы
10	«СМБ Технолоджи С.А»	Бельгия	Акнетин	Капсулы
11	"Polpharma" Pharmaceutical Works S.A.	Польша	Трихопол	Таблетки
12	"F.Hoffmann-La Roche Ltd"	Швейцария	Тиберал	Таблетки
13	«GlaxoWellcome Operations»	(Великобритания)	Кутивейт	мазь
Иностранные комбинированные лекарственные препараты				
1	«Стифел Лабораториз Лтд.»	Ирландия	Дуак	гель
2	«Стифел Лабораториз Лтд»	Ирландия	Изотрексин	гель
3	«Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД»	Индия	Деривас-гель	гель
4	«Ельфа»	Польша	Лоринден С	мазь
5	"Forest Tosara Limited"	Ирландия	Судокрем	крем
6	"Laboratories Pharmygiene – SCAT"	Франция	Спрегаль	Аэрозоль
7	«Pharmazeutische fabrik Montavit GmbH»	Австрия	Ацербин	мазь
8	«Gedeon Richter»	Венгрия	Куриозин гель	гель
9	"YamanouchiEuropeB.V."	Нидерланды	Зинерит	порошок

На сегодняшний день большая часть данного сегмента представлена зарубежными фирмами-производителями (рис.3).

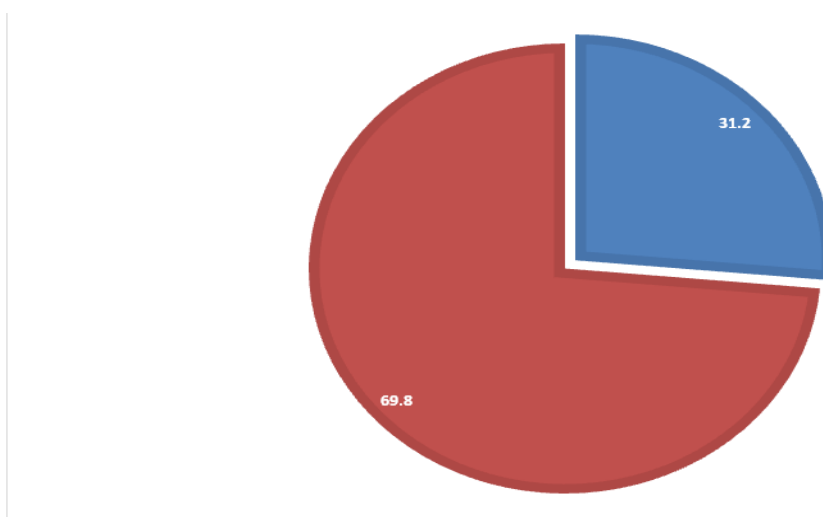


Рис. 3. Диаграмма распределения производителей на рынке лекарственных средств для лечения демодекоза

Выводы:

1. Изучен ассортиментный рынок Украины лекарственных и парафармацевтических средств для терапии демодекоза и разбит по группам применения.
2. Установлено, что монопрепараты насчитывают 22 позиции (68%), комбинированные лекарственные средства 10 позиций (32%) поставщиков.
3. Проанализирована структура препаратов для лечения демодекоза, представленных на украинском фармацевтическом рынке.
4. Выявлено, что основная их часть принадлежит зарубежным производителям (69,8%), доля украинских производителей скромнее (31,2%).



Литература

1. Caputo R. Itraconazole in adult atopic dermatitis / R. Caputo, M. Barbareschi, S. Vergardi // *Giornale Ital. Dermatol. Venereol.* – 2004. – Vol. 139. – P. 1-4.
2. Demodex folliculorum and Rosacea : Experimentele und immunologische Studien / [E. Grossmans, T. Dangler, T. T. Kien, M. Kremer] // *Z. Hautkr.* – 1980. – Vol. 55, № 18. – P. 1211-1218.
3. Forton F. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a casecontrol study using standardized skin surface biopsy / F. Forton, B. Seyes // *Br. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 128 (6). – P. 650-658.
4. Knicer W. T. Decided the future for the practice of allergy and immunology / W. T. Knicer // *Ann. Allergy.* – 1985. – Vol. 55 (2). – P. 106 – 113.
5. Акбулатова Л. Х. Патогенная роль клеща Demodex и клинические формы демодекоза у человека / Л. Х. Акбулатова // *Вестник дерматол. и венерол.* – 1966. – № 12. – С. 57-61.
6. Бакшт Б. П. Фолликулярный демодекс у больных розацеа / Б. П. Бакшт // *Вестн. дерматол.* – 1966. – № 8. – С. 15-21
7. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Одесса : Астро-Принт, 1999. – 604 с.
8. Зацепина Н. Д. Поражения глаз при демодекозе : Методические рекомендации / Н. Д. Зацепина, Ю. Ф. Майчук, Г. Я. Семенова. – М., 1983. – С. 3-17.
9. Коган Б. Г. Демодекоз: раціональна класифікація клінічних форм захворювання. Вплив імунних та гормональних зрушень на перебіг дерматозу / Б. Г. Коган // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* – 2002. – 1 (14). – С. 62-63.
10. Основные проблемы эктопаразитарной инфекции / [Б. А. Пономарев, В. И. Кулагин, Г. Д. Селицкий, Д. К. Новик] // *Вестн. дерматол.* – 2000. – № 1 (39) – С. 40.
11. Спрегаль в терапии больных розовыми угрями и демодекозом / [А. А. Кубанова, Ю. К. Скрипник, С. М. Федоров, Г. Г. Тимошин] // *Мат-лы науч.-практ. конф. «Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи».* – М., 1997. – С. 49-50.
12. Шапошников О. К. Сосудистые поражения кожи / О. К. Шапошников, Н. В. Деменкова. – Л. : Медицина, 1974. – 217 с.

MARKET RESEARCH PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF DEMODICOSIS

D.M. ROMANINA

Zaporozhye State Medical University

e-mail: Dom.doctor@bigmir.net

A systematic analysis of the pharmaceutical market in medicines and cosmetics for the treatment of demodicosis was investigated. Found that the range of drugs represented by almost all pharmaceutical forms: solutions, lotions, tablets, ointments, gels, emulsions and cosmetics: creams, lotions, gels, emulsions, suspensions. However, the amount of these drugs on the international and Ukrainian market is limited. This study was the basis for the beginning of the development of a new drug for the treatment of human's demodicosis.

Keywords: research, market, drugs, treatments, demodicosis.

УДК 615.12:331.103.3

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИНСТИТУТА «УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ» КАК ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ЭЛЕМЕНТА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

В.М. ТОЛОЧКО
Т.А. АРТЮХ

*Институт повышения
квалификации специалистов
фармации Национального
фармацевтического
университета Украины, Харьков*

e-mail: uef-ipksf.at.ua

В статье изложены результаты ретроспективного анализа законодательно-правовых документов для установления взаимосвязи между функциями специалистов, выполняющих обязанности уполномоченного лица по обеспечению качества лекарственных средств, в современных условиях и обязанностями специалистов, обеспечивающих функционирование системы качества лекарственных средств в СССР, а также результаты исследований деятельности специалистов, выполняющих обязанности уполномоченного лица фармацевтических учреждений по розничной реализации ЛС.

Ключевые слова: уполномоченное лицо, система обеспечения качества лекарственных средств

Внедрение надлежащих практик по производству, импорту, дистрибуции и реализации гарантирует качество лекарственных средств (ЛС) на всех этапах – от их производства до применения. Поэтому для повышения эффективности функционирования системы обеспечения качества (СОК) ЛС и гармонизации на территории Украины стандартов СНГ и ЕС в сфере лицензирования, стандартизации, регистрации и контроля качества лекарственных и вспомогательных веществ был в 2001 г. введен институт «уполномоченных лиц». С этого момента прошло 12 лет, но ряд возникших у специалистов фармации вопросов так и не нашли своего решения.

Поэтому **целью** наших исследований стало изучение современного состояния функционирования института «уполномоченных лиц» в Украине и системы обеспечения качества ЛС фармацевтических учреждений (ФУ) по розничной реализации ЛС.

Материалы и методы. Методологической основой исследований стали требования законодательных и нормативных актов, регулирующие государственную систему контроля качества ЛС Украины, стран Европы и мира; научные обзоры, монографическая и справочная литература по соответствующим направлениям; достижения отечественных и зарубежных ученых и практиков, которые работали над проблемами обеспечения качества ЛС и организации фармацевтического дела, организации труда специалистов фармации; теоретические и практические аспекты исследования эффективности труда специалистов фармации, методов повышения эффективности их профессиональной деятельности; должностные инструкции специалистов ФУ и фармацевтических сетей; ресурсы Internet, результаты личных наблюдений.

Результаты их обсуждения. Обеспечение населения качественными ЛС предусмотрено действующей «Программой борьбы с производством и распространением фальсифицированных лекарственных средств на 2003-2008 годы», утвержденной Постановлением Кабинета Министров Украины от 17.07.2003 г. № 1075 с изменениями и дополнениями по текущий период [14]. Поэтому каждое ФУ обязано поддерживать баланс между организационной структурой и полномочиями по осуществлению мероприятий и процессов для поддержания надлежащего уровня и непрерывного совершенствования качества ЛС. В основе решения этой проблемы лежит наличие в ФУ квалифицированных кадров, ответственных за функционирование СОК ЛС, т. е. специалистов, исполняющих обязанности уполномоченного лица (СУЛ).

Профессиональный статус СУЛ в Украине определен приказом Минздрава от 30.10.2001г. № 436 «Об утверждении Инструкции о порядке контроля качества лекарственных средств для оптовой и розничной торговли» [11], которая разработана в соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах» [7] и Указом Президента Украины от 11 июня 1998 № 615/98 «Об утверждении Стратегии интеграции Украины в Европейский Союз» [19]. В соответствии с этим приказом руководители ФУ обязаны назначить СУЛ из состава руководства и возложить на него обязанность – осуществление входного контроля качества ЛС и изделий медицинского назначения для оптовой и розничной торговли, что является неотъемлемой частью процессов СОК ЛС, поскольку деятельность ФУ рассматривается как ряд производственных процессов, имеющих свой вход, исполнителя, ресурсы, управление и выход (результат).



Таким образом, все процессы по обеспечению качества ЛС в ФУ нами разделены на три группы, направленные на:

- организацию надлежащего качества основных процессов «жизненного цикла» ЛС: надзор за комплектацией заказов, надзор за осуществлением закупок ЛС, проведение входного контроля качества ЛС, проверка наличия в ФУ и изолирование незарегистрированных, некачественных и фальсифицированных серий ЛС в карантин до окончательного решения, обеспечение контроля качества ЛС в процессе реализации, обеспечения и проверка условий хранения ЛС;

- поддержание эффективного функционирования процессов «жизненного цикла» ЛС: создание системы управления документацией СУЛ и протоколами качества, управление работой подчиненного фармацевтического персонала, обеспечение поддержания санитарно – гигиенических условий в ФУ, поддержание системы управления метрологическим обеспечением, поддержание системы управления производственной средой и инфраструктурой;

- обеспечение функционирования процессов управления ФУ: самоменеджмент и самоконтроль за исполнением действий, повышение квалификации, консультации руководства. При этом особую роль играет самоконтроль, выраженный в выявлении и своевременном устранении недостатков в работе СОК, а также в разработке рекомендаций, направленных на совершенствование деятельности ФУ и повышение профессионального уровня специалистов.

Ответственность за осуществление комплекса таких мероприятий по обеспечению эффективного функционирования СОК ЛС возложена на СУЛ.

В соответствии с этим, в результате непосредственных наблюдений нами выделено более двадцати различных элементов работ СУЛ, которые были исследованы. А именно:

1. Проведение обследования ФУ с целью оценки состояния санитарного режима и фармацевтического порядка.

2. Контроль условий транспортировки ЛС от поставщика.

3. Подготовка ЛС и сопроводительных документов к проверке.

4. Контроль наличия сопроводительных документов.

5. Прием товара по количеству.

6. Проведение визуального контроля ЛС.

7. Оформление результатов входного контроля качества полученных ЛС.

8. Ведение реестров ЛС.

9. Изоляция незарегистрированных, некачественных и фальсифицированных серий ЛС в карантин.

10. Отбор образцов ЛС, что вызывают у СУЛ сомнение в качестве.

11. Обеспечение условий направления таких образцов ЛС в уполномоченный орган по контролю качества ЛС для проведения анализа.

12. Уничтожение или утилизация незарегистрированных, некачественных и фальсифицированных серий ЛС.

13. Контроль за проверкой сроков годности ЛС.

14. Обеспечение и ревизия условий хранения ЛС.

15. Получение информации (предписаний) уполномоченного органа по контролю качества ЛС.

16. Контроль наличия в ФУ ЛС, внесенных в предписания уполномоченного органа по контролю качества ЛС.

17. Предоставление уведомлений и документов уполномоченному органу по контролю качества ЛС.

18. Подготовка отчетной документации.

19. Создание архива документации.

20. Обсуждение производственных вопросов.

21. Предоставление информации подчиненным.

22. Информирование коллег.

23. Контроль работы персонала.

24. Участие в производственных совещаниях, собраниях.

В соответствии с требованиями ЕС исполнять эти обязанности может специалист после сдачи аттестационных экзаменов по следующим дисциплинам: неорганическая химия, органическая химия, аналитическая химия, фармацевтическая химия (в частности фармацевтический анализ), медицинская химия, фармакогнозия биологически активных соединений, микробиология, фармакология, фармацевтическая технология, физиология, токсикология. Дополнительным обязательным условием в ЕС является сдача специалистом аттестационных экзаменов после полученного опыта работы от 1,5 до 5 лет [20].

В Украине, согласно действующих лицензионных условий, «уполномоченное лицо – специалист с полным высшим фармацевтическим образованием и стажем работы по специальности не менее 2-х лет, на которого субъектом хозяйствования возложены обязанности по функционированию СОК ЛС при их оптовой и розничной торговле и оформлении результатов входного контроля качества ЛС. Исполнение обязанностей СУЛ, ответственного за функционирование СОК ЛС в ФУ, расположенном в сельской местности, может возлагаться на лицо с фармацевтическим образованием и образовательно-квалификационным уровнем специалиста – младший специалист, бакалавр, а также без стажа работы по специальности» [12].

Объективность контроля качества ЛС должна быть обеспечена независимостью СУЛ. В странах ЕС эта должность действительно независима и не назначается руководителем предприятия, который только предлагает кандидатуры на эту должность. Учитывая профессиональные качества и уровень квалификации, государственный компетентный уполномоченный орган лицензирования, который действует в рамках европейского законодательства, утверждает претендента. Согласно нормам европейского законодательства лицензия на производство ЛС предоставляется вместе с полными данными о СУЛ, а при смене кандидата на эту должность, предприятие должно внести соответствующие изменения и в лицензию на производство. Однако подчеркнем, что должность СУЛ предполагает личную ответственность за выполнение всех официальных требований в ФУ путем разработки и применения стандартных операционных процедур с учетом специфики деятельности различных ФУ.

В результате анализа соответствующей законодательно-правовой базы Украины установлено, что в перечне должностей фармацевтических работников, который охватывает девять должностей специалистов (провизоров) (заведующий аптекой, заместитель заведующего, заведующий аптечным пунктом, провизор, провизор-аналитик, провизор-интерн, клинический провизор, провизор-косметолог и старший провизор), две должности младших специалистов (фармацевт и лаборант), должность СУЛ не предусмотрена [9]. Это приводит к формированию неопределенности статуса специалиста, занимающего эту должность, в штатном расписании ФУ и возникновению многих проблемных вопросов, касающихся оплаты труда, определения стажа работы, а в будущем – начисления пенсии. Единственным документом, который касается этих вопросов, является перечень квалификационных характеристик специалистов фармации.

Ретроспективный анализ законодательно-правовой базы по вопросам обеспечения качества ЛС показал, что в течение почти тридцати лет постоянно присутствует в перечнях должностей фармацевтических работников должность провизора-аналитика [10]. Кроме этого установлено, что в 80-е годы задачи и функции каждого учреждения здравоохранения определялись отдельным Положением, например, об аптеке, т.д [2]. Согласно которого определялись задачи и обязанности специалистов в каждой из определенных должностей (заведующего, заместителя заведующего, провизора-аналитика, провизора-технолога, фармацевта и др.) [3]. Соответствующими условиями выполнения указанных функций были соблюдение санитарного режима и фармацевтического порядка и обеспечение высокого качества и культуры лекарственного обслуживания населения. Отметим, что из девятнадцати функций, которые были распределены между существующими должностями, одиннадцать закреплялись за провизором-аналитиком [4]. В соответствии с Положением о провизоре-аналитике, утвержденном Приказом Минздрава СССР № 1255 от 30.12.76 г. [16], к функциям провизора-аналитика относятся: проведение полного химического анализа изготовленных лекарств, концентратов, полуфабрикатов, неустойчивых препаратов, воды дистиллированной; проведение выборочного качественного контроля препаратов, вызывающих сомнение; проведение проверки препаратов для инъекций на отсутствие в них механических загрязнений; осуществление руководства средним фармацевтическим персоналом; владение всеми химическими и физико-химическими методами анализа; в случае необходимости – предоставление консультаций по вопросам хранения, технологии изготовления и контроля лекарств, санитарного режима; осуществление контроля за соблюдением технологии изготовления и условий хранения ЛС, сроков хранения концентратов и полуфабрикатов; предоставление информации руководителю о всех случаях ошибок; осуществление первой доврачебной помощи; проведение проверки аптеки по всем вопросам, касающимся качества ЛС, состояния контроля и хранения; ведение учета и отчетности по установленным формам.

В квалификационной характеристике провизора-аналитика прописаны его основные обязанности, среди которых: осуществление качественного и количественного анализа ЛС с учетом требований нормативно-технической документации; распределение работы между фармацевтиками, прием расфасованной продукции; контроль оформления штангласов с запасами медикаментов; отпуск лекарств и контроль правильности оформления прописей для индивидуального производства лекарств, контроль качества экстенпоральных лекарств, ведение текущей и отчетной документации, проведение целевого фармацевтического обследования аптек с це-



лью оценки состояния контроля качества ЛС при их изготовлении, транспортировке, хранении и отпуске, управление работой среднего фармацевтического персонала.

Сравнение современных обязанностей СУЛ по обеспечению качества ЛС в ФУ по розничной реализации ЛС с обязанностями специалистов фармации в ретроспективе свидетельствует о наибольшем сходстве обязанностей с заместителем заведующего ФУ, а не с заведующим ФУ, заведующим отделом ФУ, провизором или провизором-аналитиком (таблица). Отметим, что в обязанности провизора-аналитика входило только две из исследуемых функций СУЛ, а именно: контроль за сроками хранения и контроль за соблюдением правил хранения, учета и отпуска лекарств.

Таблица

Ретроспективный анализ выполнения отдельных функций по обеспечению качества ЛС специалистами фармации

Функции специалистов	Приказ МЗ СССР от 30.12.1976 г. № 1255				
	Заведующий-провизор	Заместитель заведующего - провизор	Заведующий отделом - провизор	Провизор	Провизор - аналитик
Получение и прием ЛС и ИМН, размещение по местам хранения	-	+	+	-	-
Организация надлежащих условий хранения ЛС и ИМН	+	+	+	-	-
Контроль за соблюдением правил хранения, учета и отпуска ЛС и ИМН	-	+	-	+	+
Соблюдение санитарного режима и фарм. порядка	+	+	+	-	-
Контроль за сроками хранения ЛС и ИМН	-	-	-	+	+

Примечание:

«+» – наличие функции обеспечения качества ЛС среди обязанностей специалистов фармации;
«-» – отсутствие функции по обеспечению качества ЛС среди обязанностей специалистов фармации.

Сегодня, в соответствии с действующими нормами законодательно-правовой базы Украины, контроль качества ЛС в ФУ осуществляют провизор-аналитик и СУЛ [1]. Однако должность провизора-аналитика (подлежит аттестации по специальности «аналитический контрольная фармация») предусмотрено только в тех ФУ, которые осуществляют экстенпоральное изготовление ЛС [6].

Итак, теоретико-прикладная неопределенность функций СУЛ в СОК ЛС обуславливает потребность в проведении комплексных исследований профессиональной деятельности специалистов фармации с целью поиска и внедрения таких форм и методов организации труда, какие способствовали бы наиболее эффективному использованию материальных и трудовых ресурсов.

Выводы:

1. В результате ретроспективного анализа законодательно-правовых документов доказана связь между функциями СУЛ в современных условиях и обязанностями специалистов, обеспечивающих функционирование системы качества ЛС в разные периоды времени функционирования СОК.

2. На современном этапе развития фармацевтической отрасли выявлено, что функционирование элементов СОК ЛС, касающиеся деятельности ФУ по розничной реализации ЛС, характеризуется организационной неопределенностью законодательно-нормативной базы. В частности установлено отсутствие должности СУЛ в перечне должностей фармацевтических работников, представленном в соответствующей законодательной базе, систем оплаты труда, определения штатной численности. Этот факт обуславливает необходимость разработки теоретико-прикладных подходов и рекомендаций по вопросам определения содержания деятельности СУЛ, анализа элементов обеспечения качества ЛС в деятельности кадрового состава ФУ, определения штатной численности и использования специалистов на этих должностях, организации и оснащения их рабочих мест и создания благоприятных условий труда.



3. В результате исследования литературных источников установлено, что в условиях постоянного роста требований к качеству фармацевтической помощи населению первоочередным вопросом является совершенствование деятельности по управлению персоналом использованию современных технологий и методов повышения производительности труда специалистов фармации – самоменеджмента.

4. Результаты обобщения литературных источников стали основой для формирования научных подходов к выполнению собственных экспериментальных исследований в направлении оптимизации работы СУЛ.

Литература

1. Артюх Т. О. До питання впровадження посади уповноваженої особи підприємств з оптової та роздрібною реалізацією лікарських засобів / Т. О. Артюх // Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики : матеріали наук.- практ. конф. – Х. : НФаУ, 2008. – С. 193–194.
2. Бохановская Л. В. Нормативно-правовые документы, определяющие место работника в аптечных учреждениях / Л. В. Бохановская, Т. Д. Семенова // Совершенствование организационных форм лекарственного обслуживания населения: научн. тр. под. ред. чл.-кор. АМН СССР проф. Тенцовой А. И., докт. фарм. наук Панченко Е. И., докт. мед. наук, проф. Полякова Н. Г. – М., 1978. – Т. XVI. – С. 103–104.
3. Галій Л. В. Історичний аналіз нормативно-правових засад визначення та розподілу обов'язків спеціалістів фармації / Л. В. Галій, В. М. Толочко // Фармац. журн. – 2006. – № 3. – С. 31–35.
4. Галій Л. В. Організація праці спеціалістів аптек, що забезпечують контроль якості лікарських засобів / Л. В. Галій, Т. О. Артюх // Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф. «Дні науки-2006» : тез. доп. – Дніпропетровськ: Вид-во «Наука і освіта», 2006. – Т. 5. – С. 56–58.
5. Діяльність уповноважених осіб в загальнодержавній системі контролю якості лікарських засобів (на прикладі лікувально-профілактичних закладів) / В. М. Толочко, І. В. Шишкіна, Т. О. Артюх, Т. Ф. Музика // Effektivní nástroje moderních VĚD – 2009 : матеріали VII міжнар. конф., 27.01.2011 р. – Прага: Publishing House «Education and Science « s.r.o, 2011. – С. 16–20.
6. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників (зміни та доповнення № 1). Уповноважена особа аптеки, аптечної бази (складу) / М. С. Пономаренко, Н. О. Ветютнева, В. А. Загорій, Н. І. Паршина та ін. – К., 2005. – 3 с.
7. Закон України від 04.04.96 р. №123 / 96 – ВР «Про лікарські засоби» // Збірник нормативних актів при здійсненні діяльності з виробництва, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами / Упоряд. Н. І. Паршина, В. В. Абабков, О. М. Котенко; за ред. В. Г. Варченко. – К., 2001. – С. 156–165.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К. : МОРИОН, 1999. – 896 с.
9. Наказ МОЗ України від 22.06.95 р. № 114 «Про затвердження переліку закладів охорони здоров'я, переліку лікарських посад і переліку посад фармацевтичних працівників» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документу: <http://zakon.rada.gov.ua>
10. Наказ МОЗ України від 28.10.02 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» // Юридичні аспекти фармації. – 2004. – Т. 1. – С. 510–512.
11. Наказ МОЗ України від 30.10.01 р. № 436 «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі» // Юридичні аспекти фармації. – 2004. – Т. 2. – С. 153–157.
12. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1420-11>
13. Порівняльна таблиця до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами [Електронний ресурс] // Щотижневик «Аптека». – Режим доступу до документа: <http://www.apteka.ua/article/116072>
14. Постанова КМУ від 17.07.2003 р. № 1075 «Програма боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів.» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/1075-2003-p
15. Приказ МЗ СССР от 03.04.1991 № 96 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» // Юридичні аспекти фармації. – 2002. – № 5. – С. 159–161.
16. Приказ МЗ СССР от 30.12.1976 г. №1255 «Положение о провизоре-аналитике аптеки, аптечной базы (склада), контрольно-аналитической лаборатории» / П. В. Огородников, Г. В. Короткова, Г. Д. Панченко и др.: под ред. М. А. Ключева // Сборник нормативных актов по аптечной службе. – М. : Медицина, 1979. – 656 с.
17. Толочко В. М. Уповноважена особа аптеки: дослідження та удосконалення професійної діяльності / В. М. Толочко, Л. В. Галій, Т. О. Артюх // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 107 – 111.
18. Толочко В. М. Уповноважена особа: проблеми та перспективи професійної діяльності / В. М. Толочко, Л. В. Галій, Ю. П. Медведєва, Т. О. Артюх // Провізор. – 2008. – № 3. – С. 4 – 6.



