

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 1(15) 2014 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Выходит 4 раза в год

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
The First Sechenov Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of Russian Federation
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес редакции

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
здание Научно-исследовательского центра,
левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

Телефон редакции

(495) 609-14-00, доб. 3018

Директор издательства: Г.В. Кондрашов

Выпускающий редактор: И.А. Емелин

Верстка: Е.В. Комарова

Корректор: И.А. Емелин

Издатель

Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной
медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>,
входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в объединенном каталоге агентства
«Пресса России» — 29124

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» — 25249

Формат 60x90 1/8. Печ. л. 19.0

Печать цифровая. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Перепечатка и любое воспроизведение материалов
и иллюстраций в электронном виде из журнала
«Сеченовский вестник» допускается только
с письменного разрешения учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор

Editor-in-Chief

П.В. Глыбочко P.V. Glybochko

Заместитель главного редактора

Deputy Editor-in-Chief

В.Н. Николенько V.N. Nikolenko

Ответственный секретарь

Executive Secretary

Ю.В. Несвижский Yu.V. Nesvizhsky

Редакционная коллегия

Editorial Collegium

О.И. Адмакин	O.I. Admakin (Россия)
Е.И. Алексеева	E.I. Alekseeva (Россия)
И.Н. Денисов	I. N. Denisov (Россия)
Н.Н. Камынина	N.N. Kamynina (Россия)
И.И. Краснюк	I.I. Krasnyuk (Россия)
П.Ф. Литвицкий	P.F. Litvitsky (Россия)
В.И. Подзолков	V.I. Podzolkov (Россия)
Г.В. Раменская	G.V. Ramenskaya (Россия)
В.А. Решетников	V.A. Reshetnikov (Россия)
А.А. Свистунов	A.A. Svistunov (Россия)
С.В. Смердин	S.V. Smerdin (Россия)
В.В. Фомин	V.V. Fomin (Россия)
И.М. Чиж	I.M. Chizh (Россия)
Е.В. Ших	E.V. Shikh (Россия)

Редакционный совет

Editorial Board

Ю.Г. Аляев	Yu.G. Alyaev (Россия)
А.А. Баранов	A.A. Baranov (Россия)
Г. Барбали	G. Barbagli (Италия)
Ю.Н. Беленков	Yu.N. Belenkov (Россия)
Л.А. Бокерия	L.A. Bokeriya (Россия)
А.И. Вялков	A.I. Vyalkov (Россия)
Э.И. Гальперин	E.I. Galperin (Россия)
С.В. Готье	S.V. Gotje (Россия)
И.И. Дедов	I.I. Dedov (Россия)
Н.А. Мухин	N.A. Mukhin (Россия)
Г.Г. Онищенко	G.G. Onishchenko (Россия)
В.И. Покровский	V.I. Pokrovsky (Россия)
А.В. Решетников	A.V. Reshetnikov (Россия)
Р. Риенмюллер	R. Rienmüller (Австрия)
Х.Э. Санер	H.E. Saner (Швейцария)
В.П. Сергиев	V.P. Sergiev (Россия)
А.Н. Стрижаков	A.N. Strizhakov (Россия)
Г.Т. Сухих	G.T. Sukhikh (Россия)
А.Л. Сыркин	A.L. Syrkin (Россия)
Й.-М. Танген	J.-M. Tangen (Норвегия)
С.К. Терновой	S.K. Ternovoi (Россия)
А.Ф. Черноусов	A.F. Chernousov (Россия)
В.И. Чиссов	V.I. Chissov (Россия)
Б. Эдвин	B. Edwin (Норвегия)
Н.Н. Яхно	N.N. Yakhno (Россия)

«ОБЗОРЫ»

«REVIEWS»