19. Указ Президента України від 11.06.1998 р. N 615/98 «Про затвердження Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/929/2011>

20. Good Manufacturing Practices: Authorized Person – the role, functions and training: WHO/PHARM/96.588. [Електронний ресурс]. / Geneva : World Health Organization, 1996. – Режим доступу до документа: apps.who.int/medicinedocs/en/d/./19.html

FUNCTIONING OF "AUTHORIZED PERSONS" INSTITUTE AS A COMPULSORY ELEMENT OF MEDICINES QUALITY GUARANTEE IN UKRAINE

V. M. TOLOCHKO

T.A. ARTYUKH

*Institute of pharmacy specialists
training of National university
of Pharmacy, Ukraine*

e-mail: uef-ipksf.at.ua

The results of retrospective analysis of legislative and juridical documents for connections determination between functions of specialists, attending to duties of medicines quality guarantee authorized persons in modern conditions and duties of specialists, guaranteeing the medicines quality system functioning in the USSR, and also the results of specialists activity investigations, attending to duties of authorized person of pharmaceutical institutions with retail sale of medicines are presented in the article.

Key words: authorized person, medicines quality guarantee system.

УДК 615.212.7

МЕДИЦИНСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ, В РАМКАХ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ РОССИИ И УКРАИНЫ

В.В. ШАПОВАЛОВ¹ (мл.)
В.В. ШАПОВАЛОВ²
О.А. РЫЩЕНКО¹
В.А. ШАПОВАЛОВА¹
С.Н. НЕГРЕЦКИЙ¹

¹*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

²*Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, Украина*

e-mail: krisa83@bk.ru

В статье представлены результаты сравнительного анализа раздела «Психиатрия и наркология» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и раздела «Психиатрия. Наркология. Лекарственные средства» Государственного формуляра лекарственных средств Украины, а также их практическое использование на региональном уровне на примере регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области Украины на принципах медицинского и фармацевтического права. Выделено клинико-фармакологические группы лекарственных средств, которые используются в области психиатрии и наркологии обоих государств для оказания медико-фармацевтической помощи различным контингентам пациентов с аддитивными расстройствами здоровья, а также общие клинико-фармакологические группы, представленные в формулярных перечнях обоих государств, большая часть из которых внесена в Региональный формуляр лекарственных средств Харьковской области.

Ключевые слова: лекарственные средства, формулярная система, клинико – фармакологическая группа, аддитивные расстройства здоровья, медицинское и фармацевтическое право.

Одной из основных задач системы здравоохранения каждого государства является реализация прав пациентов на оказание своевременной, эффективной, безопасной и экономически выгодной медико-фармацевтической помощи [6, 9, 30]. Особенное значение имеет оказание соответствующей фармакотерапии пациентам с аддитивными расстройствами здоровья, которые возникли в результате злоупотребления психоактивных веществ разных классификационно – правовых групп (наркотических и одурманивающих средств, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ, прекурсоров, никотина и алкоголя) [27, 28, 31]. На сегодняшний день реализация права наркозависимых пациентов с аддитивными расстройствами здоровья на предоставление медико-фармацевтической помощи может быть обеспечена только в рамках развития формулярной системы на трех уровнях: государственном (государственный формуляр лекарственных средств), региональном (региональный формуляр лекарственных средств) и локальном (формуляр лекарственных средств учреждений здравоохранения), внедрение и использование которых должно осуществляться на основе норм медицинского и фармацевтического права [2, 14, 15].

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинико-фармакологических групп лекарственных средств (ЛС), используемых в психиатрии и наркологии для оказания медико – фармацевтической помощи пациентам с аддитивными расстройствами здоровья в рамках формулярной системы на примере Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины, а также изучить их практическое применение на региональном уровне на примере Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области на принципах медицинского и фармацевтического права [1, 4, 13, 17, 18].

Материалы и методы. В ходе проведения исследования в качестве материалов были использованы разделы: «Психиатрия. Наркология. Лекарственные средства» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации; «Психиатрия и наркология» Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины; «Психиатрия, наркология» Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области [1, 4, 13, 18]. В качестве методов исследования использовался сравнительный и табличный анализ.



Результаты и их обсуждение. Аддиктивные расстройства здоровья, возникшие в результате злоупотребления психоактивных веществ разными классификационно-правовых групп (наркотических и одурманивающих средств, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ, прекурсоров, никотина и алкоголя) сопровождаются развитием не только физической зависимости, но и рядом психических расстройств, что влияет на качество жизни отдельного гражданина и часто приводит к инвалидности (в России, Франции, Украине, США, Швеции, Бразилии, Белоруссии, Канаде, Германии, Италия, Израиль, Польша и др. странах) [8, 10, 21-26, 29]. Поэтому все клиничко – фармакологические группы ЛС, используемые для оказания медико – фармацевтической помощи таким пациентам (из представленных в формулярных перечнях) можно условно разделить на две области: психиатрия и наркология [3, 5, 7, 11, 12, 16]. Следует отметить, что в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации включены дополнительно два подраздела, не содержащие формулярные перечни ЛС: диагностика психических болезней; скорая и неотложная психиатрическая помощь [18].

В ходе проведения сравнительного анализа разделов 5 Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины был выделен ряд клиничко-фармакологических групп ЛС, представленных в формулярных перечнях обоих государств (табл. 1) [4, 18].

Таблица 1

Перечень клиничко-фармакологических групп ЛС, представленных в разделе 5 Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины для области «психиатрия»

№ п/п	Федеративное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации	Государственный формуляр лекарственных средств 5 издания Украины
1.	Антипсихотические средства (АПС; нейролептики)	Антипсихотики
2.	Анксиолитики (транквилизаторы)	Анксиолитики
3.	Снотворные средства	Снотворные средства
4.	Нормотимические средства	Нормотимики (стабилизаторы настроения)
5.	Антидепрессанты	Антидепрессанты

Из табл. 1 видно, в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины представлены 5 клиничко – фармакологических групп ЛС, а именно антипсихотические средства, анксиолитики, снотворные, нормотимические средства и антидепрессанты [18]. Однако, в ходе сравнительного анализа было выделено две клиничко-фармакологические группы, которые представлены только в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации (табл. 2).

Таблица 2

Перечень клиничко-фармакологических групп ЛС, которые представлены только в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации для области «психиатрия» раздела 5 «Психиатрия и наркология»

№ п/п	Клиничко-фармакологическая группа
1.	Психостимуляторы
2.	Нейрометаболические стимуляторы

Из табл. 2 видно, что в формулярном перечне Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации среди клиничко-фармакологических групп для оказания психиатрической медико – фармацевтической помощи пациентам с аддиктивными расстройствами здоровья добавлены ЛС из групп психостимуляторы и нейрометаболические стимуляторы. Внесение этих клиничко – фармакологических групп указывает на то, что в Российской Федерации ЛС эти группы активно используются в психиатрической практике [18]. При этом в украинском Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания также выделены несколько клиничко – фармакологических групп, которые



используют для оказания психиатрической помощи аддиктивным пациентам [4]. Следует отметить, что данные клинко-фармакологические группы не представлены в формулярном перечне раздела «Психиатрия и наркология» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации (табл. 3).

Таблица 3

Перечень клинко-фармакологических групп ЛС, которые представлены только в Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины для области «психиатрия» раздела 5 «Психиатрия. Наркология. Лекарственные средства»

№ п/п	Клинко-фармакологическая группа
1.	Лекарственные средства для лечения деменции
2.	Противопаркинсонические средства
3.	Противоэпилептические средства
4.	Другие средства

Исходя из данных, представленных в табл. 3 следует, что для оказания медико-фармацевтической помощи пациентам с аддиктивными расстройствами здоровья в Украине дополнительно используют ЛС четырех клинко-фармакологических групп: ЛС для лечения деменции; противопаркинсонические; противоэпилептические; другие средства. Особый интерес вызывает ЛС, которые в Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины отнесены в группу «другие средства» [4, 19]. В эту группу вошли клинко-фармакологические группы ЛС, представленные в табл. 4.

Таблица 4

Перечень международных непатентованных названий ЛС для области «психиатрия», которые входят в подраздел «другие средства»

№ п/п	АТС-код	Клинко-фармакологическая группа	Международное непатентованное название ЛС
1.	V03AB15	Антидоты	Налоксон
2.	N07BB04	Средства для лечения алкогольной зависимости	Налтрексон
3.	A04AA01	Противорвотные средства и препараты, которые устраняют тошноту. Антагонисты 5HT ₃ -рецепторов серотонина	Ондансетрон
4.	N07BB01	Средства для лечения алкогольной зависимости	Дисульфирам

По результатам исследования видно, что для оказания психиатрической помощи аддиктивным пациентам наряду с другими клинко – фармакологическими группами используются средства для лечения алкогольной зависимости (международное непатентованное название: налтрексон и дисульфирам), антидоты (международное непатентованное название: налоксон), противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту (международное непатентованное название: ондансетрон) [4].

В подразделе «наркология» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины представлен ряд клинко-фармакологических групп ЛС, перечень которых приведен в табл. 5.

Таблица 5

Перечень клинко-фармакологических групп ЛС, представленных в области «наркология» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины

№ п/п	Федеративное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации	Государственный формуляр лекарственных средств 5 издания Украины
1.	Антипсихотические средства	Антипсихотические средства
2.	Анксиолитики	Анксиолики
3.	Снотворные средства	Снотворные средства
4.	Антидепрессанты	Антидепрессанты
5.	Ноотропные средства	Ноотропные средства



Как видно из табл. 5, в области «наркология» формулярных перечней обоих государств представлены ЛС 5 клинико-фармакологических групп: антипсихотические средства, анксиолитики, снотворные средства, антидепрессанты, а также ноотропные средства [4, 18]. Однако, в ходе проведения сравнительного анализа был выделен перечень клинико-фармакологических групп ЛС, которые представлены только в Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины в области «наркология» (табл. 6).

Таблица 6

Перечень клинико-фармакологических групп ЛС, представленных только в Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины в области «наркология» раздела 5 «Психиатрия. Наркология. Лекарственные средства»

№ п/п	Клинико-фармакологическая группа
1.	Психолептические средства
2.	Средства для общей анестезии
3.	Средства, которые используются при аддиктивных расстройствах здоровья
3.1.	При отказе от курения
3.2.	При алкогольной зависимости
3.3.	При опиоидной зависимости
3.4.	Лекарственные средства для заместительной поддерживающей терапии
4.	Психоаналептики
5.	Психостимуляторы
6.	Противоэпилептические средства
7.	Антипаркинсонические средства
8.	Антидоты
9.	Энтеросорбенты
10.	Нестероидные противовоспалительные средства
11.	Анальгетики
11.1.	Опиоидные анальгетики
11.2.	Неопиоидные анальгетики
12.	Витамины
13.	Другие средства, которые используются в наркологии

Из табл. 6 видно, что в Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины клинико-фармакологические группы ЛС, которые используются в наркологической практике, представлены более подробно, чем в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации. Государственный формуляр лекарственных средств 5 издания Украины содержит формулярные перечни 13 клинико-фармакологических групп, в частности: психолептические средства; средства для общей анестезии; психоаналептики; психостимуляторы; противоэпилептические; антипаркинсонические средства и другие средства, применяемые в наркологии. Следующей особенностью раздела «Психиатрия. Наркология. Лекарственные средства» Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины является включение клинико-фармакологических групп ЛС, которые используются при аддиктивных расстройствах здоровья, а именно: при отказе от курения; при алкогольной и опиоидной зависимости; а также ЛС, которые применяются для заместительной и поддерживающей терапии. Кроме этого, для области «наркология» приведен перечень ЛС, действие которых направлено на устранение сопутствующих симптомокомплексов, возникающих при аддиктивных расстройствах здоровья. Среди таких клинико-фармакологических групп следует отметить антидоты, энтеросорбенты, анальгетики (опиоидные и неопиоидные), нестероидные противовоспалительные средства, витамины [4, 18]. К группе ЛС, представленной для области «наркология» Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины под названием «Другие средства, которые используются в наркологии» относятся ЛС с такими международными непатентованными названиями: адеметинин, амброксол, аммиак, амиодарон, а также ряд комбинированных ЛС [4]. Клинико-фармакологические группы ЛС, приведенные для области «наркология» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и отсутствующие в Государственном формуляре лекарственных средств 5 издания Украины, включены в табл. 7 [18].



Таблица 7

**Клинико-фармакологические группы ЛС представленные только в Федеративного
руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)
Российской Федерации в области «наркология» раздела 5
«Психиатрия и наркология»**

№ п/п	Клинико-фармакологическая группа
1.	Ингибиторы МАО
2.	Специфические ЛС
3.	Психотропные средства
4.	Нормотимические средства

Среди клинико-фармакологических групп ЛС области «наркология», которые представлены только в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации следует выделить «Специфические ЛС». Данная клинико-фармакологическая группа содержит перечень ЛС со следующими международными названиями: дисульфiram, лидевин, цианамид, налоксон, налтрексон, налтрексон+тримацинолон, метадоксин, никотин, цитизин, варениклин [18, 20].

Одним из инструментов повышения качества жизни и предупреждения инвалидности среди населения является реализация и практическое применение формулярной системы на региональном уровне, именно в плоскости своевременного обеспечения ЛС различных контингентов пациентов и аддиктивных пациентов в частности. Практическое внедрение формулярной системы обеспечивается применением формулярных перечней ЛС на региональном и локальном уровнях в учреждениях здравоохранения. Одним из примеров внедрения на принципах медицинского и фармацевтического права формулярной системы на региональном уровне является создание Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области для оказания медико-фармацевтической помощи различным контингентам пациентов Харьковской области Украины, утвержденного Департаментом здравоохранения Харьковской областной государственной администрации [14]. В ходе анализа формулярного перечня ЛС Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области установлено, что данный региональный формуляр также содержит раздел «Психиатрия, наркология». При изучении содержания данного раздела стало известно, что его также можно условно разделить на две области: психиатрия и наркология.

В Региональном формуляре лекарственных средств Харьковской области для области «психиатрия» включены клинико-фармакологические группы ЛС, представленные в табл. 8 [14].

Таблица 8

**Клинико-фармакологические группы и Международные непатентованные
названия ЛС, представленные в области «психиатрия» раздела «Психиатрия,
наркология» Региональном формуляре лекарственных средств
Харьковской области**

№ п/п	Клинико-фармакологическая группа	Международное непатентованное название
1.	Анксиолитики	Диазепам, мебикар
2.	Антипсихотики	Галоперидол, левомепромазин
3.	Антидепрессанты	Эсциталопрам
4.	Препараты для лечения деменции	Прамирацетам
5.	Снотворные препараты	Зопиклон
6.	Противопаркинсонические средства	Тригексифенидил
7.	Противоэпилептические средства	Клоназепам
8.	Седативные препараты	Ново-Пассит

Из табл. 8 видно, что область «психиатрия» раздела «Психиатрия, наркология» Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области содержит 8 клинико-фармакологических групп ЛС. ЛС для области «наркология» раздела «Психиатрия, наркология» Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области представлены 4 клинико – фармакологическими группами: средства, которые используются при алкогольной зависимости (например, глицин); антитоты (например, натрия тиосульфат); нестероидные



противовоспалительные средства (например, декскетопропаксифен); другие средства, которые используются в наркологии (например, аммиак) [14].

Выводы. В результате проведения сравнительного анализа клинико-фармакологических групп ЛС, которые используются для оказания медико – фармацевтической помощи пациентам с аддитивными расстройствами здоровья в рамках формулярной системы на примере раздела 5 «Психиатрия и наркология» Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и раздела 5 «Психиатрия. Наркология. Лекарственные средства» Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины выделены общие клинико-фармакологические группы, представленные в формулярных перечнях обоих государств (всего по 5 клинико – фармакологических групп для области психиатрия и наркология). Также выделены отдельные клинико-фармакологические группы, которые представлены только в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации (для области «психиатрия» – 2 клинико-фармакологические группы, для области «наркология» – 4 клинико – фармакологические группы). Отмечены клинико – фармакологические группы ЛС, включенные только в Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины (для области «психиатрия» – 4 клинико – фармакологические группы, для области «наркология» – 13 клинико – фармакологических групп). Кроме того, в ходе проведения исследования изучено практическое внедрение формулярной системы на региональном уровне путем анализа содержания раздела «Психиатрия, наркология» Регионального формуляра лекарственных средств Харьковской области. В результате изучения установлено, что данный раздел представлен 8 клинико-фармакологическими группами ЛС, 5 из которых представлены в формулярных перечнях обоих государств – Государственного формуляра лекарственных средств 5 издания Украины и в Федеративном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации: анксиолитики, антипсихотики, антидепрессанты, снотворные и седативные средства.

Литература

1. Авторське право 46228, Україна. Брошура «Регіональний формуляр лікарських засобів Харківської області на засадах медичного і фармацевтичного права: методичні рекомендації (серія: медичне і фармацевтичне право)» / [І.М. Шурма, О.В. Галацан, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мол.), С.М. Негрецький, Н.Г. Малініна, Ю.В. Васіна, Л.М. Ірза, Г.М. Сіроштан, М.О. Хмелєвський, Е.В. Супрун] (Україна). – № 46483 ; заявл. 03.09.12 ; опубл. 02.11.12.
2. Васіна Ю.В. Доказова фармація: впровадження формулярної системи на регіональному рівні на засадах медичного та фармацевтичного права / Васіна Ю.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О. // Мат. ІХ Міжнар. наук. практ. конф. «Фармацевтичне і медичне право України (фармацевтичне і медичне законодавство, судова фармація, доказова фармація)» (16-17 листопада 2012 р.)» (16-17 листопада 2012, м. Харків) / За ред. О.В. Галацана, В.В. Шаповалова, В.В. Шаповалова (мл.), В.О. Шаповалової. – Х., 2012. – С. 106-107.
3. Депрессия и соматические заболевания: Образовательная программа по депрессивным расстройствам (ред. 2008 г.). / Под ред. проф. В.Н. Краснова (пер. на рус. яз.). – М., 2010. – Т. 2. – 171 с.
4. Державний формуляр лікарських засобів // Вип. п'ятий. – К., 2013. – 1790 с.
5. Иванец Н.Н. Лекции по клинической наркологии / Н.Н. Иванец. – М.: Нолидж, 2000. – 448 с.
6. Иванов В. П. Партнерство государства и общества в системе комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков // Наркология, 2013. – № 12. – С. 3 – 5.
7. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. В.А. Шаповаловой, П.В. Волошина, А.В. Стефанова, И.М. Трахтенберга, В.В. Шаповалова. – Х.: Факт, 2003. – 784 с.
8. Наркомания в Украине. Проблема сегодня и методы борьбы с ней. Интервью с начальником УБНОН МВД Украины полковником милиции Олегом Школьным // Наркология, 2013. – № 11. – С. 6 – 10.
9. Об основных принципах создания и функционирования Национальной системы комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотических средств и психотропных веществ. На вопросы журнала «Наркология» отвечает руководитель Департамента обеспечения межведомственного взаимодействия ФСКН России Ольга Мишина // Наркология, 2013. – № 11. – С. 3 – 5.
10. Организация лечения и медико-социальной реабилитации больных наркоманией, совершивших преступление небольшой тяжести и получивших отсрочку отбывания наказания : метод. реком. [Игонин А.Л., Кекелидзе З.И., Клименко Т.В., Кошкина Е.А., Макушкин Е.В., Шишков С.Н.] – М.: ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2013. – 23с.
11. Основные аспекты депрессии. Общая часть: Образовательная программа по депрессивным расстройствам / Под ред. проф. В.Н. Краснова (пер. на рус. яз.). – М., 2010. Т. 1. – 119 с.
12. Популяционные группы и профилактика суицида: Образовательная программа по депрессивным расстройствам (ред. 2008 г.). / Под ред. проф. В.Н. Краснова (пер. на рус. яз.). – М., 2010. – Т. 2. – 303 с.

13. Регіональний формуляр лікарських засобів Харківської області на засадах медичного і фармацевтичного права / [Шурма І.М., Галацан О.В., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В. (мол.), Шаповалов В.В., Рищенко О.О., Негрецький С.М., Малініна Н.Г., Васіна Ю.В., Ірза Л.М., Сіроштан Г.М., Хмелевський М.О., Супрун Е.В. – Вип. четвертий. – Х.: Фактор, 2012. – 410 с.
14. Рищенко О.О. Медичне та фармацевтичне право: формулярна система в Україні / Рищенко О.О., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В. //Сб. науч. трудов SWorld. Иваново: Маркова АД, 2013.– Вып.3. – Т. 48. – С. 7-11.
15. Рыщенко О.А. Фармацевтическое право: формулярная система Украины как основа обеспечения прав пациента на медико-фармацевтическую помощь / О.А. Рыщенко // Человек и лекарство: XX Рос. нац. конгр., 15–19 апреля 2013 г. : тезисы докл. – М., 2013. – С. 420–421.
16. Станько Э. П. Динамика наркоманий в Республике Беларусь в период 2002 – 2012гг. / Э. П. Станько // Наркология, 2013. – № 12. – С. 32 – 36.
17. Фармацевтическое и медицинское право: уч. пособ. (серия Фармацевтическое право) / В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова // [1-е изд.]. – Х.: Изд.-во «Скорпион», 2011. – 208 с.
18. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецовой // Вып. четырнадцатый. – М.: «Эхо», 2013. – 996 с.
19. Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичне визначення режиму контролю лікарських засобів, які увійшли до Державного формуляру четвертого випуску / Шаповалов В.В., Рищенко О.О., Шаповалова В.О. // Укр. вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20. – вип. 2 (71) додаток. – С. 33-35.
20. Шаповалова В.О. Особливості обігу лікарських засобів різних номенклатурно-правових груп в Російській Федерації / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, С.М. Негрецький // Фармацевтичне право в безпечному самолікуванні. Лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря. – Х.: «Скорпіон», 2010. – Гл. 4. – С. 17–20.
21. Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life [electronic resource] [Johansson R., Carlbring P., Heedman Å., Paxling B., Andersson G.] //PeerJ. – 2013 – №9. – p.98.– Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23862109>.
22. Depression, anxiety, and somatoform disorders: vague or distinct categories in primary care? [electronic resource] [Hanel G., Henningsen P., Herzog W., Sauer N., Schaefer R., Szecsenyi J., Löwe B.] // J. Psychosom. Res. – 2009 – № 67(3). – p. 189-197. – Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686874>.
23. How do prescription opioid users differ from users of heroin or other drugs in psychopathology: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions [electronic resource] [Wu L.T., Woody G.E., Yang C., Blazer D.G.] //J. Addict. Med. – 2011. – № 5(1). – p. 28 – 35. – Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532972>.
24. Prevalence of psychiatric disorders in French general practice using the patient health questionnaire: comparison with GP case-recognition and psychotropic medication prescription [electronic resource] [Norton J., de Roquefeuil G., David M., Boulenger J.P., Ritchie K., Mann A.] // Encephale. – 2009. – № 35(6). – p. 560 – 569. – Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004287>.
25. Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients [electronic resource] [Carpentier P.J., Krabbe P.F., van Gogh M.T., Knapen L.J., Buitelaar J.K., de Jong C.A.] // Am. J. Addict. – 2009 – № 18(6). – p. 470-480.– Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874168>.
26. Remedia “Zdorovye Narodu” / [Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Mikhailov V.S., Chayka L.A.]. – Kharkov: Rider, 1999. – 200 p.
27. Robinson L. Drug Abuse & Addiction [electronic resource] / Robinson L., Smith M., Saisan J. // Helpguide.org, 2013. – Access to the document: http://www.helpguide.org/mental/drug_substance_abuse_addiction_signs_effects_treatment.htm.
28. Saisan J. Substance Abuse & Mental Health [electronic resource] / Saisan J., Smith M., Segal J. // Helpguide.org., 2013. – Access to the document: http://www.helpguide.org/mental/dual_diagnosis.htm
29. Pharmaceutical law and forensic pharmacy: algorithm for definition of the status of cannabinoids narcomany (F12) [Electronic resource] / Shapovalov V. V. (Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Omelchenko V.O., Negretsky S.M. Vol.J21306, 2013. – URL: – Access to the document: <http://www.sworld.com.ua/e-journal/J21306.pdf> – J21306-019.
30. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients [electronic resource] [Maremmani I., Pani P.P., Pacini M., Perugi G.] // J. Subst. Abuse Treat. – 2007 – № 33(1). – p. 91 – 98. – Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588494>.
31. Wang Y.P. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II [electronic resource] / Y.P. Wang, C. Gorenstein // Clinics (Sao Paulo). – 2013. – № 68(9). – p. 1274 – 1287. – Access to the document: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141845>.



MEDICAL AND PHARMACEUTICAL LAW: COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL GROUPS OF DRUGS USED IN PSYCHIATRY AND ADDICTION RUSSIA AND UKRAINE WITHIN THE FORMULARY SYSTEM OF NATIONAL AND REGIONAL LEVELS

V.V. SHAPOVALOV (Jr.)¹
V.V. SHAPOVALOV²
O.A. RYSCHENKO¹
V.A. SHAPOVALOVA¹
S.N. NEGRETSKY¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

²Department of Health Kharkiv Regional State administration, Ukraine

e-mail: krisa83@bk.ru

The results of a comparative analysis of the section "Psychiatry and addiction" of the Federal guidelines on the use of drugs (formulary system) and the Russian Federation in "Psychiatry are presented in the article. Drug and alcohol abuse. Medicines", National drug formulary of Ukraine, as well as their practical use at the regional level by the example of the regional drug formulary Kharkov region of Ukraine on the principles of medical and pharmaceutical law. It is separated clinical pharmacology group of drugs that used in the field of psychiatry and addiction of both states for pharmaceutical healthcare of various contingents of patients with addictive disorders of health and general clinical pharmacology groups represented in the formulary lists of both countries, the majority of which included in the regional drug formulary of Kharkiv region.

Keywords: drugs, formulary system, clinical and pharmacological group, addictive disorders of health, medical and pharmaceutical law.

УДК 615.212.7

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ КАННАБИНОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РОССИИ И УКРАИНЕ

В.В. ШАПОВАЛОВ (мл.)¹**В.В. ШАПОВАЛОВ²****В.А. РАДИОНОВА¹****В.А. ОМЕЛЬЧЕНКО¹****В.А. ШАПОВАЛОВА¹****С.Н. НЕГРЕЦКИЙ¹**

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Украина

²Департамент здравоохранения-Харьковской областной государственной администрации,
Украина

e-mail: krisa83@bk.ru

В статье приведены судебно-фармацевтические аспекты проблемы зависимости от психоактивных веществ растительного происхождения на примере каннабиноидов. На основании обзора научной литературы установлено применение каннабиноидов в медицинской практике разных стран в качестве анальгетиков, при лечении рассеянного склероза, онкологии, болезни Альцгеймера. Показана причинная связь между употреблением каннабиноидов и развитием каннабиноидной зависимости с последующими расстройствами здоровья («каннабисный психоз», шизофрения). Проведен сравнительный анализ действующего законодательства Украины и Российской Федерации в отношении статуса каннабиноидов. Приведены данные, свидетельствующие о росте каннабиноидной наркомании в США, Германии, России, Украине, Великобритании и других странах мира.

Ключевые слова: судебная фармация, психоактивные вещества, каннабиноидная зависимость.

Проблема зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) является международной проблемой, о которой неоднократно упоминает Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун, отмечая, что во всем мире наркотики, находящиеся в криминальном обороте, угрожают людям, семьям, общинам и даже стабильности государств (Таиланд, Афганистан, Гвинея-Биссау, Гватемала, Сальвадор, Гондурас, Ирак, Судан) и подчеркивая актуальность вопросов строгого контроля за употреблением ПАВ, ограничением рекламы алкоголя, никотина, усилением борьбы с нелегальным оборотом ПАВ различных классификационно-правовых групп, а также лечением и предоставлением социальной помощи наркозависимым [47]. По данным ООН две трети населения, страдающего зависимостью от ПАВ, являются лицами наиболее работоспособного и активного возраста, а 10% от общего количества наркозависимых составляет молодежь. Среди известных видов аддиктивной зависимости от ПАВ превалирует злоупотребление наркотическими средствами растительного происхождения – каннабиноидами (конопля, каннабис, марихуана, гашиш), с которых в 62% случаев начинается наркотизация населения, причем от 10 до 60% подростков и 2-7% студентов употребляют каннабиноиды ежедневно, а в мире насчитывается от 119 млн. до 224 млн. потребителей каннабиноидов [2, 7]. Возникающая в результате нелегального оборота (производство, сбыт, приобретение, злоупотребления) ПАВ каннабиноидов аддикция называется каннабиноидной зависимостью (каннабиноидная наркомания). Ранее отмечалось, что из классификационно-правовых групп ПАВ в нелегальном обороте распространены наркотические средства (например, опий, героин, трамадол, метадон, опий, каннабиноиды), психотропные вещества (например, амфетамины) и некоторые другие группы (например, сильнодействующие и ядовитые вещества, одурманивающие средства, алкоголь, никотин) [21, 24, 25, 27].

Цель исследования: изучить судебно-фармацевтические аспекты проблемы каннабиноидной зависимости от ПАВ растительного происхождения в России и Украине.

Материалы и методы. Методологическая основа исследования базировалась на судебной фармации – составной части фармацевтического и медицинского права, которая изучает причины и условия, вызывающие и приводящие к совершению правонарушений в области оборота ПАВ различных классификационно-правовых групп с целью их профилактики и предупреждения [24]. Материалами исследования являлись современная нормативно – правовая база Российской Федерации (РФ) и Украины относительно оборота каннабиноидов; данные научной литературы, касающиеся вопросов злоупотребления ПАВ растительного происхождения (на примере каннабиноидов) в США, Израиле, Германии, Швеции, Голландии, Великобритании, Белоруссии, Колумбии, Иране, Афганистане, Южной Америке, Новой Зеландии, Марокко. При исследовании также использовались статистические данные Государственной службы



статистики Украины и Федеральной службы государственной статистики РФ. Основные методы исследования – нормативно-правовой, судебно-фармацевтический, документальный, сравнительный и графический анализ.

Результаты и их обсуждение. Ранее в судебно-фармацевтических исследованиях было показано, что каннабиноиды относятся к ПАВ растительного происхождения – каннабису (конопля, марихуана, гашиш), который представляет собой целые или разной степени измельчения любые части растения рода конопли или их смесь (за исключением зрелых семян), высушенные или невысушенные, и в зависимости от этого от светло-зеленого, зеленого до коричневого, темно-коричневого цвета [30]. Каннабис употребляется путем ингаляции при курении в чистом виде или в смеси с другими веществами (например, с табаком). Непосредственно употребляется наркозависимыми потребителями сам каннабис или препараты кустарного изготовления из каннабиса – смола каннабиса, экстракты каннабиса, настойки каннабиса. Следует подчеркнуть, что к наркотическим средствам не относятся созревшие семена, которые не сопровождаются какими-либо частями растения рода конопли или их смесью. Экстракт (настойки) каннабиса – кустарный препарат, получаемый из любых видов и сортов растения рода конопли или каннабиса путем выделения (экстракции) различными способами, содержит каннабиноиды. Это наркотическое средство имеет характерный запах; употребляют путем курения при нанесении на растительные объекты (например, на табак). Поскольку жиры, содержащиеся в молоке, при кипячении хорошо экстрагируют каннабиноиды, экстракты (настойки) каннабиса иногда получают в виде экстракта каннабиса в молоке. К экстрактам каннабиса также относятся продукты, полученные путем прожаривания каннабиса в любом растительном или животном жире, что приводит к экстракции физиологически активных компонентов. Смола каннабиса – смесь отделенной смолы, или пыльцы или отдельных измельченных частиц растения рода конопли или их смесь, которая содержит каннабиноиды. Цвет смолы каннабиса, в зависимости от условий изготовления, может быть от светло-зеленого до темно-коричневого (почти черного). По форме это могут быть таблетки, спрессованные плитки или бесформенные комочки. Основным компонентом, отвечающим за психоактивные свойства растений рода конопли, является тетрагидроканнабинол (ТГК) – 7,8,9,10-тетрагидро-6,6,9-триметил-3-пентил-6Н-дибензо[b,d]-пиран-1-ол, который был выделен в 1964 г. ТГК – жироподобное неустойчивое вещество, изомеризируется кислотами, на воздухе постепенно, а в щелочной среде быстрее окисляется в каннабинол и, возможно, в более высокомолекулярные соединения. Наиболее устойчив при хранении в 1% растворе этанола или метанола (такие растворы не меняются при 0°С в течение 6 месяцев) [30].

На основании обзора литературных источников установлены области применения каннабиноидов не только в промышленном производстве, но и в медицинской практике в качестве анальгетиков [5, 33, 42]. Так, в Германии в 2011 г. было предложено использование экстракта каннабиса при лечении рассеянного склероза [37]. По данным [1, 44] курение марихуаны улучшает состояние онкологических больных и предупреждает потерю памяти у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. В лечебных целях применение конопли разрешено в Израиле и США в онкологии и психиатрии при наличии официального разрешения [12]. Легализация марихуаны в 2 штатах США была использована для получения сверхприбылей косметическими компаниями, которые вводили этот компонент в косметические препараты [14]. По данным компании MediSwipeInc. в 2011-2012 гг. власти штата Мичиган получили более 10 млн. долл. поступлений в бюджет от пациентов, которым назначалась марихуана с медицинской целью [14]. Применение марихуаны легализовано в 18 штатах Колумбии [11]. Также постоянно появляются публикации по снижению рисков развития диабета при курении каннабиса [13, 41, 43]. Сегодня 52% американцев поддерживают легализацию марихуаны, хотя в начале 1970-х годов эта цифра составляла всего 12% [31, 40, 50].

Однако в других литературных источниках прямо указывается на причинную связь между употреблением каннабиноидов в любом виде и развитием каннабиноидной зависимости (каннабиноидной наркомании). Так, по данным W.Hall, L.Degenhardt злоупотребление каннабисом связано с дальнейшим развитием психозов и шизофрении. При этом авторы оценивают доказательства двух гипотез о причинно-следственной связи между употреблением каннабиса и развитием психоза, которые зависят от факторов интенсивного употребления каннабиса, что впоследствии приводит к психическим расстройствам в виде «каннабисного психоза». Существуют ограниченные клинические доказательства, свидетельствующие о том, что возникновение «каннабисного психоза» связано с употреблением в течение длительного времени очень высоких доз ТГК. При этом существует линейная зависимость между частотой, с которой конопля применялась в возрасте до 18 лет и развитием рисков в течение последующих 15 лет, что приводит к постановке диагноза шизофрении [38]. Установлено, что в результате

кратковременного или длительного злоупотребления каннабиноидами от умеренных до сильных доз могут наступать острые органические реакции в психике [53].

В отдельных публикациях говорится о том, что последствия от злоупотребления каннабиноидами влияют на обменные процессы, связанные с биосинтезом аминов [45, 49]. Ежедневное курение марихуаны приводит к развитию каннабиноидной зависимости и сопровождается повышенной раздражительностью и депрессией [39]. В статье K.Tunving [54] пишет о том, что употребление каннабиса может спровоцировать психические расстройства, что подтверждается 70 случаями «каннабисного психоза» в Швеции, которые наступили в результате хронического злоупотребления данным ПАВ растительного происхождения и сопровождались тревожными реакциями, ухудшением воспоминаний, дисфорическими реакциями; абстинентным синдромом. Приведены 3 группы риска: 1) подростки и молодежь, употребляющие каннабис; 2) лица, которые не могут справиться с депрессией или жизненными обстоятельствами; 3) пациенты, страдающие психическими расстройствами здоровья [54].

Учеными Белоруссии доказано, что наиболее выраженные гендерные аспекты злоупотребления ПАВ отмечаются среди потребителей каннабиноидов, а наименее – среди потребителей седативных и снотворных препаратов [17]. В отдельных публикациях показано, что особенности психической деятельности у лиц, имеющих склонность к злоупотреблению наркотических средств, обусловлена, прежде всего, наличием именно психических расстройств, а не других медицинских и социальных факторов [26]. Описан случай пивного алкоголизма и гашишной наркомании в результате сочетанного употребления пива и гашиша у подростков. Показано, что заболевание в своем развитии проходит 3 стадии: алкогольная зависимость (от пива); пробное употребление конопли; сочетанная аддиктивная зависимость от пива и каннабиноидов [9].

Таким образом, каннабиноидная зависимость может начинаться, например, по цепочке «табак – алкоголь – каннабис» и часто становится первой ступенькой к развитию различных сочетанных видов аддикции (полинаркотоксикомания: никотин + алкоголь, никотин + каннабис, никотин + алкоголь + каннабис). Многие каннабиноидные наркоманы начинали именно с курения табака [25].

Кроме того, злоупотребление каннабиноидами зачастую является мостом к переходу на более «тяжелые» ПАВ из классификационно-правовой группы «наркотические средства», доказательством чего служит признание наркозависимой с 9 летним стажем употребления наркотических средств, которая в 15 лет, следуя примеру многих ровесников, начала курить гашиш, а потом – колоться героином [4, 46]. Следует отметить, что у женщин каннабиноидная зависимость развивается постепенно. У наркоманов притупляются эмоции, ухудшается концентрация внимания, усиливаются хроническая усталость и частые головные боли. Длительное употребление каннабиса приводит к ухудшению памяти, способности понимания, обучения, визуальным нарушениям, женщина становится беспомощной и апатичной, теряет интерес ко всему. Каннабис негативно влияет на сердце вследствие повышения кровяного давления, вызывает развитие бронхита, фарингита и рака легких, а в результате систематического употребления – появляются серьезные структурные изменения мозга. Также у наркоманов женщин появляются нарушения овуляции [22].

В Международной классификации болезней 10 пересмотра каннабиноидная зависимость (каннабиноидная наркомания) находится под кодом F12 «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления каннабиноидов», сопровождается симптомами тревоги, паники, нарушением восприятия окружающей среды в виде иллюзий и галлюцинаций, параноидного бреда. Именно такие больные в состоянии наркотического опьянения могут нарушать законодательство, оказывать вред не только себе, но и окружающим, становиться опасными для общества и совершать правонарушения [36, 48]. Так, действия, связанные с нелегальным оборотом каннабиса в Украине, имеют признаки преступлений, предусмотренных статьями 306-320 Уголовного кодекса Украины [10, 20, 23, 28]. Согласно действующего законодательства Украины [15] каннабис, экстракт (настойки) каннабиса, смола каннабиса относятся к особо опасным наркотическим средствам, оборот которых запрещен (Таблица I, Список №1 Перечня наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров), а ТГК относится к особо опасным психотропным веществам, оборот которых в Украине запрещен (Таблица I, Список №2 Перечня наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров).

Интересно привести опыт России по исследуемой проблеме. На фоне значительного роста потребления синтетических ПАВ в отдельных регионах России в силу объективных причин сохраняется актуальность злоупотребления продуктами конопли [18]. В исследовании показано, что в г. Москве среднее количество дней совокутного употребления препаратов конопли за последний месяц составило 20 дней [8]. Доказано увеличение смертности в 1,8 раза от передозировки ПАВ в отдельном регионе России за 2002-2011 гг. [19]. Особенности оборота ПАВ в



контексте их рационального применения с целью противодействия злоупотреблению в России приведены в [6, 29].

В соответствии с законодательством Российской Федерации каннабис (марихуана), гашиш (анаша, смола каннабиса), масло каннабиса (гашишное масло), ТКК (все изомеры) находятся в «Списке наркотических средств, оборот которых в Российской Федерации запрещен» (список I), утвержденном Постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 г. № 681 (ред. от 16.12.2013 г.) «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» [16].

Следует отметить, что базовой основой, в соответствии с которой нормативно-правовые акты России и Украины определили статус препаратов каннабисной группы, является Единая конвенция ООН о наркотических средствах 1961 г. [3]. Сравнительный анализ статуса каннабиноидов в Украине и в РФ приведен в таблице.

Таблица

Сравнительный анализ статуса каннабиноидов в Единой Конвенции ООН о наркотических средствах 1961 г., Украине и в Российской Федерации

№ п/п	Название каннабиноидов	Статус каннабиноидов согласно действующего законодательства
Единая конвенция ООН о наркотических средствах 1961 г. [3]		
1.	Каннабис и смола каннабиса, экстракты и настойки каннабиса	Наркотические средства (Список I)
2.	Каннабис и смола каннабиса	Наркотические средства (Список IV)
Украина [15]		
1.	Каннабис, смола каннабиса, экстракты и настойки каннабиса	Особо опасные наркотические средства, оборот которых в Украине запрещен (Таблица I, Список № 1)
2.	Растения рода конопли	Растения, которые содержат наркотические средства и психотропные вещества и оборот которых допускается для промышленных целей (Таблица I, Список № 3)
3.	Тетрагидроканнабинол (изомеры и их стереохимические варианты)	Особо опасные психотропные вещества, оборот которых в Украине запрещен (Таблица I, Список № 2)
Российская Федерация [16]		
1.	Гашиш (анаша, смола каннабиса)	Наркотические средства, оборот которых в Российской Федерации запрещен (Список № I)
2.	Каннабис (марихуана)	
3.	Масло каннабиса (гашишное масло)	
4.	Тетрагидроканнабинол (все изомеры)	

Из таблицы видно, что в рамках международного законодательства в Украине и в России большинство препаратов конопли относится к классификационно – правовой группе «наркотические средства», оборот которых запрещен. Однако в отличие от России ТКК в Украине относится к классификационно-правовой группе «психотропные вещества», оборот которых запрещен. Кроме того, в Украине отдельно выделены растения рода конопли и отнесены к растениям, которые содержат наркотические средства и психотропные вещества и оборот которых допускается для промышленных целей.

Возвращаясь к распространенности каннабиноидной наркомании в мире, следует указать, что она продолжает неуклонно расти, несмотря на различные запретные и конфискационные меры, которые применяют правительственные и неправительственные организации разных стран. Например, в Иране нелегальный оборот каннабиноидов карается смертной казнью, а в Голландии, наоборот, продажа наркотических средств растительного происхождения в виде каннабиноидов частично легализована. В США около 3,6 млн. человек являются наркозависимыми. Злоупотребление ПАВ из классификационно-правовой группы «наркотические средства» также представляет большую опасность для здоровья населения Германии, России, Украины. Так, за последние 15 лет на борьбу с наркоманией потрачено вдвое больше средств, чем на все другие исследования, проведенные в области кардиологии, рака, СПИДа [2]. Каннабис остается наиболее широко используемым нелегальным ПАВ у 3,9% населения в возрасте 15-64 лет. Культивирование каннабиса возросло в Америке в целом, а в Южной Америке – на 46%. В Европе фиксируется рост нелегального оборота марихуаны при уменьшении оборота смолы каннабиса (гашиш), производство которой стабилизируется в основных государствах-производителях – Афганистане и Марокко [2]. В Великобритании около 50% молодежи в возрасте 16-29 лет хотя бы 1 раз принимали коноплю. Полицейский опыт свидетельствует, что за

хранение каннабиса лицо будет арестовано, доставлено в полицейский участок и получит соответствующее наказание [2]. Установлено, что употребление каннабиса в подростковом возрасте связано с плохой успеваемостью в школе. Исследование 1600 австралийских школьников в возрасте от 14 до 15 лет в течение 7 лет показало, что регулярный прием каннабиса приводит к развитию в будущем депрессии. Опыт Новой Зеландии показывает, что регулярные курильщики марихуаны имеют больше шансов получить травму в автокатастрофе [35]. Установлена связь между курением марихуаны и расстройствами здоровья (рак легких, воспалительные заболевания кишечника, психические расстройства, повышение кровяного давления, гинекологические и урологические проблемы) [32, 34, 51, 52].

Таким образом, изучены судебно-фармацевтические аспекты проблемы каннабиноидной зависимости от психоактивных веществ растительного происхождения в России и Украине.

Выводы. На основании обзора литературных источников установлено применение каннабиноидов в медицинской практике разных стран в качестве анальгетиков, при лечении рассеянного склероза, онкологии, болезни Альцгеймера и т.д. Установлена причинная связь между употреблением каннабиноидов и развитием каннабиноидной зависимости с дальнейшим развитием «каннабисного психоза» и шизофрении. Определено, что злоупотребление каннабиноидами влияет на обменные процессы, связанные с биосинтезом аминов, сопровождается повышенной раздражительностью и депрессией, может спровоцировать психические расстройства. Доказано, что каннабиноидная зависимость в основном начинается с курения табака, приводит к развитию различных сочетанных видов аддикции и переходу на более «тяжелые» психоактивные вещества, чему свидетельствует описанный пример наркозависимой женщины. Приведены особенности формирования и последствия каннабиноидной зависимости у женщин. Установлено, что действия, связанные с нелегальным оборотом каннабиса в Украине, имеют признаки преступлений, предусмотренных статьями 306-320 Уголовного кодекса Украины. В результате сравнительного анализа действующего законодательства определен статус каннабиноидов в Украине и в Российской Федерации. В рамках международного законодательства в Украине и в России большинство препаратов конопли относится к классификационно – правовой группе «наркотические средства», оборот которых запрещен. Однако в отличие от России тетрагидроканнабинол в Украине относится к классификационно – правовой группе «психотропные вещества», оборот которых запрещен. Кроме того, в Украине отдельно выделены растения рода конопли и отнесены к растениям, которые содержат наркотические средства и психотропные вещества и оборот которых допускается для промышленных целей. Приведены данные, свидетельствующие о росте каннабиноидной наркомании в США, Германии, России, Украине, Великобритании и других странах мира.

Литература

1. Всемирный доклад о наркотиках 2013: каннабис [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.unodc.org/wdr/en/cannabis.html>.
2. Каннабиноиды, фармакологические свойства и перспективы их применения в медицине / С.А. Андронати, Т.Л. Карасева, Л.С. Годлевский, В.С. Битенский // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2012. – № 1. – С. 25–35.
3. Кривенков А.Н. Случай синдрома зависимости вследствие сочетанного употребления пива и гашиша у подростка / А.Н. Кривенков, Е.В. Аносова // Наркология. – 2012. – №10. – С. 59–66.
4. Кримінальний кодекс України // Фармацевтичне право і доказова фармація в системі правовідносин держава – закон – виробник – оптовик – менеджер – лікар – пацієнт – провізор – ліки – контролюючі та правоохоронні органи: Матеріали науково-практичної конференції (16 лист. 2007 р., м. Харків) / За ред. В.О. Шаповалової, В.П. Черних, В.В. Шаповалова та ін. – Х., 2007. – 276 с.
5. Начат выпуск косметических средств, содержащих компоненты марихуаны [Электронный ресурс]. – 14.01.2013. – Режим доступа: <http://www.health-ua.org/news/14330.html>.
6. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» від 06.05.2000 р. № 770 (ред. Від 17.04.2013 р.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF>.
7. Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» от 30.06.1998 г. №681 (ред. от 16.12.2013 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=155881;fld=134;dst=4294967295;rnd=0.21065599913708866;from=154308-114>.
8. Разводовский Ю.Е. Гендерные аспекты распространенности злоупотребления наркотиками в Беларуси / Ю.Е. Разводовский, А.Г. Виницкая, В.В. Лелевич // Наркология. – 2010. – №11. – С. 22-27.
9. Распространённость употребления продуктов конопли и особенности химикотоксикологического анализа на территории Амурской области / Е.А.Щепина, О.Л.Сырыгина, Л.Б.Рыбальченко, З.Н. Мусницкая // Наркология. – 2012. – №12. – С. 44–46.
10. Сабаев А.В. Смертность населения Омской области в результате острых наркотических отравлений в 2002 – 2011 гг. / А.В.Сабаев, О.П. Голева // Наркология. – 2013. – №2. – С. 35–37.