*В.Н. Николенко, А.И. Вялков,
С.А. Мартынчик, Е.А. Глухова*

5

*V.N. Nikolenko, A.I. Vyalkov,
S.A. Martynchik, E.A. Glukhova*

О ПРОБЛЕМАХ ФОРМИРОВАНИЯ
УНИВЕРСИТЕТОВ МИРОВОГО
УРОВНЯ И РЕЙТИНГАХ
ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ

THE PROBLEMS OF FORMATION OF
WORLD-CLASS UNIVERSITIES AND
THE RANKING POSITIONING

А.С. Киселев

15

A.S. Kiselev

СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНЫ В ОБЛАСТИ
ПРОФИЛАКТИКИ СЕМЕЙНЫХ
АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА
(ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА)

SOCIAL INDIVIDUAL
CIRCUMSTANCES OF
THE PERSONALIZED MEDICINE
IN PREVENTION OF THE FAMILY
OF FETUS ANOMALIES (REVIEW
OF INTERNATIONAL EXPERIENCE)

Г.М. Кавалерский, А.П. Середя

30

G.M. Kavalersky, A.P. Sereda

ДЕФОРМАЦИЯ ХРУСТАЛИКА
ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА
И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

HABIT JLD SYNDROME.
HISTORICAL AND SYSTEMATIC
REVIEW

Г.Р. Табеева

40

G.R. Tabeeva

ФИБРОМИАЛГИЯ

FIBROMYALGIA

«КАРДИОЛОГИЯ»

«CARDIOLOGY»

*П.Ф. Литвицкий,
Н.Ф. Нуралиева, С.П. Сергеева*

47

*P.F. Litvitsky, N.F. Nuralieva,
S.P. Sergeeva*

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ СТРЕССОВОЙ
ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

THE STRESS INDUCED
HYPERGLYCEMIA OF
PATHOPHYSIOLOGICAL
SIGNIFICANCE IN STROKE PATIENTS

Д.А. Напалков, А.А. Соколова

55

D.A. Napalkov, A.A. Sokolova

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К
ВЫБОРУ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ
ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

RATIONAL APPROACH TO
SELECTION OF ANTICOAGULATION
FOR STROKE PREVENTION
IN PATIENTS WITH ATRIAL
FIBRILLATION OF NON-
VALVULAR ETIOLOGY

Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров,
И.А. Винокуров

63

*Yu.V. Belov, R.N. Komarov,
I.A. Vinokurov*

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА
ПАЦИЕНТОВ К ОПЕРАЦИЯМ
ПРИ АНЕВРИЗМАХ АОРТЫ

PREOPERATIVE PREPARATION
OF PATIENTS FOR AORTIC
ANEURYSM SURGERY

«ПЕДИАТРИЯ»

«PEDIATRICS»

И.В. Озерская, Н.А. Геппе,
У.С. Малявина, Г. Чакроборти

70

*I.V. Ozerskaya, N.A. Geppe,
U.S. Malyavina, G. Chakroborti*

ОСОБЕННОСТИ МУКОЦИЛИАРНОЙ
СИСТЕМЫ РЕСПИРАТОРНОГО
ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ
РИНИТОМ

MUCOCILIARY SYSTEM
OF THE RESPIRATORY TRACT IN
CHILDREN WITH ASTHMA AND
ALLERGIC RHINITIS

А.В. Витебская

75

A.V. Vitebskaya

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДАУНА

THE ENDOCRINOLOGICAL
ASPECTS OF DOWN'S SYNDROME

Н.А. Геппе, А.Б. Малахов,
И.К. Волков, И.А. Дронов

79

*N.A. Geppe, A.B. Malakhov,
I.K. Volkov, I.A. Dronov*

ДИСКУССИОННЫЕ
ВОПРОСЫ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

DISCUSSION QUESTIONS ABOUT
COMMUNITY-ACQUIRED
PNEUMONIA IN CHILDREN

Г.А. Лыскина, О.Г. Ширинская

84

G.A. Lyskina, O.G. Shirinskaya

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА
ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ
СЛИЗИСТО-КОЖНОГО
ЛИМФОНОДУЛЯРНОГО СИНДРОМА
(СИНДРОМА КАВАСАКИ)