11. Судебно-фармацевтическое опережение: выделение новых видов психоактивных веществ / Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Курыжева О.А., Негрецкий С.Н. // Человек и лекарство : XIX Рос. нац. конгр., 23–27 апр. 2012 г. : тезисы докл. – М.: Изд-во ОАО «Щербинская типография», 2012. – С. 597.
12. Судово-фармацевтичне вивчення особливостей зловживання психоактивними речовинами серед наркохворих жінок: метод. реком. / В. О. Радіонова, В. В. Шаповалов (к.ф.н.), В. В. Шаповалов, В. О. Шаповалова. – Х., 2012. – 54 с.
13. Фармацевтическое и медицинское право: уч. пособ. (серия: Фармацевтическое право) / В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова; под ред. В.В.Шаповалова. – [1-е изд.]. – Х.: Изд-во «Скорпион», 2011. – 208 с.
14. Черепкова Е.В. Основные симптомокомплексы личностных расстройств у лиц, употребляющих наркотические вещества / Е.В. Черепкова // Наркология. – 2011. – №1. – С. 70-74.
15. Шаповалова В.О. Особливості обігу лікарських засобів різних номенклатурно-правових груп в Російській Федерації / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, С.М. Негрецький // Фармацевтичне право в безпечному самолікуванні. Лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря. – Х.: «Скорпіон», 2010. – Гл. 4. – С. 17–20.
16. Downs D. Marijuana habit not linked to lung cancer, *Oncology Practice Reports* [Electronic resource] / D. Downs. – 09.05.2013; 9:19. – Access: <http://www.oncologypractice.com/oncologyreport/news/top-news/single-view/marijuana-habit-not-linked-to-lung-cancer/73840afd2cca226b9e6a9dde7cbodo39.html>.
17. Feinmann J. Cannabis and mental health [Electronic resource] / J. Feinmann. – Feb. 2009. – Access: <http://www.repsych.ac.uk/expertadvice/problemsdisorders/cannabis.aspx>.
18. Forensic and pharmaceutical status of the determination of depending from cannabinoids (F12) / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Negretsky S.N. // *European Applied Sciences*. – 2013. – ISSN 2195-2183. – Vol. 2, № 9. – P. 146–149.
19. Grotenhermen F. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids [Electronic resource] / F. Grotenhermen, K. Müller-Vahl // *Dtsch Arztebl Int*. – Jul 2012. – N. 109 (29-30). – P. 495-501. – Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008748>.
20. Hall W. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence [Electronic resource] / W. Hall, L. Degenhardt // *Aust N Z J Psychiatry*. – Feb 2000. – N. 34(1). – P. 26-34. – Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11185941>.
21. Hickey W. Marijuana Has Won The War On Drugs [Electronic resource] / W. Hickey. – 04.04.2013; 2:29. – Access: <http://www.businessinsider.com/war-on-drugs-marijuana-legalization-2013-4>.
22. Hodgekiss A. Smoking cannabis could reduce the risk of diabetes by controlling blood sugar [Electronic resource] / A. Hodgekiss. – 15.05.2013; 08:05. – Access: <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2324743/Smoking-cannabis-reduce-risk-diabetes-controlling-blood-sugar.html>.
23. Macleod J. Cannabis use and symptom experience amongst people with mental illness: a commentary on Degenhardt et al. / J. Macleod // *ibid*. – 2007. – № 22. – P. 1–4.
24. Pan-Gi-Mun. Secretary-General's remarks at special event on the International Day against Drug Abuse and illicit Trafficking. Latest Statements [Electronic resource] / Pan-Gi-Mun. – New York, 26 June 2013. – Access: <http://www.un.org/sg/statements/index.asp?nid=6935>.
25. Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? [Electronic resource] / G. Thornicroft // *Br J Psychiatry*. – Jul 1990. – N. 157. – P. 25-33. – Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2204462>.
26. Tunving K. Psychiatric effects of cannabis use [Electronic resource] / K. Tunving // *Acta Psychiatr Scand*. – Sep 1985. – N. 72(3). – P. 209-17. – Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3000137>.

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL ASPECTS OF CANNABINOID DEPENDENCE PROBLEM FROM THE PSYCHOACTIVE SUBSTANCES OF VEGETAL ORIGIN IN RUSSIA AND UKRAINE

V.V. SHAPOVALOV (Jr.)¹

V.V. SHAPOVALOV²

V.A. RADIONOVA¹

V.A. OMELCHENKO¹

V.A. SHAPOVALOVA¹

S.N. NEGRETSKY¹

¹*Kharkov Medical Academy of post-graduate education, Ukraine*

²*Healthcare department of Kharkov regional state administration, Ukraine*

e-mail: krisa83@bk.ru

The forensic and pharmaceutical aspects of drug dependence on psychoactive substances of vegetal origin on the example of cannabinoids are presented in the article. The literature review is found the use of cannabinoids in medical practice in different countries as analgesics for the treatment of multiple sclerosis, cancer, Alzheimer's disease. It is shown a causal relationship between the use of cannabis and the development of cannabinoid dependence with subsequent health disorders ("cannabis psychosis", schizophrenia). It is analyzed the current legislation of Ukraine and the Russian Federation regarding the status of cannabinoids. The data shows growth cannabinoid addiction in the United States, Germany, Russia, Ukraine, the UK and other countries around the world.

Keywords: forensic pharmacy, psychoactive substances, cannabinoid dependence.

УДК 615.21

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ СХЕМ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА В СТРУКТУРЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ (F10.2) С УЧЕТОМ СОЦИАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ НА ПРИНЦИПАХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦИИ

В.В. ШАПОВАЛОВ
И.К. СОСИН
Е.В. ШУБЕРА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

e-mail: krisa83@bk.ru

В статье приведены результаты исследования по разработке социально ориентированной схемы фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома в структуре алкогольной зависимости (F10.2) с позиции доказательной фармации. Представлены преимущества социально ориентированной схемы по результатам сравнения предложенной и стандартной схем фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома.

Ключевые слова: доказательная фармация, алкогольная зависимость, алкогольный абстинентный синдром, фармакокоррекция, социально ориентированная схема.

Одним из проявлений синдрома зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) различных классификационно-правовых групп является абстинентный синдром. В структуре алкогольной зависимости (АЗ) большое значение играет алкогольный абстинентный синдром (ААС), который представляет собой синдром физических, психических, поведенческих нарушений, развивающихся после резкого (или постепенного) прекращения употребления ПАВ алкоголя или фармакологического блокирования его действия [1, 2, 4-9, 12, 14, 15]. Среди угрожающих для жизни алкогользависимых пациентов проявлений ААС необходимо отметить развитие тремора, приводящего к развитию алкогольного делирия. Существующие стандартные схемы фармакокоррекции ААС предусматривают симптоматическое купирование проявлений тремора, но при этом сопровождаются развитием побочных реакций применяемых лекарственных средств (ЛС), что усложняет проведение дальнейших реабилитационных и психосоциальных мероприятий, а также увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Поэтому, разработка новых социально ориентированных схем фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2), направленных на минимизацию развития побочных реакций используемых ЛС, а также предусматривающих комплексный подход к фармакологической коррекции всех симптомов ААС, в частности тремора, является актуальным для здравоохранения Украины.

Цель исследования. Предложить новую схему фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома в структуре алкогольной зависимости (F10.2) с позиции судебно-фармацевтического критерия доступности лекарственных средств «режим контроля» с учетом ее социальной ориентации на принципах доказательной фармации.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе кафедр наркологии, медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования. Обоснование отбора ЛС в схему фармакокоррекции базировалось на изучении режима контроля каждого препарата, который включал клинику – фармакологическую (по АТС-системе), классификационно – правовую и номенклатурно-правовую характеристики. Предложенная авторами схема фармакокоррекции ААС была апробирована на 30 больных с АЗ (все мужчины в возрасте от 27 до 49 лет) в период абстинентных расстройств с преобладанием тремора, проходящих лечение в Харьковском областном наркологическом диспансере. При проведении исследования были использованы нормативный, документальный, графический методы анализа, а также судебно-фармацевтический критерий доступности лекарственных средств «режим контроля».

Режим контроля натрия хлорид =
В05Х А03 + общая группа + рецепт Ф-1 многоразовый

Режим контроля магния сульфат =
В05Х А05 + общая группа + рецепт Ф-1 многоразовый

Рис. 1. Режим контроля ЛС из группы В05Х А «Растворы электролитов»

Результаты и их обсуждение. На основании изучения режима контроля отобраны 2 клинико – фармакологические группы ЛС: электролиты (натрия хлорид, магния сульфат) и М-холинэстеразы (атропина сульфат). Из клинико-фармакологической группы В05Х А «Растворы электролитов» отобраны препараты натрия хлорида и магния сульфата позволяют снимать явления интоксикации, проводить метаболическую и судорожную коррекцию ААС. Показано, что осложнением ААС в структуре АЗ (F10.2) также выступают расстройства дыхания, сильный тремор конечностей и тела в целом, для коррекции чего обосновано включение препаратов атропина сульфата (атропинокоматозная фармакотерапия) с АТС-кодами А03ВА01 и S01FA01. В дальнейшем применен судебно-фармацевтический критерий доступности ЛС «режим контроля», который приведен для отобранных электролитов на рис.1.

При изучении доступности препаратов атропина по судебно-фармацевтическому критерию «режим контроля» доказано, что они имеют разные классификационно – правовые признаки в зависимости от вида лекарственной формы. Так, порошок (субстанция) атропина отнесены к «ядовитым лекарственным средствам», а раствор для инъекций и глазные капли – к «общей группе» (рис. 2).

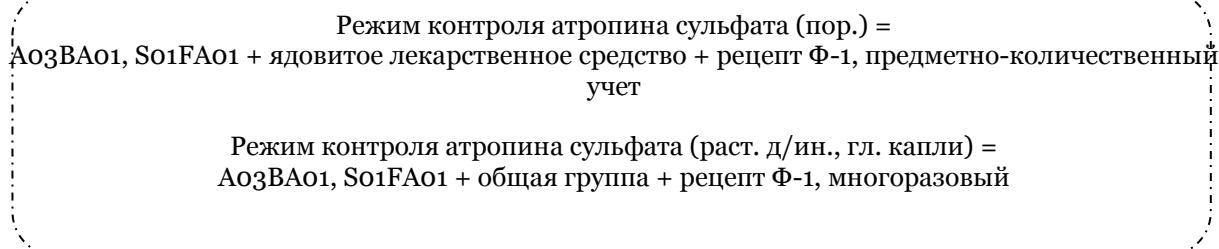


Рис. 2. Режим контроля лекарственных форм атропина сульфата

Установлено, что отобранные ЛС зарегистрированы на фармацевтическом рынке Украины, разрешены к медицинскому применению, выпускаются отечественными производителями, что указывает на их физическую и экономическую доступность для пациентов с диагнозом F10.2 и медицинского персонала лечебных учреждений.

Фармакокоррекция ААС по предложенной схеме включает в себя симптоматическую и детоксикационную терапию пациента в течение 5-7 дней.

Научной новизной предложенной схемы фармакокоррекции ААС является постепенность введения ЛС, что обеспечивает более мягкий комплексный подход к снятию симптомов ААС и быстрое облегчение состояния больного пациента. Кроме того, постепенное введение ЛС во время фармакокоррекции ААС способствует полной фармакодинамике всех ЛС, используемых в предлагаемой схеме и создает условия для раскрытия их фармакологических свойств, а также мягкое действие на организм пациента. Постепенное введение ЛС в предложенной схеме фармакокоррекции ААС можно представить в виде двух шагов.

Шаг 1 (симптоматический) предложенной социально ориентированной схемы фармакокоррекции больных алкоголизмом с ААС предусматривает поочередное введение в организм пациента растворов магния сульфата 5,0% 5мл и атропина сульфата 0,1% 0,5-1мл. Введение указанных ЛС обеспечивает купирование расстройств сердечно-сосудистой системы, которые возникают во время ААС. Среди таких расстройств следует отметить: обеспечение ионами магния, стабилизация ритма сердечных сокращений и нарушений дыхания. Кроме того благодаря введению атропина сульфата происходит снижение тремора конечностей и тела пациента в целом, а также проведение атропинокоматозной терапии.

Шаг2 (детоксикационный) предложенной социально ориентированной схемы фармакокоррекции ААС включает в себя введение изотонического раствора натрия хлорида, что обеспечивает проведение детоксикационной терапии, а также устранение дизэнцефальных расстройств, тревожно-депрессивного синдрома и т.д.[10, 13].

Сравнительные результаты применения стандартной и предлагаемой схем фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) представлены в таблица.

Таблица 1

Результаты применения стандартной и предлагаемой схемы фармакокоррекции ААС в структуре алкогольной зависимости (F10.2)

День лечения	Стандартная схема (%)	Предложенная схема (%)
1	0	0
2	20	30
3	40	30
4	40	90
5	60	100
6	80	100
7	100	100

Из приведенных данных видно, что при использовании предложенной схемы фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) уже со 2-го дня наблюдается уменьшение проявлений ААС на 10% по сравнению со стандартной схемой, а уже с 4-го дня наблюдается исчезновение проявлений абстиненции у 90% пациентов, что на 50% больше чем при использовании стандартной схемы фармакокоррекции ААС. Кроме того, полное купирование абстинентного состояния (100%), вызванного развитием АЗ при использовании предложенной схемы фармакокоррекции ААС наблюдается уже на 5-й день лечения, а при использовании стандартной схемы такого состояния можно достичь только на седьмой день фармакокоррекции. Более наглядно результаты применения стандартной и предлагаемой схем фармакокоррекции ААС можно представить графически (рис. 3).



Рис. 3. Сравнение применения стандартной и предлагаемой схем фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2)

Предложенная социально ориентированная схема фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) имеет значительное преимущество перед стандартной схемой фармакокоррекции по купированию абстинентных состояний у больных АЗ, а именно корректирование: доз электролитов в сторону уменьшения; способа введения электролитов (поочередное, постепенное, электрофоретическое), а также включение ядовитых ЛС (атропина сульфата).

Кроме приведенных выше социально ориентированных преимуществ предложенной схемы фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) следует выделить уменьшение финансовых затрат на курс фармакотерапии. Проведя исследования ориентированной стоимости фармакотерапии алкопациента (койко-место) на примере коммунальных и частных учреждений здравоохранения установлено, что предложенная схема фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) позволяет уменьшить финансовые расходы на лечение алкопациента с бюджетных или частных средств на 28,60%.

Таким образом, социальная ориентация предложенной схемы фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) по сравнению со стандартной заключается в следующем: 1) сокращение срока лечения ААС на 30%; 2) уменьшение финансовых затрат на приобретение ЛС на курс лечения с стороны алкогользависимых пациентов, их родственников или персонала учреждения



здравоохранения; 3) уменьшение продолжительности пребывания (койко-место) алкозгольза-висимых пациентов в учреждении здравоохранения; 4) купирование проявлений абстинентного состояния (по сравнению со стандартной схемой на 29% быстрее); 5) купирование тремора ААС (по сравнению со стандартной схемой на 34% быстрее); 6) улучшение самочувствия пациентов вследствие уменьшения негативных проявлений ААС, т.е. повышения качества их жизни (в 3 раза!); 7) ускорение возвращения пациента в социум, семьи, коллектива, то есть социальной адаптации.

Выводы. В результате исследования разработана новая схема фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) с позиции судебно-фармацевтического критерия доступности лекарственных средств «режим контроля» с учетом ее социальной ориентации на принципах доказательной фармации.

Среди преимуществ предложенной схемы следует отметить:

- купирование проявлений абстинентного состояния уже на 5 день фармакокоррекции;
- процентный рост эффективности фармакокоррекции симптомов ААС, в том числе тремора уже на второй день лечения;
- пошаговое введение ЛС обеспечивает комплексное купирования всех проявлений ААС (симптоматические и детоксикационные проявления);
- социальная ориентированность предложенной схемы фармакокоррекции ААС, которая заключается в высокой доступности ЛС, используемых при лечении по судебно – фармацевтическому критерию «режим контроля».

Научная новизна и практическая ценность включения отобранных ЛС в предложенную социально ориентированную схему фармакокоррекции ААС в структуре АЗ (F10.2) подтверждены патентом Украины № 61065 (2011) «Способ купирования алкогольного тремора в структуре абстинентного синдрома» [11].

Литература

1. Ангиотензиноген в механизмах становления и реализации алкогольной зависимости / [А.В. Котов, С.М. Толпыго, Е.И. Певцова и др.] // Нейрохимия. – 2006. – Т. 23, №2. – С. 143-155.
2. Бойко Е.О. Закономерности развития алкогольной зависимости у лиц с преморбидными экзогенно-органическими расстройствами / Е.О. Бойко // Современные достижения аркологии: мат. междунар. конф. – М., 2005. – С.35.
3. Гуревич Г.Л. Коморбидные расстройства в наркологической практике / Г.Л. Гуревич. – Москва: Медпрактика, 2007. – 120 с.
4. Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы / С.Н. Давиденков. – М.: Медгиз, 2005. – 253 с.
5. К вопросу о новых теоретических аспектах аддиктологии // Наркология и аддиктология: сб. науч. тр. / Под ред. проф. В.Д. Менделевича. – Казань: Школа, 2004. – С.80-88.
6. Кришталь Е.В. Психопрофилактика нарушений сексуального здоровья при алкогольной зависимости / Кришталь Е.В., Кришталь Т.В. // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т.10, вип.1. – С. 185-187.
7. Линский И.В. Метод оценки предрасположенности к психическим и поведенческим расстройствам в следствие употребления психоактивных веществ / И.В. Линский // Укр. вісн. психоневрології. – 2000. – Т.8, вип. 1. – С.60-63.
8. Минко А.И. Диагностика и прогноз лечения современных форм алкоголизма без медикаментозными методами / А.И. Минко. – Х.: Основа, 1997. – 136 с.
9. Москаленко В.Д. Взрослые дети больных зависимостями – группа множественного риска / В.Д.Москаленко // Психическое здоровье. – 2006. – №5. – С.61 – 67.
10. Належна аптечна практика: алгоритм віднесення лікарських засобів до категорії рецептурного відпуску: метод. рек. / [О.В. Стефанов, І.М. Трахтенберг, В.О. Шаповалова та ін.].–К., 2004.–39 с.
11. Пат. 61065 Україна, МПК (2011.01) А 61 В 5/00. Спосіб купірування алкогольного тремору в структурі абстинентного синдрому / [І. К. Сосін, В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, В. В. Шаповалов (мл.), В. О. Скобелев, О. В. Шувера, О. В. Друзь, О. В. Кіосев, І. М. Сквіра, Н. П. Бурмака]; заявник і патентовласникХарк. мед. акад. післядип. освіти. – № u 201014328 ; заявл. 30.11.10 ;опубл. 11.07.11, Бюл. № 13. – 8 с.
12. Пшук Н.Г. Ипохондрическая симптоматика при алкоголизме у больных с наследственной отягощенностью по линии шизофрении // Психосоматические расстройства. – Харьков-Луганск, 1995. – С. 97-99.
13. Shapovalov V. V. (Jr.),Shuvera O. V. Forensic and evidence pharmacy: monitoring problems of alcohol dependent ceinthe western region of thecountryin Scientific research and itspractical application editedby A. G. Shibaev, A. D. Fedorova [Electroni cresource]. – Access to the document: <http://www.sworld.com.ua/e-journal/Oct.11201.pdf>. – Odessa: Kupriyenko S.V., 2013. – ISSN 2227-6920. – Vol. 11201. – Article CID Number 17.

14. Vogel F. Humangenetics. Problem sand approaches / F. Vogel, A.G. Motulsky. –Sprinder, 1996. – 852p.

15. Widening Gap of Stroke between East and West: Eight-Year Trends in Occurrence and Risk Factors in Russia and Sweden / [B. Stegmayr, T. Vinogradova, S. Malyutina, M. Markku, Yu. Nikitin, K. Asplund.] // Stroke. – 2000. – № 2.–P. 8-11.

CONCERNING THE DEVELOPMENT OF NEW SCHEMES OF THE PHARMACEUTICAL CORRECTION OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME IN THE STRUCTURE OF ALCOHOL DEPENDENCE (F10.2) WITH REGARD TO SOCIAL ORIENTATION ON THE PRINCIPLES OF EVIDENCE-BASED PHARMACY

In the structure of alcohol dependence (F10.2) alcohol withdrawal syndrome plays a very important role, which is a syndrome of physical, mental, behavioral disorders, developing after a sharp (or phase) termination of substance use alcohol or pharmacologic blocking its action, the manifestations of which are life-threatening alcohol abusing patients.

The novelty of the proposed scheme of the pharmaceutical correction of the alcohol withdrawal syndrome is the gradual introduction of drugs, which provides a more comprehensive approach to the mild withdrawal symptoms of alcohol withdrawal syndrome and rapid relief of the patient. The proposed scheme of the pharmaceutical correction of the alcohol withdrawal syndrome in the structure of alcohol dependence (F10.2) introduced in the healing process of the Kharkiv regional drug treatment clinic and tested on 30 patients with alcohol dependence. The proposed scheme is socially oriented pharmaceutical correction of the alcohol withdrawal syndrome in the structure of alcohol dependence (F10.2) has a significant advantage over the standard regimen of the pharmaceutical correction for relief of abstinence in patients with alcohol dependence.

Key words: evidence-based pharmacy, alcohol dependence (F10.2), alcohol withdrawal syndrome, pharmaceutical correction, socially-oriented scheme.

V.V. SHAPOVALOV

I.K. SOSIN

E.V. SHUVERA

*Kharkiv Medical Academy of
Postgraduate Education*

e-mail:krisa83@bk.ru



УДК 614.27.008.2:331.517

КОНЦЕПЦИЯ ОЦЕНКИ И ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ УГРОЗАМ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Д.А. КУЗНЕЦОВ¹
Э.А. КОРЖАВЫХ²

¹*Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова
Минздрава России*

²*Российский университет дружбы народов, г. Москва*

e-mail: oef@pharm.rzn.ru

Определена дефиниция угрозы экологической безопасности фармацевтической организации. Разработана концепция принятия управленческих решений по противодействию угрозам экологической безопасности фармацевтических организаций с использованием принципа субсидиарности. Разработана система количественной оценки угроз экологической безопасности. Автоматизация концепции осуществляется с помощью программы для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности".

Ключевые слова: фармацевтические организации, угрозы экологической безопасности.

В соответствии с Федеральным законом «Об охране окружающей среды» руководители фармацевтических организаций несут ответственность за нарушение экологической безопасности. За несоблюдение законодательства в области охраны окружающей среды устанавливается имущественная, дисциплинарная, административная и уголовная ответственность. Руководители организаций и специалисты, ответственные за принятие решений при осуществлении хозяйственной и иной деятельности, которая оказывает или может оказать негативное воздействие на окружающую среду, должны иметь подготовку в области охраны окружающей среды и экологической безопасности. Подготовка руководителей организаций и специалистов в области охраны окружающей среды и экологической безопасности, ответственных за принятие решений при осуществлении хозяйственной и иной деятельности, которая оказывает или может оказать негативное воздействие на окружающую среду, осуществляется в соответствии с законодательством [9].

В этой связи, представляется целесообразным исследование угроз экологической безопасности при осуществлении фармацевтической деятельности, разработки концепции их оценки и принятия управленческих решений по противодействию угрозам экологической безопасности [1-3].

Основной целью нашего исследования является: выявить основные факторы угроз экологической безопасности при осуществлении фармацевтической деятельности; установить их значимость. Разработать концепцию количественной оценки уровня угроз экологической безопасности фармацевтической организации; предложить руководителям фармацевтических организаций матрицу управленческих решений по противодействию угрозам экологической безопасности фармацевтических организаций. Кроме того, задачей настоящего исследования была разработка и внедрение в деятельность фармацевтических организаций программы для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности", позволяющей, в том числе проводить оценку угроз экологической безопасности [4-7].

Материалы и методы. Объектами настоящего исследования выступили 52 фармацевтические организации различных организационно-правовых форм: Рязанской, Московской, Ленинградской, Тульской, Владимирской, Ростовской, Липецкой областей, городов Москвы, С.-Петербурга, Рязани, Ростова-на-Дону, Тулы, Тамбова. В их число входили розничные фармацевтические организации по реализации лекарственных средств, аптечные сети, а также фармацевтические организации оптового звена, больничные аптеки, ведомственные и производственные аптеки. В данном исследовании использовались методы анкетирования, интервьюирования, коллективных экспертных оценок, использовались принципы системного подхода и теории нечетких множеств.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что проблема идентификации и противодействия угрозам экологической безопасности является важной и актуальной. Например, при Совете Безопасности Российской Федерации образована Межведомственная комиссия по экологической безопасности. Правовую основу деятельности Комиссии составляют Конституция Российской Федерации, федеральные конституционные законы, федеральные законы, указы и распоряжения Президента Российской Федерации, Положение о Совете Безопасности Российской Федерации, а также Положение о Межведомственной комиссии Совета Безопасности

Российской Федерации по экологической безопасности (утв. Указом Президента РФ от 6 мая 2011 г. N 590) [8].

Задачами Межведомственной комиссии Совета Безопасности Российской Федерации по экологической безопасности является: выявление и оценка внутренних и внешних угроз экологической безопасности Российской Федерации, подготовка предложений Совету Безопасности по их нейтрализации; оценка существующих и прогнозирование потенциальных источников экологической опасности Российской Федерации; подготовка предложений и рекомендаций Совету Безопасности по решению экологических проблем, связанных с защитой здоровья населения, с обеспечением экологической безопасности промышленных объектов; анализ информации о состоянии экологической безопасности Российской Федерации [8]. В этой связи нами сформулировано понятие угрозы экологической безопасности в фармации.

Угроза экологической безопасности фармацевтической организации – это сформированная, при наличии определенных условий и факторов, экологическая опасность для корпоративных интересов и условий их реализации, а также процесс, действие, направленные на изменение состояния экологической безопасности фармацевтической организации в сторону снижения уровня защищенности её интересов.

В ходе исследования установлено, что значимость угроз экологической безопасности для фармацевтических организаций ($\lambda_n = 0,071$) занимает шестое место среди семи основных компонентов экономической безопасности фармацевтической организации уступая по значимости финансовой, кадровой, информационной, технико – технологической и правовой безопасности.

С целью идентификации угроз экологической безопасности было проведено интервьюирование и анкетирование фармацевтических работников. Исследование проводилось среди фармацевтических работников имеющих квалификацию – провизор; опыт работы по специальности более 5 лет; а также опыт управленческой фармацевтической деятельности. Для исследования использовались материалы опроса 79 провизоров-экспертов в виде анкет – таблиц в количестве 790 штук, установлено, что 9 провизоров – экспертов показали неаргументированные ответы; использование алгоритма логического упорядочения Черчмена – Акофа показало непротиворечивость и транзитивность ответов 70 провизоров-экспертов. В результате 9 провизоров-экспертов были исключены из дальнейшего исследования в соответствии с требованиями теории нечетких множеств и для анализа использовались данные анкетного опроса 70 провизоров.

В связи с тем, что мнения экспертов относительно рангов факторов угроз экологической безопасности имеют расхождения, была проведена оценка степени согласованности мнений относительно ранжирования факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации. Была вычислена средняя сумма рангов всех факторов (среднее арифметическое суммы рангов факторов) – $T_j = 72$, $S = 102990,118$. Критическое значение $\chi^2(0,95) = 12,6$, исходя из того, что расчетное значение $\chi^2 = 330,45$ больше критического, то коэффициент конкордации W можно признать значимым, кроме того, значение коэффициент конкордации $W = 0,822$, следовательно, согласованность мнений экспертов по вопросам угроз экологической безопасности фармацевтической организации довольно высокая.

С целью оптимизации принятия управленческих решений по вопросам угроз экологической безопасности представляется целесообразным выделить факторы угроз, как связанные с деятельностью самой фармацевтической организации – внутренние факторы, так и не зависящие от её фармацевтической деятельности – факторы внешней среды. В результате системного анализа угроз экологической безопасности были выявлены следующие десять факторов угроз экологической безопасности:

- внешние: слабое развитие экологического страхования фармацевтической деятельности; низкая эффективность налоговых и иных льгот за проведение природоохранных мероприятий; установление платы за негативное воздействие на окружающую среду; экологическое загрязнение воды, почвы, воздуха; размещение отходов производства и потребления; установление лимитов на выбросы загрязняющих веществ, размещение отходов фармацевтической деятельности; экологическое загрязнение среды теплом, шумом, электромагнитным, ионизирующим излучением. Внешние факторы угроз экологической безопасности обуславливают негативные воздействия внешней среды фармацевтического рынка с позиций экологической безопасности и показывают возможность фармацевтической организации противодействовать внешним угрозам экологической безопасности.

- внутренние: несоответствие фармацевтической деятельности экологическим норматива; экологическое загрязнение сырья для фармацевтического производства; низкая степень использования вторичного сырья. Внутренние факторы угроз экологической безопасности обусловлены субъектами внутренней среды и осуществляются внутри фармацевтической органи-



зации. В результате многообразия их функционирования определяют способность и возможность безопасности – менеджмента фармацевтической организации адаптировать внутреннюю систему управления к изменяющимся факторам экологических угроз.

Главным результатом анализа и разделения угроз на внешние и внутренние является возможность фармацевтической организации успешно осуществлять перевод явных угроз в потенциальные за счет собственных и внешних ресурсов.

В соответствии с планом исследования проведено интервьюирование фармацевтических работников. Для этого были специально разработаны анкеты, которые включали названия указанных выше десяти факторов угроз экологической безопасности. В задачу провизоров-экспертов входило указать семь наиболее значимых, по их мнению, факторов угроз. В дальнейшем эти факторы угроз экологической безопасности были подвергнуты экспертной оценке. Экспертная оценка факторов угроз экологической безопасности состояла в определении их соотношения и значимости, а также расчете числовых значений весовых коэффициентов.

В специально разработанной анкете провизоры-эксперты оценивали степень влияния угроз на экологическую безопасность фармацевтической организации в баллах. В результате максимально значимому, по их мнению, фактору угрозы присваивалось 7 баллов, минимально значимому фактору угрозы 1 балл. Промежуточные значения получали остальные факторы угроз экологической безопасности. В результате исследования были рассчитаны числовые значения весовых коэффициентов факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации.

Нами разработана система количественной оценки факторов угроз экологической безопасности с использованием метода теории нечетких множеств и в данном случае – метода взвешенной суммы оценок критериев с точечным оцениванием весов. Оценка заключается в расчете N – оценочного показателя факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации. При этом производится учет вектора приоритета по факторам угроз. Существенным преимуществом данного метода является логическое упорядочение вариантов решения многокритериальной задачи определения степени угрозы экологической безопасности фармацевтической организации.

Направленность вектора приоритета факторов угроз, влияющих на экологическую безопасность фармацевтической организации в сторону уменьшения, это означает, что меньшему значению факторов угроз, влияющих на экологическую безопасность соответствует меньшее значение безразмерной численной характеристики по вербально – числовой шкале Харрингтона, расчет N – оценочного показателя факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации осуществляется по следующей формуле:

$$N = N_1\lambda_{n1} + N_2\lambda_{n2} + N_3\lambda_{n3} + N_4\lambda_{n4} + N_5\lambda_{n5} + N_6\lambda_{n6} + N_7\lambda_{n7},$$

где N_1 – несоответствие фармацевтической деятельности экологическим нормативам направленность вектора приоритета в сторону снижения уровня несоответствие фармацевтической деятельности экологическим нормативам по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n1} – весовой коэффициент несоответствия фармацевтической деятельности экологическим нормативам, численное значение $\lambda_{n1} = 0,231$ (Рис.1);

N_2 – слабое развитие экологического страхования фармацевтической деятельности направленность вектора приоритета в сторону снижения уровня слабого развития экологического страхования фармацевтической деятельности по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n2} – весовой коэффициент уровня развития экологического страхования фармацевтической деятельности, численное значение $\lambda_{n2} = 0,191$;

N_3 – экологическое загрязнение сырья для фармацевтического производства, направленность вектора приоритета в сторону снижения уровня экологического загрязнения сырья для фармацевтического производства по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n3} – весовой коэффициент экологического загрязнения сырья для фармацевтического производства, численное значение $\lambda_{n3} = 0,204$;

N_4 – низкая эффективность налоговых и иных льгот за проведение природоохранных мероприятий, направленность вектора приоритета в сторону повышения эффективности налоговых и иных льгот за проведение природоохранных мероприятий по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n4} – весовой коэффициент низкой эффективности налоговых и иных льгот за проведение природоохранных мероприятий, численное значение $\lambda_{n4} = 0,049$;

N_5 – установление платы за негативное воздействие на окружающую среду, направленность вектора приоритета в сторону снижения платы за негативное воздействие на окружающую среду по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n5} – весовой коэффициент установления платы за негативное воздействие на окружающую среду, численное значение $\lambda_{n5} = 0,123$;

N_6 – экологическое загрязнение воды, почвы, воздуха, направленность вектора приоритета в сторону снижения экологическое загрязнение воды, почвы, воздуха по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n6} – весовой коэффициент экологического загрязнения воды, почвы, воздуха, численное значение $\lambda_{n6} = 0,116$;

N_7 – установление лимитов на выбросы загрязняющих веществ, размещение отходов фармацевтической деятельности, направленность вектора приоритета в сторону снижения установления лимитов на выбросы загрязняющих веществ, размещение отходов фармацевтической деятельности по шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{n7} – весовой коэффициент установления лимитов на выбросы загрязняющих веществ, размещение отходов фармацевтической деятельности, численное значение $\lambda_{n7} = 0,086$.

В соответствии с требованиями теории нечетких множеств, а также с общим порядком нормирования сумма числовых значений весовых коэффициентов оценочного показателя факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации равна единице. Числовые значения, а также соотношение факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации представлены на рисунке.

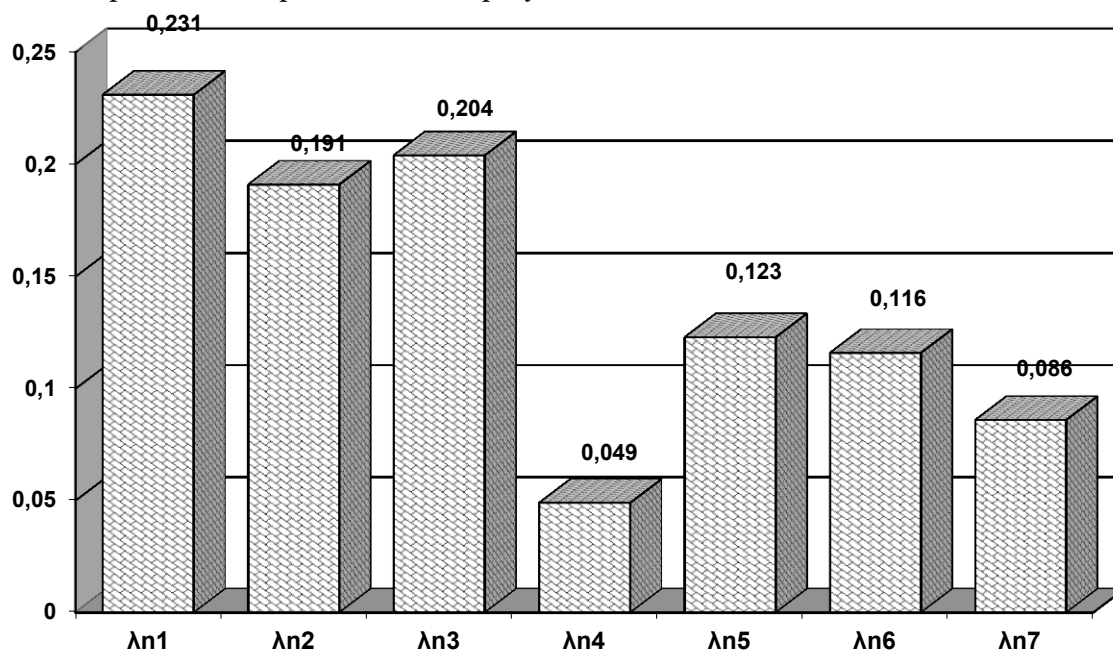


Рис. Числовые значения факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации

Предложена концепция оценки факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации, предполагает нормирование значения безразмерной численной характеристики N_{1-7} по вербально-числовой шкале Харрингтона. Однако использовать вербально-числовую шкалу Харрингтона в её первоначальном виде не представляется возможным. В этой связи шкала была адаптирована для оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации (Таблица 1. Шкала оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации).



Таблица 1

Шкала оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации

Градация	Оценка в %	Количественная оценка степени угрозы экологической безопасности фармацевтической организации
1	0-10	Очень низкая степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации.
2	10-25	Низкая степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации.
3	25-40	Степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации ниже среднего.
4	40-55	Средняя степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации.
5	55-70	Высокая степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации.
6	70-85	Высочайшая степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации.
7	85-100	Максимально высокая степень угрозы экологической безопасности фарм. организации.

Концепция оценки факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации предполагает наличие правила оценки степени угрозы. Правило оценки означает, что меньшему численному значению показателя N соответствует меньшая степень угрозы экологической безопасности фармацевтической организации. Нами определена направленность вектора приоритета факторов угроз экологической безопасности – в сторону снижения, т.е. меньшему числовому значению факторов угроз соответствует меньшее значение градации (безразмерной численной характеристики) по Шкале оценки угроз экологической безопасности фармацевтической организации.

Концепция противодействия угрозам экологической безопасности предусматривает перевод явных угроз в потенциальные. С этой целью нами разработана матрица управленческих решений по предотвращению угроз экологической безопасности фармацевтической организации (Таблица 2), включающая основные факторы угроз безопасности и управленческие решения противодействия угрозам.

Таблица 2

Матрица управленческих решений по предотвращению угроз экологической безопасности фармацевтической организации

Уровни угроз экологической безопасности	Факторы угроз экологической безопасности						
	1-й уровень: собственники, учредители, акционеры.	2-й уровень: топ-менеджмент, дирекция.	3-й уровень: фармацевтический персонал.	4-й уровень: организация бизнес-процессов.	5-й уровень: текущая фармацевтическая деятельность	6-й уровень: учет, анализ, аудит.	
	1	2	3	4	5	6	7
1. Несоответствие фармацевтической деятельности экологическим нормативам.	Финансирование модернизации фарм. деятельности в соотв. экологическим нормам.	Приведение в соответствие фармацевтической деятельности экологическим нормам.	Исполнение экологических требований.	Модернизация фармацевтической деятельности в соответствии с экологическими нормами.	Осуществление фармацевтической деятельности в соответствии с экологическими нормами.	Контроль фармацевтической деятельности экологическим нормам.	
2. Экологическое загрязнение сырья для фармацевтического производства.	Финансирование закупки экологически безопасного сырья для фармацевтического производства.	Заключение договоров на поставку экологически безопасного сырья для фармацевтического производства.	Личный контроль экологически безопасного сырья для фармацевтического производства.	Контроль исполнения договоров поставки экологически безопасного сырья для фарм. производства.	Поставка экологически безопасного сырья для фармацевтического производства.	Контроль сырья на экологическую безопасность.	



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
3. Слабое развитие экологического страхования фармацевтической деятельности.	Финансирование экологического страхования фармацевтической деятельности.	Внедрение экологического страхования фармацевтической деятельности.	Внесение предложений по экологическому страхованию фармацевтической деятельности.	Разработка мероприятий экологического страхования фармацевтической деятельности.	Мониторинг экологического страхования фармацевтической деятельности.	Аудит и контроль экологического страхования фармацевтической деятельности.
4. Установление платы за негативное воздействие на окружающую среду.	Оплата за негативное воздействие на окружающую среду.	Аудит оплаты за негативное воздействие на окружающую среду.	Предотвращение негативного воздействия на окружающую среду.	Внедрение технологий с мин. негативным воздействием на окружающую среду.	Расчет выплат за негативное воздействие на окружающую среду.	Контроль выплат за негативное воздействие на окружающую среду.
5. Экологическое загрязнение воды, почвы, воздуха.	Финансирование мер очистки воды, почвы, воздуха.	Внедрение технологий экологической очистки загрязнений	Личное противодействие экол. загрязнению окружающей среды.	Предотвращение экол. загрязнения за счет оптимизации бизнес-процессов.	Мониторинг экологического загрязнения окружающей среды.	Контроль экологического загрязнения окружающей среды.
6. Установление лимитов на выбросы загрязняющих веществ, размещение отходов фармацевтической деятельности.	Соблюдение лимитов на выбросы и размещение отходов фарм. деятельности.	Расчет лимитов на выбросы и размещение отходов фармацевтической деятельности.	Личное участие в размещении отходов фармацевтической деятельности.	Внедрение новых технологий по снижению отходов фармацевтической деятельности.	Снижение технологических выбросов и отходов фармацевтической деятельности.	Контроль выбросов и отходов фармацевтической деятельности.
7. Низкая эффективность налоговых и иных льгот за проведение природоохранных мероприятий.	Повышение эффекта налоговых льгот за природоохранные мероприятия.	Обоснование налоговых льгот за природоохранные мероприятия.	Участие в оптимизации налогообложения.	Изучение современного налогового законодательства.	Мониторинг налоговых льгот за природоохранные мероприятия.	Аудит налоговых льгот за природоохранные мероприятия.

В основу разработанной концепции принятия управленческих решений по противодействию угрозам экологической безопасности фармацевтических организаций положен принцип subsidiarity, который заключается в том, что противодействие угрозам экологической безопасности осуществляется на микроэкономическом уровне, т.е. на уровне фармацевтической организации – так как это является наиболее эффективным, целесообразным и оптимальным.

Концепция представлена в виде Матрицы управленческих решений по предотвращению угроз экологической безопасности фармацевтической организации (Таблица 2). Матрица принятия решений представляет собой таблицу, состоящую из шести столбцов (уровни экологической безопасности) и семи строк (факторы угрозы экологической безопасности); на пересечениях строк и столбцов располагаются ячейки с вариантами управленческих решений по противодействию угрозам. Нами разработано правило принятия управленческих решений – чем левее расположен столбец и выше – строка, тем выше значимость и результативность управленческого решения противодействию угрозам экологической безопасности.



В результате разработана и внедрена в деятельность фармацевтических организаций различных организационно правовых форм программа для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности" (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010615910). Программа реализована на основе концепции принятия управленческих решений по противодействию угрозам экологической безопасности фармацевтических организаций с позиций принципа субсидиарности и система количественной оценки факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации [6-7].

Программа для ЭВМ предназначена для проведения автоматизированного моделирования, анализа и прогнозирования угроз экологической безопасности фармацевтических организаций. Использован язык программирования Microsoft Visual FoxPro 6.0., при этом программа позволяет оценивать уровень угрозы экологической безопасности фармацевтических организаций и аптечных сетей с использованием различных факторов. Важной особенностью программы является наличие «дружественного» интерфейса, кроме того имеется возможность корректировки математической модели угроз экологической безопасности с помощью изменения числовых значений весовых коэффициентов факторов угроз, а также корректировки количества факторов и их формулировки [6-7].

Выводы:

1. В ходе исследования определено понятие угрозы экологической безопасности фармацевтической организации это сформированная, при наличии определенных условий и факторов, экологическая опасность для корпоративных интересов и условий их реализации, а также процесс, действие, направленные на изменение состояния экологической безопасности фармацевтической организации в сторону снижения уровня защищенности её интересов.

2. В результате исследования (анкетирования и интервьюирования фармацевтических работников) установлены основные факторы угроз экологической безопасности фармацевтической организации (внешние и внутренние факторы), проведена экспертная оценка их значимости, рассчитаны числовые значения весовых коэффициентов факторов угроз.

3. На основе теории нечетких множеств сформулирована концепция количественной оценки факторов угроз экологической безопасности фармацевтической организации с помощью расчета оценочного показателя. Концепция реализована с использованием метода взвешенной суммы оценок критериев с точечным оцениванием весов и экономико – математической модели угроз экологической безопасности.

4. Нами установлена направленность вектора приоритета основных факторов угроз и оценочного показателя факторов угроз экологической безопасности.

5. С использованием сформулированного принципа субсидиарности разработана применимая в практике фармацевтических организаций и аптечных сетей концепция принятия управленческих решений по предотвращению угроз экологической безопасности фармацевтической организации.

6. Концепции принятия управленческих решений по противодействию угрозам экологической безопасности фармацевтических организаций использована для разработки программы для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности".

7. Разработанная программа прошла все этапы добровольной государственной регистрации и сертификации, включена в Реестр программ для ЭВМ и позволяет анализировать угрозы экологической безопасности фармацевтических организаций.

Литература

1. Кузнецов Д.А. Оценка значимости угроз для экологической безопасности в фармацевтической деятельности / Д.А. Кузнецов, Э.А. Коржавых, Л.В. Мошкова // Сб. материалов XIX Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., 2012.- С. 522-523.
2. Кузнецов Д.А. Подходы к оценке экологической безопасности в фармации / Д.А. Кузнецов // Вестн. новых медицинских технологий.- 2010.- Т. 17, № 4.- С. 202-205.
3. Кузнецов Д.А. Разработка системы обеспечения экологической безопасности фармацевтической организации. / Д.А. Кузнецов // Вестн. новых медицинских технологий.- 2009.- Т. 16, № 4.- С. 41-42.
4. Кузнецов Д.А. Экологические аспекты деятельности фармацевтических организаций / Д.А. Кузнецов // Фармация XXI века: материалы IV Межрегион. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 14-17.
5. Кузнецов Д.А. Экологическая безопасность: научно-технологические аспекты фармацевтической деятельности / Д.А. Кузнецов // Природно-ресурсный потенциал, экология и устойчивое развитие регионов России: материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. – Пенза, 2006. – С. 124-126.
6. Кузнецов Д.А. Угрозы фармацевтической экономической безопасности: программа /Д.А. Кузнецов. – М., 2010.- (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010615910 / Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам).



7. Кузнецов Д.А. Угрозы фармацевтической экономической безопасности / Д.А. Кузнецов. – М., 2010.- (Свидетельство о регистрации электронного ресурса, отвечающего требованиям новизны и приоритетности № 16296 / Государственная Академия наук, Российская Академия образования).

8. Указ Президента РФ N 590 от 6 мая 2011 г. «Вопросы Совета Безопасности Российской Федерации» Положение о Межведомственной комиссии Совета Безопасности Российской Федерации по экологической безопасности.

9. Федеральный закон № 7-ФЗ от 10.01.2002 (в ред. от 30.12.2012) «Об охране окружающей среды».

THE CONCEPT OF THE ESTIMATION AND COUNTERACTION TO MENANCES OF ECOLOGICAL SAFETY OF PHARMACEUTICAL ACTIVITY

D.A. KUZNETSOV¹
E.A. KORZHAVYKH²

¹*Ryazan State Medical University,
Ryazan*

²*Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow*

e-mail: oef@pharm.rzn.ru

The definition of menaces of ecological safety of the pharmaceutical organization is specified. The concept of accepting of management decisions on counteraction to menaces of ecological safety of the pharmaceutical organizations with usage principle subsidiary is developed. The system of the quantitative estimation of menaces of ecological safety is developed. Concept automation is performed by means of the computer program "Menaces of pharmaceutical economic safety".

Key words: the pharmaceutical organizations, ecological safety menaces.



УДК 543.878:54.04:547.756

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-[(2-ОКСОИНДОЛИН-3-ИЛИДЕН)-2-ОКСИАЦЕТИЛ] АМИНОКИСЛОТ

С.В. КОЛЕСНИК¹
Е.Н. СВЕЧНИКОВА²
Т.Н. СВЯТСКАЯ²
И.Ю. ПЕТУХОВА¹

¹Национальный
фармацевтический
университет Украины, Харьков

²Харьковский национальный
педагогический университет
Украина

e-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

Исследована реакционная способность этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот путем изучения кислотно-основных свойств в бинарном растворителе диоксан-вода (60 об. % диоксана). Рассчитано корреляционное уравнение $pK_a = f(\sigma)$ для этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот, что позволяет прогнозировать кислотно-основные свойства соединений этого гомологического ряда.

Ключевые слова: реакционная способность, N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислоты.

Производные N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот проявляют широкий спектр биологической активности: ноотропную, анксиолитическую, противовоспалительную, диуретическую и др. [2, 6-10], по-этому среди соединений этого класса ведется интенсивный целенаправленный поиск более активных фармакофоров. Фармакологическая активность зависит от способности фармакофора образовывать комплексы с биорецепторами, что связано с реакционной способностью соединений, в частности кислотно – основных равновесий. В связи с этим, исследование количественных характеристик ионизации этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот представляет как теоретический, так и практический интерес.

Целью исследования является изучение реакционной способности этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот в обратимых условиях на модели кислотно-основных равновесий, изучение влияния заместителей на передачу электронных эффектов на реакционный центр и создание математической модели прогнозирования кислотности для соединений этого изоструктурного ряда.

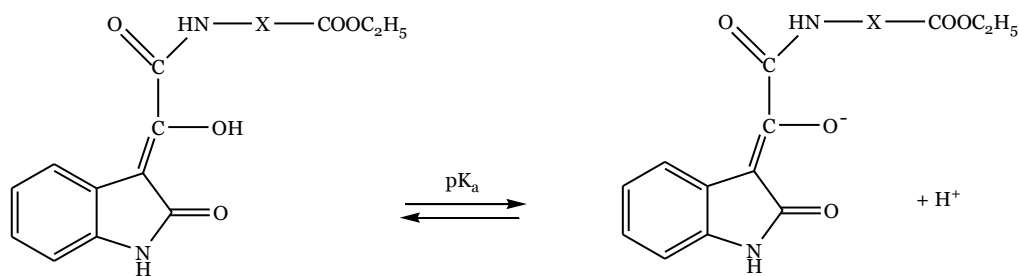
Материалы и методы. Этиловые эфиры N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот были получены при полуторачасовом кипячении соответствующих кислот в абсолютном этаноле в присутствии кислотного катализатора [2].

Смешанный растворитель диоксан-вода (60 объемных % диоксана) готовился из свежеперегнанной дистиллированной воды (бидистиллят), свободной от CO₂, и 1,4-диоксана (о.ч.), не подвергавшегося дополнительной очистке.

Константы ионизации соединений (I-IX) определяли методом потенциометрического титрования [1]. Титрант – 0,05 М водный раствор калия гидроксида, не содержащий CO₂. Концентрация титруемых растворов – 0,005 М в точке полунейтрализации. Измерения проводили на иономере EV-74 с использованием стеклянного (ЭСП 43-074) индикаторного электрода и насыщенного хлорсеребряного, как электрода сравнения. Определения проводили при 25°C в трехкратной повторности. Точность полученных результатов оценивали методами математической статистики малых выборок (доверительная вероятность 0,95) [4].

Результаты и их обсуждение. Реакционная способность этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот определялась в обратимых условиях на модельной реакции их кислотной диссоциации. Выбор реакции обусловлен, с одной стороны, возможностью оценки такого важного для фармакофоров параметра, как кислотность, а с другого – оптимизацией условий синтеза соответствующих гидразидов. Соответствующие данные в литературе отсутствуют.

Изучались кислотно-основные равновесия:



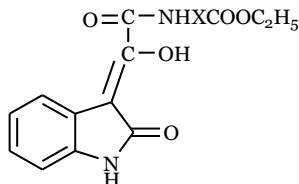
X = CH₂ (I); (CH₂)₂ (II); (CH₂)₃ (III); (CH₂)₄ (IV); (CH₂)₅ (V); CH(CH₃) (VI); CH(CH(CH₃)₂) (VII); CH(CH₂CH(CH₃)₂) (VIII); CH₂CH(C₆H₅)CH₂ (IX)

Константы ионизации (pK_a) этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот (I-IX) определены в смешанном растворителе диоксан-вода (60 объемных процентов диоксана) при 25°C методом потенциометрического титрования. Выбор растворителя обусловлен тем, что в этой смеси сохраняется такой же относительный сдвиг pK_a между соединениями, как в воде [11]. Но в воде соединения (I-IX) практически нерастворимы, то есть определить их pK_a данным методом невозможно. Использованный метод потенциометрического титрования позволяет получить только полуконцентрационные константы ионизации [1], но ранее для различных типов органических соединений было показано [11], что их значения в рамках ошибки эксперимента совпадают с термодинамическими константами. Полученные данные приведены в таблице 1.

Предварительные исследования показали, что этиловые эфиры N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот – одноосновные кислоты с f = 1 и E = M.

Таблица

Свойства этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот общей формулы



Соединение	X	pK _a	ΔpK _a = pK _a _{n+1} - pK _a _n
I	CH ₂	6,88±0,04	0,02
II	(CH ₂) ₂	6,90±0,03	0,02
III	(CH ₂) ₃	6,93±0,02	0,03
IV	(CH ₂) ₄	6,95±0,05	0,02
V	(CH ₂) ₅	6,98±0,04	0,03
VI	CH(CH ₃)	6,88±0,03	
VII	CH(CH(CH ₃) ₂)	6,91±0,03	
VIII	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	6,88±0,02	
IX	CH ₂ CH(C ₆ H ₅)CH ₂	6,93±0,02	

Полученные значения pK_a (таблица) показывают, что соединения (I-IX) являются слабыми кислотами. Удлинение метиленовой цепочки аминокислотных фрагментов молекул снижает кислотность соединений, то есть метиленовые группы в этих структурах проявляют изолирующее действие по передаче электронного влияния заместителей на реакционный центр. Аналогичные особенности этих групп для других классов соединений описаны в работах В.Пальма [5]. Но в отличие от удлинения метиленовой цепи в аминокислотном фрагменте, наличие заместителей в метиленовых группах в рамках ошибки эксперимента не влияет на кислотность (соединения I, VI, VIII). Также не влияет на pK_a эфиров разветвленность радикала и его положение (соединения I, VI, VIII). Это позволяет предположить, что для соединений этого гомологического ряда специфическая сольватация не играет значительной роли, в отличие от их коэффициентов распределения в системе октанол-вода [3].

Обращает внимание, что ΔpK_a = pK_a_{n+1} - pK_a_n,



где n – количество метиленовых групп алифатической цепи практически остается постоянной в рамках ошибки эксперимента (0,02-0,03), то есть возможно существование корреляционной зависимости между pK_a и длиной метиленовой цепи

$$(pK_a = a + bn),$$

где n – количество метиленовых групп алифатической цепи

Корреляционное уравнение имеет вид:

$$pK_a = (6,86 \pm 0,01) + (0,024 \pm 0,001) \cdot n^* \quad (1) \quad n=9 \quad s=9,03 \cdot 10^{-3} \quad r=0,997$$

*для соединений VI, VIII $n=1$; VII $n=2$; IX $n=3$.

Статистические параметры этого уравнения значимы. Уравнение может использоваться для прогнозирования кислотности соединений с различной длиной метиленовой цепи и его разветвленностью.

Для оценки электронного влияния заместителей в рамках принципа свободной энергии проведена количественная оценка влияния длины метиленовой цепи в аминокислотном фрагменте молекул этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот по уравнению Гаммета ($pK_a = a + \rho\sigma$).

Для метиленовой группы было выбрано $\sigma = 0,388$ [5]. Для $(CH_2)_n$ – фрагмента $\sigma(CH_2)_n = n \cdot 0,388$. Получено корреляционное уравнение:

$$pK_a = (8,86 \pm 0,01) + (0,062 \pm 0,002) \cdot \sigma \quad (2) \quad n=5 \quad s=7,30 \cdot 10^{-3} \quad r=0,997$$

Его параметры статистически достоверны с убедительным значением g . Положительный знак реакционного параметра ρ свидетельствует, что удлинению полиметиленовой цепи ослабляет кислотные свойства эфиров. То есть доказано изолирующее влияние метиленовых звеньев на передачу индуктивного эффекта по цепи, что совпадает с литературными данными [5]. Небольшое значение ρ указывает на низкую чувствительность реакционного центра (енольной гидроксидной группы) к удлинению полиметиленовой цепи.

Выводы:

1. Исследована реакционная способность этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот путем изучения кислотно-основных равновесий.
2. Установлено, что данные соединения – слабые одноосновные кислоты. Предложено уравнение их ионизации.
3. Измерены константы ионизации 9 этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот. Показано, что удлинению полиметиленовой цепи ослабляет ионизацию.
4. По уравнению Гаммета проведена количественная оценка влияния метиленовых звеньев в аминокислотном фрагменте молекулы и установлена низкая чувствительность реакционного центра к удлинению полиметиленовой цепи.

Литература

1. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент – М.: Химия, 1964. – 214 с.
2. Колісник С.В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]- ω -амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов, О.В. Ляшенко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т.7, №4(28). – С. 55-59.
3. Колісник С.В. Ліпофільні властивості етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-амінокислот / С.В. Колісник, О.М. Свечнікова, В.В. Болотов // Вісник фармації. – 2010. – №1. – С. 19 – 22.
4. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е.Н. Львовский – М.: Высш. Шк., 1988. – 125 с.
5. Пальм В.А. Основы количественной теории органических соединений / В.А. Пальм – Л.: Химия, 1967. – 356 с.
6. Патент 90357 Україна, МПК (2009) А61К31/33 (2006.01), А61К31/404 (2006.01). Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти як засобів ноотропної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О.; заявл. 21.05.08; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8.
7. Патент 91166 Україна, МПК (2009) А61К31/404 (2006.01), А61К31/405 (2006.01). Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявл. 17.08.09; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.
8. Патент 95533 Україна, МПК (2011.01) А61К31/404 (2006.01). Похідні N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявл. 25.12.09; опубл. 10.08.11, Бюл. № 15.
9. Патент 99014 Україна, МПК (2012.01) А61К31/404 (2006.01), С07D209/34 (2006.01). Метилловий естер N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-амінооцтової кислоти, який проявляє протизапальну дію / Болотов В.В., Колісник С.В., Тюпка Т.І., Лой Т.О., Міщенко А.В.; заявл. 10.11.10; опубл. 10.07.12, Бюл. № 13.



10. Патент на корисну модель 63373 Україна, МПК А61К31/197 (2006.01), А61Р7/10 (2006.01). Застосування пропілового естеру N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]-валіну як діуретичного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Тюпка Т.І., Маркіна А.Ю.; заявл. 25.02.11; опубл. 10.10.11, Бюл. № 19.

11. Свечникова Е.Н. Реакционная способность производных N-фенилантрапиновой кислоты. XIII. Электропроводность растворов 4-нитро-N-фенилантрапиновой кислоты в системе диоксан-вода / Е.Н. Свечникова // Журн. общ. Химии. – 2001. – Т.74, №8. – С. 1356-1359.

REACTIVITY ABILITY OF N-[(2-OXOINDOLIN-3-YLIDENE)-2-OXIACETYL]AMINOACIDS ETHYL ESTERS

S.V. KOLESNYK¹

E.N. SVECHNIKOVA²

T.N. SVYATSKAYA²

I.YU. PETUCHOVA¹

¹*National University of Pharmacy, Ukraine*

²*Kharkiv National Pedagogical University, Ukraine*

e-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

There has been researched the reactivity of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids ethyl esters by studying the acid-base properties of binary solvent dioxane-water (60 vol. % dioxane). There has been calculated correlation equation $pK_a = f(\sigma)$ for N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids ethyl esters, that allows to predict the acid-base properties of the compounds of this homologous series.

Keywords: reactivity ability, N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids.



УДК 615:665.527.92

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ТРАВЫ ДЕВЯСИЛА БРИТАНСКОГО (*INULA BRITANNICA*)

И.Ю. МИТРОФАНОВА
А.В. ЯНИЦКАЯ
В.В. ГУКАСОВА

*Волгоградский государственный
медицинский университет*

e-mail: i.u.mitrofanova@yandex.ru

В статье представлены результаты изучения влияния различных технологических факторов на эффективность экстрагирования флавоноидов из травы девясила британского (*Inula britannica* L.), произрастающего в Волгоградской области.

На основании проведенных исследований, подобраны оптимальные условия извлечения флавоноидов из сырья девясила британского с применением в качестве экстрагента спирта этилового 70%: степень измельчения 1 мм; соотношение сырьё – экстрагент 1:200, трёхкратная экстракция по 15 минут. Разработан режим экстрагирования, обеспечивающий максимальный выход максимальный выход данной фракции биологически активных соединений ($1,64\% \pm 0,009\%$ (в пересчете на рутин) из травы девясила британского.

Ключевые слова: девясил британский, флавоноиды, экстракция.

Не теряет своей актуальности вопрос о расширении сырьевой базы для производства лекарственных средств. Перспективным источником растительного сырья, на основе которого возможно получение отечественных конкурентоспособных эффективных лекарственных препаратов, являются виды рода *Девясил* – *Inula* L.

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации включено лекарственное растительное сырьё (корневища и корни) только 1 вида – *девясила* высокого (*Inula helenium* L.) Тогда как, близкие по систематическому положению и морфологическим признакам к официальному виду *девясила*, на протяжении длительного времени успешно применяемые в народной медицине для лечения различных заболеваний, до сих пор не используются в медицинской практике.

Проведёнными ранее исследованиями установлено, разнообразие химического состава травы *девясила* британского (*Inula britannica* L.) [14], одного из широко распространенных и являющегося ценозообразующим растением на территории Волгоградской области. Наличие в составе *девясила* британского флавоноидов и гидроксикоричных кислот позволяют прогнозировать антиоксидантную [20], гепатопротекторную, противовоспалительную активности его сырья. Однако в нашей стране из-за отсутствия соответствующих нормативных документов *девясил* британский не является официальным растением и не используется в достаточной мере, что делает его приоритетным для фармакогностического изучения и включения в число официальных лекарственных растений. В связи этим представляется актуальной оптимизация процесса экстрагирования сырья *девясила* британского, обеспечивающая максимальный выход данной фракции.

Поэтому целью исследований являлась разработка оптимального режима экстрагирования, обеспечивающего максимальный выход флавоноидов из травы *девясила* британского, произрастающего на территории Волгоградской области.

Материалы и методы. Объектом исследования служило воздушно-сухое сырьё (трава) *девясила* британского, собранное в фазу полного цветения от дикорастущих популяций на территории Волгоградской области в июле-августе 2012 г. Сырьё для исследования было заготовлено в естественных местах произрастания растительных объектов в различных районах Волгоградской области.

Ранее проведенными исследованиями нами установлено, что максимальное извлечение экстрактивных веществ наблюдалось при использовании спирта этилового в концентрации 70% ($41,86 \pm 0,35\%$) [13].

Современные способы переработки и использования лекарственного растительного сырья основываются на извлечении ценных компонентов, их переходе в нейтральный носитель. Основными факторами, влияющими на скорость и полноту экстракции биологически активных веществ из растительного сырья, являются тип экстрагента, температура, степень измельчения сырья, модуль и кратность экстракции, а также продолжительность экстрагирования.

Для оптимизации процесса экстрагирования флавоноидной фракции применяли метод математического планирования эксперимента – метод крутого восхождения по Боксу-Уилсону

[1, 12]. Для изучения зависимости содержания флавоноидов и полноты их экстракции из сырья получали спиртовые извлечения при следующих значениях факторов в различных комбинациях: модуль экстракции 1:10 и 1:200, степень измельчения частиц 1 мм и 5 мм, время настаивания 15 мин и 90 мин в режиме однократной и трехкратной экстракции [3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 18]. В зависимости от комбинаций значений факторов была составлена матрица дробного факторного эксперимента, в соответствии с которой реализовались опыты.

Оценку эффективности экстракции проводили по содержанию экстрактивных веществ и флавоноидов (табл. 2). Содержание экстрактивных веществ определяли в соответствии со статьей ГФ XI [7].

В качестве метода количественного определения флавоноидов в сырье девясила британского выбран метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на способности флавоноидов образовывать окрашенные хелатные комплексы со спиртовым раствором алюминия хлорида в среде кислоты хлористоводородной разведённой. При этом максимум поглощения первой полосы по сравнению с исходным флавоноидом смещается на 35 – 50 нм к видимой области (батохромный сдвиг) [2].

Содержание флавоноидов в извлечениях из травы девясила британского определяли по следующей методике, предложенной Лесовой Ж.С. с соавт. [9, 10]: точную навеску 0,5 г (при модуле экстракции 1:200) и 5,0 г (при модуле экстракции 1:10), измельченную до размера частиц 1 и 5 мм, помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 90 мл 70% спирта этилового. Колбу соединяли с обратным холодильником. Содержимое нагревали на водяной бане в течение 30 минут. Затем колбу охлаждали в прохладном месте до комнатной температуры. Содержимое колбы фильтровали через двойной беззольный фильтр (ФБ-I по ГОСТ 12026-76) в мерный цилиндр вместимостью 100 мл. Объем фильтрата доводили 96% спиртом этиловым до метки. При трехкратной экстракции количество экстрагента делили на три равные части по 30 мл соответственно и эксперимент проводили выше изложенным способом. Далее 5 мл полученного спиртового извлечения из травы девясила британского помещали в мерный цилиндр на 25 мл, добавляли 2 капли кислоты хлористоводородной разведённой и 5 мл 5% спиртового раствора алюминия хлорида безводного. Объем раствора доводили 96% спиртом этиловым до метки. Полученный раствор ставили на 45 минут в защищенное от света место для протекания реакции комплексообразования.

Для приготовления раствора сравнения в мерный цилиндр на 25 мл помещали 5 мл полученного спиртового извлечения, прибавляли 2 капли кислоты хлористоводородной разведённой и доводили 96% спиртом этиловым до метки [10].

Определение процентного содержания суммы флавоноидов проводили в пересчете на тот флавоноид, к спектральным характеристикам которого был близок максимум поглощения полученного спиртового извлечения. У спиртовых извлечений из исследуемых образцов при модуле экстракции 1:200 максимум поглощения после взаимодействия с 1% спиртовым раствором алюминия хлорида в присутствии разбавленной кислоты хлористоводородной находился в области длин волн 408-420 нм, то есть близко к спектральным характеристикам рутина (максимум поглощения ГСО рутина 412 нм), поэтому при пересчете содержания суммы флавоноидов

использовали его удельный показатель поглощения ($A_{1\%}^{1\text{cm}} = 191$, при длине волны 410 нм) [5]. При модуле экстракции 1:10 максимум поглощения после взаимодействия с 1% спиртовым раствором алюминия хлорида в присутствии разбавленной кислоты хлористоводородной отмечался сдвиг в длинноволновую область 430-435 нм, что соответствует спектральным характеристикам кверцетина (максимум поглощения ГСО кверцетина 435 нм), поэтому удельный показатель

поглощения раствора ГСО кверцетина с алюминия хлоридом ($A_{1\%}^{1\text{cm}} = 778$, при длине волны 430 нм) соответственно.

Концентрации флавоноидов и содержание экстрактивных веществ в извлечениях, полученных при различных значениях условиях экстракции заносились в матрицу планирования эксперимента (табл. 1).

На основе полученных значений были составлены уравнения регрессии, в которых коэффициенты (V_i) отражают степень влияния каждого фактора на выход экстрактивных веществ и флавоноидов. Уравнения регрессии подвергались анализу на статистическую значимость и адекватность реальному процессу [1].

На следующем этапе исследования осуществляли определение значений факторов, обеспечивающих максимальный выход флавоноидов и экстрактивных веществ, путем крутого восхождения. По полученному уравнению регрессии была рассчитана серия мысленных опытов (табл. 2 и 3). Из всех полученных значений выбирались эксперименты, которые показывали максимальные значения параметров оптимизации, и подвергались эмпирической проверке [1].



Результаты и их обсуждение. Особое значение на извлечение действующих веществ из растительного материала оказывает степень его измельчения. Известно, что чем больше измельченность, тем полнее протекает диффузия, что обусловлено увеличением поверхности соприкосновения фаз [12]. В результате проведенных нами экспериментов установлено, что максимальный выход флавоноидов отмечался при измельчении сырья до размеров частиц в пределах 1 мм (табл. 1), которое для получения спиртовых извлечений из травы девясила британского предложено считать оптимальным.

Изучение влияния на качество извлечений соотношения сырья и экстрагента показало, что с уменьшением модуля экстракции увеличивается максимальный выход как всей суммы веществ, так и действующей группы БАС (флавоноидов), с которой в большей мере связывают действие сырья девясила британского, наблюдался при соотношении 1:200 (табл. 1). Поэтому данный модуль экстракции был выбран нами как оптимальный.

Было выявлено, что с увеличением времени настаивания выход экстрактивных веществ и флавоноидов уменьшается (табл. 1). В тоже время выход флавоноидов при времени настаивания 15 мин (содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) составило $1,64 \pm 0,02\%$) был незначительно меньше по сравнению с настаиванием в течение 90 минут (содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) составило $1,83 \pm 0,3\%$). Поскольку длительная экстракция приводит к загрязнению вытяжек сопутствующими веществами, снижающими скорость диффузии основной группы веществ [2], а одним из требований к процессу экстрагирования при масштабировании является экономическая рентабельность, то предпочтение было отдано последней комбинации как технологически и экономически более целесообразной. Поэтому, оптимальное время настаивания для травы девясила британского составляет не более 15 минут.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения выхода экстрактивных веществ травы девясила британского

№ п/п	X ₁ измельченность	X ₂ модуль экстракции	X ₃ время настаивания	X ₄ кратность	X ₀	Выход экстрактивных веществ, %				Выход флавоноидов, %			
						Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y _{ср}	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y _{ср}
1	1	1	-1	-1	+	17,29 00	21,370 0	24,8 600	21,17 33	0,15 24	0,14 74	0,14 85	0,14 94
2	-1	-1	-1	-1	+	26,1 637	26,163 7	26,16 37	26,1 637	1,62 39	1,55 06	1,54 19	1,57 21
3	1	-1	-1	1	+	26,1 637	26,163 7	26,16 37	26,1 637	1,62 42	1,63 98	1,64 63	1,63 68
4	-1	1	-1	1	+	23,5 474	23,547 4	23,54 74	23,5 474	0,16 27	0,16 23	0,16 16	0,16 22
5	1	1	1	1	+	22,2 392	22,675 2	22,45 28	22,4 557	0,14 55	0,14 64	0,14 58	0,14 59
6	-1	-1	1	1	+	26,1 637	26,163 7	26,16 37	26,1 637	1,96 34	1,66 66	1,86 39	1,83 13
7	1	-1	1	-1	+	17,44 25	21,803 100	18,45 89	19,2 348	1,20 21	1,38 64	1,26 91	1,28 59
8	-1	1	1	-1	+	22,6 752	21,798 4	21,96 58	22,1 465	0,00 00	0,00 00	0,00 00	0,00 00

Коэффициенты регрессии

B ₁₀	B ₁₁	B ₁₂	B ₁₃	B ₁₄
23,3811	-1,124208333	-1,050375	-0,880925	1,201525
	B ₁₁ λ ₁₁	B ₁₂ λ ₁₂	B ₁₃ λ ₁₃	B ₁₄ λ ₁₄
	-2,2484	-0,0551	-33,0347	1,2015
B ₂₀	B ₂₁	B ₂₂	B ₂₃	B ₂₄
0,8480	-0,043458333	-0,733566667	-0,032183333	0,0960917
	B ₂₁ λ ₂₁	B ₂₂ λ ₂₂	B ₂₃ λ ₂₃	B ₂₄ λ ₂₄
	-0,0869	-0,0385	-1,2069	0,0961



Таблица 2

Расчет и реализация круглого восхождения

№ опыта	x ₁ измельченность		x ₂ ЛРС: экстрагент		x ₃ время настаивания		x ₄ кратность		Выход экстракт. в-в, %
	натур.3 нач.	кодов. знач.	натур.3 нач.	кодов. знач.	натур.3 нач.	кодов. знач.	натур.3 знач.	кодов. знач.	
Мысленные опыты									
1	1	-1,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	3	1,0000	27,4381
2	1	-1,0000	0,010	-0,7143	15	-1,0000	3	1,0000	27,3380
3	1	-1,0000	0,005	-0,8095	30	-0,6000	3	1,0000	27,0857
4	1	-1,0000	0,005	-0,8095	45	-0,2000	3	1,0000	26,7333
5	1	-1,0000	0,005	-0,8095	90	1,0000	3	1,0000	25,6762
Реализованные опыты									
1	1	-1,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	3	1,0000	26,1637
2	1	-1,0000	0,010	-0,7143	15	-1,0000	3	1,0000	26,1637
3	1	-1,0000	0,005	-0,8095	30	-0,6000	3	1,0000	26,1637
4	1	-1,0000	0,005	-0,8095	45	-0,2000	3	1,0000	26,1637
5	1	-1,0000	0,005	-0,8095	90	1,0000	3	1,0000	26,1637

Таблица 3

Расчет и реализация круглого восхождения

№ опыта	x ₁ измельченность		x ₂ ЛРС: экстрагент		x ₃ время настаивания		x ₄ кратность		Выход флавоноидов, %
	натур.3 нач.	кодов. знач.	натур.3 нач.	кодов. знач.	натур.3 нач.	кодов. знач.	натур.3 нач.	кодов. знач.	
Мысленные опыты									
1	1	-1,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	1	-1,0000	1,4213
2	1	-1,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	3	1,0000	1,6135
3	1	-1,0000	0,005	-0,8095	30	-0,6000	3	1,0000	1,6006
4	1	-1,0000	0,010	-0,7143	15	-1,0000	3	1,0000	1,5437
5	3	0,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	3	1,0000	1,5701
Реализованные опыты									
1	1	-1,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	1	-1,0000	1,3131
2	1	-1,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	3	1,0000	1,6391
3	1	-1,0000	0,005	-0,8095	30	-0,6000	3	1,0000	1,406
4	1	-1,0000	0,010	-0,7143	15	-1,0000	3	1,0000	1,2525
5	3	0,0000	0,005	-0,8095	15	-1,0000	3	1,0000	1,2764

Экспериментальные данные свидетельствуют, что однократная экстракция не позволяет полностью истощить сырье и отличается более низким выходом флавоноидов и экстрактивных веществ по сравнению с трехкратной (табл. 1), которая обеспечивает максимальное значение обоих параметров оптимизации. Таким образом, представляется целесообразным использование трехкратной экстракции.

Наиболее значимое влияние на выход флавоноидов травы девясила британского оказывает время настаивания, в меньшей степени на процесс экстрагирования влияют – кратность



экстракции и степень измельчения сырья, и незначительное влияние – модуль экстракции ($B_{23} \lambda_{23} > B_{24} \lambda_{24} > B_{21} \lambda_{21} > B_{22} \lambda_{22}$).

В результате реализации мысленных опытов показано, что максимальный выход флавоноидов при экстрагировании травы девясила британского наблюдается при комбинации факторов:

- степень измельчения 1 мм;
- модуль экстракции 1:200;
- время настаивания 15 минут;
- трехкратная экстракция.

Выводы. В результате исследований установлено, что ведущим фактором, влияющим как на выход экстрактивных веществ, так и на выход флавоноидов является время настаивания. В меньшей степени оказывают влияние степень измельчения сырья и кратность экстракции, незначительно влияет модуль экстракции.

Таким образом, подобраны оптимальные условия извлечения флавоноидов из сырья девясила британского с применением в качестве экстрагента спирта этилового 70%: степень измельчения 1 мм; соотношение сырьё – экстрагент 1:200, трёхкратная экстракция по 15 минут, которые положены в основу разработки технологической схемы получения сухого экстракта из травы девясила британского.

Литература

1. Адлер Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю.П. Адлер, Е.В. Маркова, Ю.В. Грановский – изд. второе, перераб. и доп. – М.: Наука, 1976. – 280 с.
2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учеб. пособие / В.Г. Беликов – 4 изд., перераб. и доп., М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.
3. Блинова О.А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения: автореф. дис. д-ра. фарм. наук: 15.00.01 / О.А. Блинова. – Пермь, 2009. – 44 с.
4. Бубенчиков Р.А. Фармакогностическое изучение растений рода фиалка и спектр их фармакологической активности: автореф. дис. д-р. фарм. наук: 14.04.02/ Р.А. Бубенчиков. – Пятигорск, 2011. – 48 с.
5. Буланкин Д.Г. Исследование по стандартизации и разработке лекарственных средств на основе листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.): автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 14.04.02/ Д.Г. Буланкин. – Самара, 2011. – 23 с.
6. Высочина Г.И. Флавоноиды Мари белой (*Chenopodium album* L.), произрастающей в Сибири / Г.И. Высочина, Т.М. Шалдаева, О.В. Коцуний, Е.П. Храмова // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 107-112.
7. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 336.
8. Евдокимова О.В. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в траве тысячелистника / О.В. Евдокимова // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация, 2007. – №2. – С. 155-160.
9. Лесовая Ж.С. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве манжетки обыкновенной/ Ж.С. Лесовая, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Т.А. Романова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина и фармация. – 2010. – № 12/2. – С. 145-149.
10. Лесовая Ж.С. Разработка методики стандартизации травы репешка обыкновенного по флавоноидам/ Ж.С. Лесовая, Д.И. Писарев, О.О. Новиков// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина и фармация. – 2010. -№ 12/2. С. 150–154.
11. Мелентьева А.Н. Технология и фармакологические эффекты экстракта солянки холмовой (лохеина – Н): автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.02, 14.00.25 / А.Н. Мелентьева. – Тюмень, 2007. – 23 с.
12. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов / С.А. Минина, И.Е. Каухова – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004 – 548 с.
13. Митрофанова И.Ю. Исследование по выбору оптимального экстрагента для извлечения биологически активных веществ травы девясила британского / И.Ю. Митрофанова, Д.М. Талалай// Открытая научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (70; Волгоград; 2012): Материалы. – Волгоград, 2012. – С. 515-516.
14. Митрофанова И.Ю. Фитохимический анализ сырья девясила британского, произрастающего в Волгоградской области / И.Ю. Митрофанова // IV Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения 2011» (Санкт-Петербург; 2011 г): Материалы. – СПб, 2011. – С. 369.
15. Онегин С.В. Фармакогностическое изучение вереска обыкновенного (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.): автореф. дис. канд. фарм. наук. Пермь, 2008.



16. Правдивцева О.Е. Новые подходы к созданию и стандартизации лекарственных средств на основе видов рода *Nuregicum* L.: автореф. дис. ...д-ра. фарм. наук: 14.04.02 / О.Е. Правдивцева. – Самара – 2011. – 50 с.
17. Пупыкина К.А. Исследования по разработке и стандартизации лекарственных растительных средств для профилактики и комплексного лечения заболеваний органов пищеварения: автореф. дис. ... д-ра. фарм. наук: 15.00.02 / К.А. Пупыкина. – Москва, 2008. – 51 с.
18. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств: учебник в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова и др.; под ред. проф. В.И. Чуешова.– Х: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. – 716 с.
19. Шарова О.В. Флавоноиды цветков календулы лекарственной / О.В. Шарова, В.А. Куркин // Химия растительного сырья. – 2007. – №1. – с. 65-68.
20. Zhao Y.M. Chemical constituents of plants from the genus *Inula*. / Y.M. Zhao, M.L. Zhang, Q.W. Shi, H. Kiyota // J. Chem. Biod. 2006. – № 3. – p. 371-384.

THE DIFFERENT TECHNOLOGICAL FACTORS' INFLUENCE ON THE EXTRACTION EFFICIENCY OF THE FLAVONOIDS FROM *INULA BRITANNICA* HERB

I.YU. MITROFANOVA
A.V. YANITSKAYA
V.V. GUKASOVA

*Volgograd State
Medical University*

e-mail: i.u.mitrofanova@yandex.ru

The article presents the research results of the different technological factors effects on the extraction efficiency of on flavonoids from *Inula britannica* herb, growing in the Volgograd region. As a result the optimal extraction conditions were chosen. They included 70% ethyl alcohol, fineness factor 1 mm; plant raw materials to extracting medium ratio 1:200, three stage extraction during 15 minutes. So, it was developed the technology of raw materials extraction, providing the maximum output of this fraction of biologically active compounds (1,64 % ± 0,009 % (in ruti terms) from *Inula britannica* herb.

Key words: *Inula britannica* L., flavonoids, extraction.



УДК 615.31:582.949.27-035.851.012/.014:618.15-008.8

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С МАСЛОМ ЧАБРЕЦА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Н.В. МЕЛЬНИКОВА
А.А. МИЩЕНКО
Л.А. ПУЧКАН

*Запорожский государственный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: Dom.doctor@bigmir.net

На основании использования современных методов математического планирования и моделирования эксперимента были отобраны оптимальные составы мази и суппозиторийев с маслом чабреца для лечения вагинальных заболеваний. Определено скорость и полноту высвобождения тимола из мази и суппозиторийев.

Ключевые слова: вагинальные заболевания, масло чабреца, тимол, фитотерапевтические препараты, вагинальные суппозитории, мазь.

Стремительное развитие цивилизации постоянно изменяет суть и содержание многих существенных явлений и постоянно порождает новые проблемы [1]. Показательным в этом смысле есть инфекционные гинекологические заболевания, как явление, которое имеет определенную социальную значимость [1, 3].

За последние годы наши представления об инфекциях, которые передаются половым путем, претерпели большие изменения, кроме того, возникло много новых проблем. Заболевания, которые передаются половым путем, создают глобальную проблему в современной научной и практической медицине. Значимость данного вопроса возрастает во всем мире в связи с увеличением нарушений генеративной и репродуктивной функции организма, среди которых вульвит, вагиноз, кандидоз, микоплазмоз, хламидиоз и др.

Несмотря на значительное количество имеющихся лекарственных препаратов, почти все они основываются на действующих веществах синтетического или полусинтетического происхождения: антибиотики, противогрибковые субстанции. Как правило, применение этих препаратов в различных лекарственных формах имеет достаточно много негативных влияний на организм: сенсибилизация, аллергические проявления, атрофии, суперинфекции, раздражения и др. [3, 5].

Однако в последнее время специалисты все больше интересуются лекарственными препаратами природного происхождения, что обусловлено как особенностями их химического состава, компоненты которых по структуре близки к метаболитам человеческого организма, так и относительной безопасностью их применения [5]. Это позволяет рекомендовать их для симптоматического, профилактического, продолжительного лечения или безрецептурного применения гораздо шире, чем симптоматические препараты.

Разнообразное применение в фармации начинают находить эфирные масла в различных лекарственных формах. Менее исследованным маслом в фармации есть эфирное масло чабреца. Эфирное масло чабреца – летучая жидкая смесь органических веществ. Газожидкостной хроматографией установлен химический состав масла и их массовые доли: β -мирцен (1,0 – 3,0 %), γ -терпинен (5,0 – 10,0 %), п-цимен (15,0 – 28,0 %), линалоол (4,0 – 6,5 %), терпинен-4-ол (0,2 – 2,5 %), карвакрол (1,0 – 4,0 %), тимол (30,0 – 35,0 %) [7]. Как видно из состава, масло чабреца имеет достаточно большое количество фенолов: карвакрол, тимол, которые обладают сильными бактерицидными, противомикробными, противовирусными, противогрибковыми свойствами, хорошо возбуждают и прекрасно стимулируют иммунную систему организма человека. Высокая биологическая активность компонентов масла позволяет рекомендовать их для создания новых фитопрепаратов.

Цель исследования. Целью исследования была разработка составов и исследования мазей и вагинальных суппозиторийев для лечения вагинальных заболеваний у женщин.

Материалы и методы. Для оптимизации процесса выбора состава мази и суппозиторийев использовали двухфакторные планы дисперсионного анализа с повторным числом наблюдений, а также использовали ряд предпочтительности Дункана ($p=0,05$) и статистическую обработку полученных результатов.

Для проведения эксперимента готовили мазевые и суппозиторные основы, широко применяемые в настоящее время в фармации, как липофильные, так и гидрофильные [2,3,4].

В качестве мазевых основ использовали: a_1 – вазелин + твин-80 + вода; a_2 – глицерин + Т-2 + вода; a_3 – вазелин + Т-2 + глицерин + ПЭО 400 + вода; a_4 – метилцеллюлоза + вода; a_5 – ПЭО 400 + ПЭО 1500; a_6 – проксанол + пропиленгликоль + ПЭО 400.

Для суппозиторных основ отобраны следующие виды : масло какао, заводская жировая основа (ЗЖО), (ПЭО 1500+ ПЭО 400, ПЭО 1500 + глицерин, проксанол 268, витепсол. В качестве эмульгаторов использовали: твин- 80, эмульгатор №1, эмульгатор Т-2.

В качестве основного действующего вещества использовали эфирное масло чабреца крымского (содержание тимола в котором было 30%).

Для оценки скорости и полноты высвобождения основного действующего вещества – тимола, использовали методику Л. Крувчинского. Средой растворения служила вода, температура исследования $32 \pm 1^\circ\text{C}$ для мазей и $37 \pm 1^\circ\text{C}$ для суппозитория. Через 15, 30, 45, 60 и 75 минут производили отбор проб из среды высвобождения и по методике государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) и определяли количество высвободившегося тимола. Результаты высвобождения тимола из мазей и суппозитория представлены на рис.1 и рис.2.

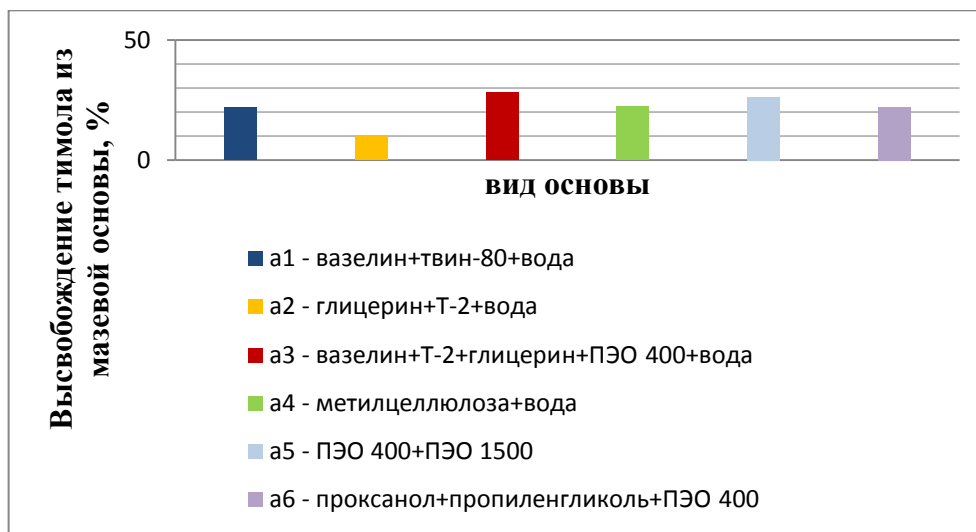


Рис. 1. Высвобождение тимола из мазевой основы в зависимости от вида основы и вида эмульгатора

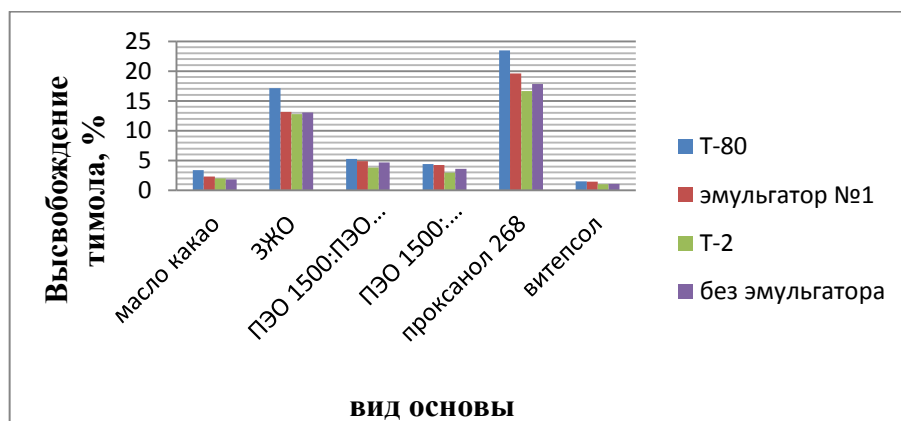


Рис. 2. Высвобождение тимола из суппозитория в зависимости от вида основы и вида эмульгатора

Результаты исследований были подвергнуты дисперсионному анализу и статистической обработке ($p = 0,05$), на основании которого строили ряды предпочтительности Дункана и отобраны оптимальные составы.

Выводы:

На основании использования математического планирования эксперимента был проведен отбор оптимальной композиции мази и суппозитория с маслом чабреца.

Проведенные исследования в опытах «in vitro» позволили определить скорость и полноту высвобождения тимола из мазей и суппозитория.



Выбраны оптимальные составы мази и суппозитория с маслом чабреца с высокими показателями фармацевтической доступности.

Полученные данные свидетельствовали, что вид основы и вид эмульгатора имеют значимое влияние на высвобождение тимола из лекарственных форм и статистически достоверно отобраны лучшие основы для двух лекарственных форм.

Литература

1. Насонова О.И. Вагинальные инфекции: от диагностики к рациональной комплексной терапии / О.И. Насонова // Здоровье женщины. – 2012. – №3. – С. 18-20.
2. Слепнев М.В. Технология экстемпоральных мазей с применением акриловых полимеров: дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.01 / М.В. Слепнев. – СПб., 2004. – 198с.
3. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулиниченко // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24-26.
4. Перцев І.М. Допоміжні речовини в технології ліків / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін... – 2010. – X. : Золоті сторінки, 2010. – 599с.
5. Товстуха Є.С. Фітопрепарати – лікарські засоби майбутнього / Є.С. Товстуха // Фітотерапія в Україні. – №2 – 3 (3). -1998. – С. 20-21.

DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF NEW PHYTOTHERAPEUTIC MEDICATIONS WITH THYME OIL FOR WOMEN'S VAGINAL DISEASES

N.V. MELNIKOVA
A.A. MISHENKO
LA PUCHKAN

Zaporozhye State Medical University

e-mail: Dom.doctor@bigmir.net

According on methods of mathematical planning and modeling experiment was found optimum compositions of ointment and suppositories with thyme oil for the treatment of vaginal diseases. It was determined the speed and completeness of the release of thymol from ointment and suppositories.

Key words: vaginal diseases; thyme oil; thymol; phytotherapeutic remedies; vaginal suppositories; ointment.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616.915

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ КОРИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.Ю. ЖЕРЕБЦОВА¹
В.И. ЕВДОКИМОВ¹
Е.В. ЩИБРИК²
Т.Я. ЧЕБОТАРЕВА²
А.Л. МЕЗЕНЦЕВА³

*¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*²Управление Роспотребнадзора
по Белгородской области*

*³ФБУЗ «Центр гигиены
и эпидемиологии
в Белгородской области»*

e-mail: zherebtsova@bsu.edu.ru

В статье представлен многолетний анализ заболеваемости корью в Белгородской области. Реализация Программы ликвидации местных случаев кори в России привела к выраженному снижению заболеваемости корью в стране и области к 2010 г. Основные причины роста заболеваемости корью в 2012 г. были обусловлены накоплением восприимчивых к кори контингентов в результате нарушения планирования профилактических прививок, недостатками в обеспечении «холодовой цепи». Реализованный в области комплекс дополнительных противозидемических (профилактических) мероприятий позволил предотвратить дальнейшее распространение инфекции и снизить уровень заболеваемости кори.

Ключевые слова: корь, элиминация, заболеваемость, противоэидемические (профилактические) мероприятия.

В настоящее время весь мир находится на этапе глобальной ликвидации (эрадикации) кори, которую планируется осуществить к 2020 г., как задачу XXI века в рамках программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Здоровье для всех».

Под эрадикацией понимают постоянное снижение до нуля во всем мире случаев инфекции, вызванной специфическим агентом, как результат целенаправленных усилий; при этом продолжение мер воздействия больше не требуется, пример – ликвидация натуральной оспы [1].

На пути достижения данной цели предусмотрены промежуточные этапы, одним из которых является элиминация инфекции. Элиминация кори подразумевает отсутствие эндемичной циркуляции вирусов кори на определенной географической территории в течение не менее 12 месяцев при наличии хорошо функционирующей системы эпидемиологического надзора. Критерием ВОЗ, свидетельствующим об элиминации эндемичной кори на территории, является показатель заболеваемости 0,1 на 100 тыс. населения.

В соответствии со стратегическим планом ВОЗ к концу 2015 г. планируется обеспечить элиминацию кори во всех 6 регионах мира, а к 2020 г. ликвидировать корь как минимум в 5 регионах мира.

Российская Федерация разработала национальную программу ликвидации кори в стране и включилась в программу Европейского регионального бюро ВОЗ по глобальной эрадикации этой инфекции в 2002 г.

Мероприятия, предусмотренные национальной программой ликвидации кори, планировалось осуществить в три этапа.

- Первый этап (2002-2004 гг.) – достижение повсеместной стабилизации показателей заболеваемости корью на спорадическом уровне на всех территориях России.



• Второй этап (2005-2007 гг.) – создание условий для предупреждения возникновения случаев кори и полного искоренения коревой инфекции в России.

• Третий этап (2008-2010 гг.) – сертификация территорий, свободных от кори.

В Российской Федерации в 2007-2010 гг., при стабильно высоком охвате населения прививками против кори (по требованию ВОЗ – 95% и более) относительные показатели заболеваемости корью не превышали 1,0 случая на 1 млн. населения, при этом циркуляции эндемичного штамма вируса кори не выявлялось, что свидетельствовало о вступлении страны в стадию элиминации инфекции. По состоянию на 1 января 2011 г. территория Российской Федерации была признана свободной от эндемичной кори.

В 2011 г. Сертификационной Комиссией статус Белгородской области также был определен как территория, свободная от эндемичной кори. При этом учитывались следующие оценочные показатели:

1) заболеваемость корью – менее 1,0 на 1 млн. населения (рис. 1);

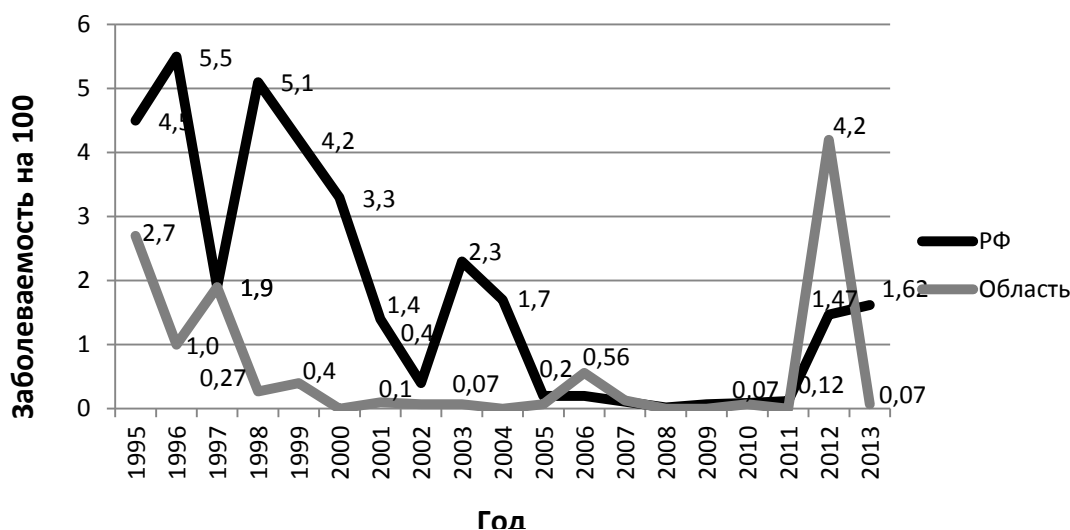


Рис. 1. Динамика заболеваемости корью в РФ и Белгородской области в 1995-2013 гг.

2) отсутствие регистрации местных случаев заболевания с 2007 по 2011 гг.;

3) активный надзор за инфекцией – поиск возможных случаев кори среди больных с другими «экзантемными» заболеваниями независимо от первичного диагноза – обследование не менее 2 человек на 100 тыс. населения ежегодно (30 больных);

4) охват профилактическими прививками. Для оценки данного показателя анализировалась документальная привитость в возрастных группах до 2 лет и до 7 лет (95%); охват двумя прививками взрослых (90%), в т.ч. в группах риска (95% и выше). По итогам 2012 г. в целом по области охват детей составил в 1 год – 96,7%, в 6 лет – 97,0%, взрослых – 97,7%, в т.ч. групп риска – 99,9%.

Однако с середины 2009 г. в странах Западной Европы произошел значительный рост заболеваемости корью, что привело к увеличению числа «завозных» случаев и значительному росту заболеваемости населения России. По итогам 2011 и 2012 гг. показатель заболеваемости в Российской Федерации превысил значение 2010 г. в 4,4 и в 14 раз, соответственно [2]. Регистрируемая в настоящее время заболеваемость корью в субъектах Российской Федерации расценивается как очередной циклический подъем, который наблюдается в последние годы на фоне проводимых профилактических мероприятий с интервалом в 3-4 года [3].

На территории Белгородской области в 2012 г. зарегистрировано 63 случая кори, показатель заболеваемости составил 4,2 на 100 тыс. населения, в то время как в 2008-2009 гг. и 2011 г. случаи кори не регистрировалась. В 2010 г. произошел завоз инфекции из Индии жителем Приморского края, и в 2013 г. также зарегистрирован завоз кори из Азербайджана, однако, данные случаи заболевания не получили на территории области эпидемиологического распространения.

В 2012 г. в эпидемиологический процесс было вовлечено шесть административных территорий области: Белгородский, Чернянский, Прохоровский, Шебекинский, Волоконовский районы и г. Белгород, причем, 70% случаев выявлено в г. Белгород. Доля импортированных случаев кори составила 39,7% (25 случаев). Эпидемиологическое расследование позволило установить завоз инфекции из других городов Российской Федерации: Москва, Санкт-Петербург, Ставрополь, а также стран ближнего зарубежья: Украина (Харьков, Львов) и Азербайджан.

У 10 заболевших была установлена связь с завозными случаями. Следует отметить, что цепочки распространения заболевания не превышали двух поколений воспроизводства инфекции, а число заболевших корью в очагах колебалось от 2 до 5, что свидетельствует о создании условий, препятствующих дальнейшему распространению инфекции. Всего было сформировано 40 очагов кори, из которых 30 (75%) не имели дальнейшего распространения, т.е. с 1 случаем заболевания.

Анализ возрастного состава показал превалирование взрослого контингента – 65% (41 человек) над детьми – 35% (22 ребенка) (рис.2). Среди заболевших корью взрослых преобладали лица с неизвестным прививочным анамнезом – 58,6% (24 человека), 39% (16 человек) составили лица, двукратно вакцинированные, и 2,4% были не привиты по причине отказа. Среди привитых заболевших у 9 (56%) срок между ревакцинацией и заболеванием составлял 16-25 лет, у трех человек (19%) – 26-30 лет, у трех (19%) – 5-15 лет, и лишь 1 больной (6%) имел интервал между вакцинацией и заболеванием менее 5 лет.

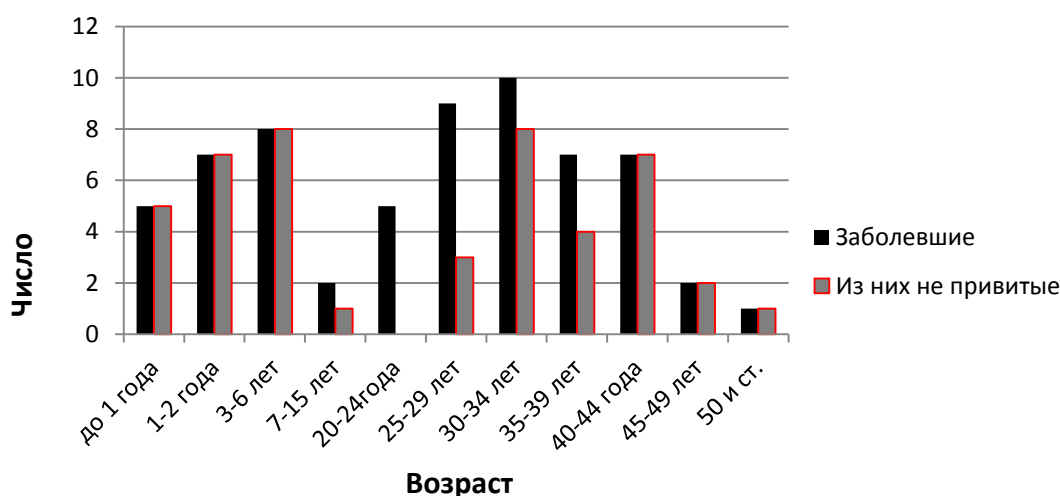


Рис. 2. Число случаев кори, зарегистрированных в Белгородской области в 2012 г., в разных возрастных группах с учетом прививочного анамнеза

В группе заболевших детей до 15 лет абсолютное большинство (95,5%) было представлено не привитыми лицами, среди которых 23,8% составили дети в возрасте до 1 года, т.е. не подлежащие вакцинации по возрасту, 42,9% – дети, не привитые из-за отказа родителей, 23,8% – не привитые по медицинским отводам и 4,8% – по другим причинам. Подростки не были вовлечены в эпидемический процесс.

Было проведено генотипирование материала от двух детей и четырех взрослых. Определена циркуляция двух генотипов вируса кори – «D4 Iran 2010» (завоз из Москвы) и «D4 Enfield 2007» (завоз из Украины). Штаммы группы «D4 Iran 2010» циркулировали в Иране (2010 г.), Узбекистане (2010 г.), Казахстане (2011 г.) и Кыргызстане (2011 г.). В 2010-2011 гг. штаммы этой группы активно циркулировали и в России. Генотип вируса «D4 Enfield 2007» в 2011-2012 гг. вызвал масштабную вспышку в Украине.

Результаты серологических исследований по определению напряженности к иммунитету среди населения области во время ухудшения эпидемической ситуации показало, что 9,9% населения не имели антител к вирусу кори, причем процент серонегативных в разных возрастных группах колебался от 4 до 12% (таблица). Результаты серологического мониторинга явились индикатором качества проводимой профилактической работы в области.

Таким образом, предполагаемыми причинами распространения кори на территории Белгородской области стали:

- 1) недостоверность сведений об иммунизации взрослого населения и, как следствие, неполное планирование иммунизации;
- 2) недостатки в обеспечении «холодовой цепи» – оптимального температурного режима хранения и транспортирования вакцины, имевшие место быть до 2002-2004 гг. на ряде территорий области;
- 3) рост числа отказов и медицинских отводов от иммунизации среди детского населения.



Анализируя распространение инфекции по территории области можно отметить, что заболеваемость была обусловлена завозом инфекции, очаги регистрировались преимущественно в семьях и по месту работы; имело место внутрибольничное распространение и распространение в детских организованных коллективах. Внутрибольничные случаи заболевания регистрировались как в лечебно-профилактических учреждениях г. Белгород, так и в центральных районных больницах (ЦРБ) области: Чернянская ЦРБ – 6 случаев (в т.ч. 4 медицинских работника); Шебекинская ЦРБ – 1 случай (медицинский работник); Городская клиническая больница № 1 г. Белгород – 5 случаев (в т.ч. 4 медицинских работника).

Таблица 1

Результаты серологических исследований сывороток крови на наличие антител к кори среди населения Белгородской области в 2012-2013 гг.

Возраст, лет	Всего обследовано, человек		Отрицательные результаты, абс. число		Отрицательные результаты, %	
	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.
3-4	100	100	4	4	4,0	4,0
9-10	–	100	–	6	–	6,0
16-17	100	100	12	7	12,0	7,0
25-29	200	100	24	5	12,0	5,0
30-35	200	200	19	13	9,5	6,5
40-49	100	200	10	17	9,9	8,5
Итого	700	800	69	52	9,9	6,5

Причинами распространения кори в лечебных организациях области явились:

1) несвоевременное выявление и изоляция больных, по причине поздней диагностики заболевания;

2) не соблюдение противоэпидемического режима;

3) отсутствие прививок (защищенности) против кори у лиц, госпитализированных по уходу за детьми, и медицинских работников.

Для стабилизации эпидемической ситуации на территории области были утверждены и реализованы следующие дополнительные профилактические и противоэпидемические мероприятия:

- медицинским наблюдением было охвачено 296 человек по семейному контакту, 2572 медицинских работника и 1345 человек – по прочим контактам;

- проведено около 4000 исследований на напряженность иммунитета к кори у контактных и лиц без сведений об иммунизации;

- 7 контактными детям в очагах проведена иммуноглобулинопрофилактика;

- 351 человек в очагах заболевания были привиты против кори;

- активизирована санитарно-просветительная работа с родителями.

В результате проведенных мероприятий к началу июня 2012 г. вспышка была ликвидирована. Ухудшение эпидемиологической ситуации по кори на территории области показало наличие восприимчивых лиц, выявило недостатки в организации профилактической работы, в т.ч. вакцинопрофилактики, а также отсутствие настороженности врачей к выявлению данной инфекции.

Таким образом, можно выделить основные характеристики эпидемического процесса кори на территории Белгородской области в настоящее время.

1. Рост заболеваемости корью обусловлен завозами из-за рубежа и заносами инфекции при активной внутренней миграции населения.

2. Выделенные штаммы принадлежали генотипу D4, который был представлен 2 группами вирусов разного происхождения «D4 Iran 2010» и «D4 Enfield 2007».

3. Наличие восприимчивого контингента, как среди детей, так и среди взрослых.

4. Преобладание в структуре заболевших взрослого населения от 25 до 39 лет – 41,3% от всех зарегистрированных больных.

5. Вовлечение в эпидемический процесс не привитых детей до 1 года (7,9%).

6. Регистрация очагов с вторичными случаями заболеваний – 25% (10 очагов).

7. Появление внутрибольничных очагов – 7,5% (3 очага).

В целях обеспечения в дальнейшем возможности проведения сертификации Европейского региона как территории, свободной от эндемичной кори, ВОЗ с 2013 г. реализует в Российской Федерации процедуру верификации – наблюдение и экспертную оценку мероприятий по элиминации кори и их результативности в странах Европейского региона. Данное наблюдение



ние основывается на представляемых ежегодно странами региона доказательных материалах по данной проблеме, подготовленных независимыми экспертными комиссиями стран.

В рамках завершения программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2015 г. и во исполнение программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013-2015 гг.)» на территории Белгородской области продолжается проведение профилактических мероприятий, включающих:

- проверка наличия достоверных данных о прививках против кори у взрослого населения до 35 лет;
- обеспечение высокого уровня охвата (не менее 95%) детей вакцинацией и ревакцинацией против кори в 1 год и 6 лет, в разрезе врачебных участков;
- обеспечение двукратной иммунизации взрослых до 35 лет и медработников до 55 лет;
- обеспечение ежегодного обследования не менее 30 проб сывороток крови с целью активного выявления кори среди больных с другими «экзантемными» заболеваниями;
- поддержание и совершенствование «холодовой цепи».

Литература

1. Dowdle W.R. The principles of disease elimination and eradication // Global disease elimination and eradication as public health strategies. Bulletin of WHO. – 1998. – Vol. 76, No. 2. – P. 22-25.
2. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Цвиркун О.В. и др. Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции // Педиатрия. – 2013. – Том 92, № 1. – С. 9-14.
3. Лыткина И.Н., Запольских А.М. Современные особенности эпидемиологии коревой инфекции в условиях мегаполиса // Педиатрия. – 2013. – Том 92, № 1. – С. 15-17.

CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGY OF MEASLES IN THE MODERN STAGE IN BELGOROD REGION

N.YU. ZHEREBTSOVA¹

V.I. EVDOKIMOV¹

E.V. SHCHIBRIK²

T.YA. CHEBOTAREVA²

A.L. MEZENCEVA³

¹*Belgorod National
Research University*

²*Directorate of Rospotrebnadzor
of Belgorod region*

³*Center for Hygiene and
Epidemiology in Belgorod region*

e-mail: zherebtsova@bsu.edu.ru

Authors describe a long-term analysis of measles incidence in Belgorod region. Implementation of Program of local measles cases liquidation in Russia led to decrease of measles incidence in Russia and in the region by 2010. The primary reasons of increase of measles incidence in 2012 were due to storage of contingents susceptible to measles as a result of vaccination calendar break, defects in adherence of cold chain. Complex of additional anti-epidemic (preventive) measures realized in the region permitted to prevent widespread of infection and to decrease level of measles incidence.

Key words: measles, elimination, incidence, anti-epidemic (preventive) measures.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

- Абрамов А.В.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета, Украина
- Авдеева И. В.** – студентка медицинского института НИУ «БелГУ»
- Агапова Ю.Р.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физики и биомедицинской техники Липецкого государственного технического университета, заведующий отделением пульмонологии ГУЗ Липецкая городская больница №3 «Свободный сокол»
- Алтухова О.Б.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней факультета последипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»
- Андреева А.О.** – аспирант кафедры внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Артемов Д.С.** – врач 27-й городской клинической больницы, г. Харьков, Украина
- Артюх Т.А.** – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры управления и экономики фармации Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Украины
- Ащеулова Т.В.** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Бархина Т.Г.** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы клеточных взаимодействий ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва
- Берёзка Н.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, травматологии и экстремальной медицинской помощи Харьковского национального медицинского университета. Украина
- Болдырев А.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1, НИУ «БелГУ»
- Бондарев В.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней Астраханской государственной медицинской академии
- Бузницкая Е.В.** – аспирант кафедры подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина
- Буракова М.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармакологической академии
- Буханов В.Д.** – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры медико-биологических основ физической культуры НИУ «БелГУ»
- Везенцев А.И.** – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химии НИУ «БелГУ»
- Гадалов В.Н.** – доктор технических наук, профессор кафедры оборудования и технологии сварочного производства Юго-Западного государственного университета, г. Курск
- Гарячий Е.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры экстренной и неотложной медицинской помощи, ортопедии и травматологии Харьковского национального медицинского университета
- Голованова В.Е.** – научный сотрудник группы клеточных взаимодействий ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва
- Горачук В.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры управления здравоохранением Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина
- Гордиевская Е.О.** – кандидат педагогических наук, старший научный сотрудник отдела проблем профессиональной и психологической реабилитации инвалидов ФГБУ СПб НЦЭПР имени Г.А. Альбрехта Минтруда России
- Грачева Н.А.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва
- Гукасова В.В.** – интерн кафедры фармакогнозии и ботаники Волгоградского государственного медицинского университета
- Гулин А.В.** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, профессор Липецкого государственного педагогического университета



- Давиденко Е.В.** – врач – детский аллерголог Коммунального учреждения охраны здоровья «Областная детская клиническая больница № 1» г. Харькова
- Дегтярев С.В.** – доктор технических наук, профессор, декан факультета информатики и вычислительной техники Юго-Западного государственного университета, г. Курск
- Демакова Н.А.** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Демиденко А.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета
- Демкив О.С.** – врач клинической лабораторной диагностики ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород
- Дмитриев В.Н.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Дмитриева Т.В.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Донцов А.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Донцова Е.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Евдокимов В.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-профилактических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Ефремова О.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Жернакова Н.И.** – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского института НИУ «БелГУ»
- Жеребцова Н.Ю.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-профилактических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Журавлев Ю.И.** – кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультета последипломного медицинского образования медицинского института НИУ «БелГУ»
- Завгородняя Н.И.** – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета
- Зуев Н.П.** – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры незаразной патологии БелГСХА имени В.Я. Горина, Белгородский район
- Зуев С.Н.** – аспирант кафедры морфологии и физиологии БелГСХА имени В.Я. Горина, Белгородский район
- Зурнаджянц А.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Астраханской государственной медицинской академии
- Зурнаджянц В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Астраханской государственной медицинской академии
- Иванов В.П.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии НИУ «БелГУ»
- Ильинская А.А.** – врач клинической лабораторной диагностики ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород
- Карнаух М.Н.** – ассистент кафедры хирургической и пропедевтической стоматологии Запорожского государственного медицинского университета, Украина
- Климон Н.Л.** – старший научный сотрудник отдела проблем профессиональной и психологической реабилитации инвалидов ФГБУ СПб НЦЭПР имени Г.А. Альбрехта Минтруда России
- Ковалёва О.Н.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Кожин М.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Козубова Л.А.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологических технологий, управления, экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»
- Колесник С.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры аналитической химии Национального фармацевтического университета Украины, Харьков



- Коржавых Э.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФПК МР Российского университета дружбы народов, г. Москва
- Коровин Е.Н.** – доктор технических наук, профессор, заместитель заведующего кафедрой системного анализа и управления в медицинских системах Воронежского государственного технического университета
- Криштопа Б.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры управления здравоохранением Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
- Крючкова Т.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Кузнецов Д.А.** – кандидат фармацевтических наук, провизор высшей квалификационной категории, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова
- Кузьмина И.Е.** – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем профессиональной и психологической реабилитации инвалидов ФГБУ СПб НЦЭПР имени Г.А. Альбрехта Минтруда России
- Кулинич В.С.** – аспирант кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, научный сотрудник ГУ «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины»
- Кчибеков Э.А.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней Астраханской государственной медицинской академии
- Ладыгин К.В.** – студент медицинского института НИУ «БелГУ»
- Лазарева С.А.** – кандидат медицинских наук, сотрудник международных многоцентровых исследований Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Латшин Д.В.** – аспирант кафедры экстренной и неотложной медицинской помощи, ортопедии и травматологии Харьковского национального медицинского университета
- Литвинова Е.В.** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры управления и экономики предприятия Национального фармацевтического университета Украины
- Литовченко В.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры экстренной и неотложной медицинской помощи, ортопедии и травматологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Маслова Е.В.** – врач клинической лабораторной диагностики ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород
- Мезенцева А.Л.** – заведующая вирусологическим отделением микробиологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Белгородской области»
- Мельникова Н.В.** – преподаватель технологии лекарств Евпаторийского медицинского колледжа «МОНАДА», Украина
- Минина С.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии
- Митрофанова И.Ю.** – кандидат фармацевтических наук, доцент, старший преподаватель кафедры фармакогнозии и ботаники Волгоградского государственного медицинского университета
- Михалева Л.М.** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической морфологии ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва
- Мищенко А.А.** – студентка 5 курса фармацевтического факультета Запорожского государственного медицинского университета, Украина
- Морозова Ю.В.** – клинический ординатор кафедры медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Науменко Л.И.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических основ физической культуры НИУ «БелГУ»
- Негрецкий С.Н.** – аспирант кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина
- Некшелова Е.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института НИУ «БелГУ»



- Новакова О.Н.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Ольховский Д.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Омельченко В.А.** – аспирант кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Украина
- Орлова В.С.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Пажинский А.Л.** – студент медицинского института НИУ «БелГУ»
- Пажинский Л.В.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, заведующий ЛОР-отделением Детской областной клинической больницы, г. Белгород
- Пархоменко Л.К.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой подростковой медицины Харьковской медицинской академии последиplomного образования, Украина
- Пашков А.Н.** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с экологией Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Петров А.Ю.** – доктор фармацевтических наук, профессор, старший научный сотрудник заведующий кафедрой фармации Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Петухова И.Ю.** – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии Национального фармацевтического университета Украины
- Попов С.С.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Посылкина О.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики предприятия Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина
- Пучкан Л.А.** – преподаватель технологии лекарств, кандидат фармацевтических наук, доцент Запорожского государственного медицинского университета, Украина
- Пучкова Е.М.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармакологической академии
- Радионова В.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Романина Д.М.** – ассистент кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета, Украина
- Романова Т.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Ромащенко О.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и фармакологии НИУ «БелГУ»
- Русанов В.М.** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача ГБУ «Станция переливания крови», г. Москва
- Рындина Н.Г.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета. Украина
- Рыценко О.А.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Саед М.А.** – ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Свечникова Е.Н.** – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой химии Харьковского Национального педагогического университета
- Святская Т.Н.** – кандидат химических наук, доцент кафедры химии Харьковского Национального педагогического университета



- Серебровский В.И.** – доктор технических наук, профессор Курской государственной сельскохозяйственной академии»
- Собянин Ф.И.** – доктор педагогических наук, профессор, заведующий кафедры теории и методики физической культуры факультета физической культуры педагогического института НИУ «БелГУ»
- Соколовский П.В.** – аспирант кафедры общей химии НИУ «БелГУ»
- Сердюков М.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней Астраханской государственной медицинской академии
- Сорокин В.В.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии
- Сосин И.К.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры наркологии Харьковской медицинской академии последипломного образования
- Старобина Е.М.** – доктор педагогических наук, руководитель отдела проблем профессиональной и психологической реабилитации инвалидов ФГБУ СПб НЦЭПР имени Г.А. Альбрехта Минтруда России
- Стативко О. А.** – студентка медицинского института НИУ «БелГУ»
- Столярова А.О.** – магистр по направлению «Биология» кафедры медицинской биохимии и микробиологии Воронежского государственного университета
- Страшок Л.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина
- Теслев А.А.** – ассистент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии
- Титов В. С.** – доктор технических наук, заведующий кафедрой вычислительной техники Юго-Западного государственного университета, г. Курск
- Титова А.Ю.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Толмачева С.В.** – заведующая клинико-диагностической лабораторией ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород
- Толочко В.М.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедры управления и экономики фармации Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Украины
- Тучкина И.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Тхай С.В.** – генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский медицинский научно-производственный центр «РОСПЛАЗМА» Федерального медико-биологического агентства России, г. Киров
- Тхорикова В.Н.** – врач-терапевт городской поликлиники №7 МБУЗ «Городская клиническая больница №2», г. Белгород
- Тысячка Г.М.** – врач гинеколог детского и подросткового возраста Луганской областной детской клинической больницы, соискатель кафедры акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета
- Хурасева А.Б.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Курского государственного медицинского университета
- Цубанова Н.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Украины
- Чеботарева Т.Я.** – заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Белгородской области
- Чурносков М.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры медико-биологических дисциплин факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Шаповалов В.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор, начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации



- Шаповалов В.В. (мл.)** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Шаповалова В.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Шеремет С.А.** – врач-травматолог Шебекинской ЦРБ, Белгородская область, Россия
- Школьник В.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Штрыголь С.Ю.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Национального фармацевтического университета Украины
- Шувера Е.В.** – аспирант кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Шульгин К.К.** – кандидат биологических наук, ассистент кафедры медицинской биохимии и микробиологии Воронежского государственного университета
- Шумова Н.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Шушлятин О.И.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина
- Щеголева Н.Н.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва
- Щибрик Е.В.** – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Белгородской области
- Юрьева К.А.** – ассистент кафедры системного анализа и управления в медицинских системах Воронежского государственного технического университета
- Яницкая А.В.** – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники Волгоградского государственного медицинского университета
- Ярмыш Н.В.** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета, Украина



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- | | | |
|--|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) УДК научной статьи; 2) аннотация статьи (не более 1200 знаков); 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны); | } | <p><i>на русском
и английском
языках</i></p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 5) внешняя рецензия доктора наук; 6) текст статьи; 7) ссылки. | } | <p><i>на русском
языке</i></p> |

Технические требования к оформлению текста статьи

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.

2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 13 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **10 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **9 пт**).

3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.

4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.

5. Объем статей: до **8 страниц**.

6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в одном экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»—«меньше» ($P > 4$), « \pm » (0,3 \pm 7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.



Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ¹
Л.Н. ПЕТРОВ²

¹⁾Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²⁾МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две большие категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса, и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипотеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV¹
L.N. PETROV²

¹⁾Belgorod National Research University

²⁾Municipal hospital №2, Belgorod

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Васильевич

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ «БелГУ»
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44



Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг., баллы

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. Оформление графических объектов

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

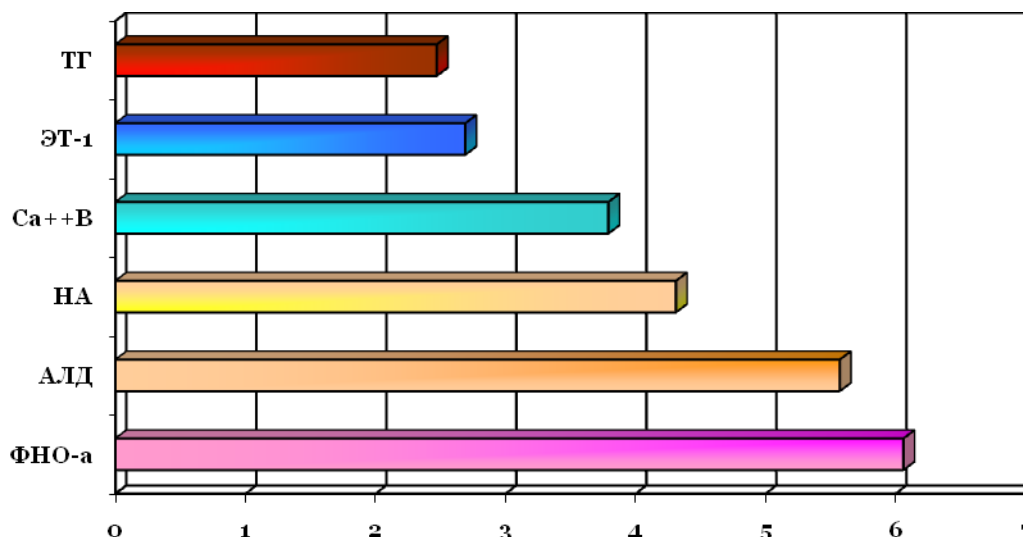


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

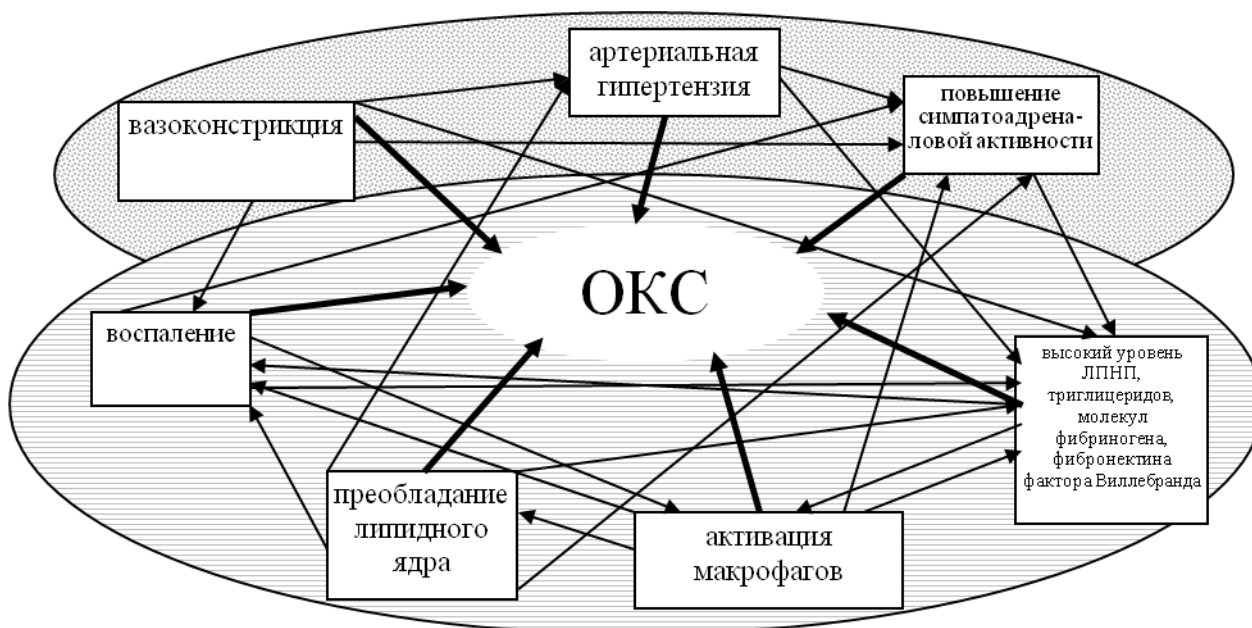


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Воз- вращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.