A MODERN VIEW ON
DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF THE MUCOCUTANEOUS
LYMPHONODULAR SYNDROME
(KAWASAKI SYNDROME)

А.В. Кудрявцева, Т.Н. Короткова

90

A.V. Kudryavtseva, T.N. Korotkova

ФАКТОРЫ РИСКА
ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО
ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

RISK FACTORS FOR PROGRESSIVE
ATOPIC DERMATITIS
IN CHILDREN

«СТАНОВЛЕНИЕ ВРАЧА»

«BECOMING A DOCTOR»

Б.Л. Лихтерман

94

B.L. Lichterman

СТАНОВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ
СПЕЦИАЛЬНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ
НЕЙРОХИРУРГИИ). ЧАСТЬ III.
ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР

THE EMERGENCE OF A MEDICAL
SPECIALTY (WITH PARTICULAR
REFERENCE TO NEUROSURGERY).
PART III. INSTITUTIONAL FACTOR

И.И. Косарев, Р.В. Шурупова

КТО ДОЛЖЕН ОБУЧАТЬ СТУДЕНТОВ

99

I.I. Kosarev, R.V. Shurupova

WHO SHOULD TEACH STUDENTS

«НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ»

«ACADEMIC LIFE»

МАТЕРИАЛЫ II-й НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ И СЫРЬЯ ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ»
(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

102

MATERIALS OF THE II-nd
SCIENTIFIC-PRACTICAL
CONFERENCE «MODERN ASPECTS
OF THE USE OF VEGETABLE
RAW MATERIAL AND RAW
MATERIALS OF NATURAL ORIGIN
IN MEDICINE» (ABSTRACTS)

В.Н. Николенко,

д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной деятельности и профессор кафедры анатомии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

А.И. Вялков,

д.м.н., академик РАМН, профессор, директор НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.А. Мартынич,

д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.А. Глухова,

к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории координации межвузовских исследований по проблемам общественного здоровья и управления здравоохранением НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

V.N. Nikolenko,

MD, prof., pro-rector for research and innovation and professor of the chair of human anatomy of the I.M. Sechenov First MSMU, head of the chair of normal and topographic anatomy of the Faculty of Fundamental Medicine of the MSU named after M.V. Lomonosov

A.I. Vyalkov,

MD, academician of RAMS, prof., director of the Research Institute of public health and health management of the I.M. Sechenov First MSMU

S.A. Martynchik,

MD, deputy director for scientific research of the Research Institute of public health and health management of the I.M. Sechenov First MSMU

E.A. Glukhova,

PhD, senior researcher of the Laboratory of coordination of inter-institutional research on public health and health management of the Research Institute of public health and health management of the I.M. Sechenov First MSMU

О ПРОБЛЕМАХ ФОРМИРОВАНИЯ УНИВЕРСИТЕТОВ МИРОВОГО УРОВНЯ И РЕЙТИНГАХ ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ

THE PROBLEMS OF FORMATION OF WORLD-CLASS UNIVERSITIES AND THE RANKING POSITIONING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Светлана Александровна Мартынич, заместитель директора по научной работе НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением

Адрес: 119021, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1

Телефон: 8 (495) 245–29–67

E-mail: kate_mart@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 18.02.2014

Статья принята к печати: 11.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Svetlana Aleksandrovna Martynchik, deputy director for scientific research of the Research Institute of public health and health management

Address: 11 Mokhovaya str., Moscow, 103904

Tel.: 8 (495) 245–29–67

E-mail: kate_mart@mail.ru

The article received: 18.02.2014

The article approved for publication: 11.03.2014

Аннотация. В статье представлена концепция формирования «университета мирового класса», обсуждаются возможные стратегии и пути становления ведущих университетов мира. Описана эволюция международных рейтингов, индикаторы оценки. Анализируется специфика решения таких задач, как повышение качества научной и преподавательской деятельности, уровня финансирования деятельности и эффективного управления.

Annotation. The article introduces the concept of forming a «world-class university», discusses the possible strategies and the way to becoming the leading universities in the world. Shows the evolution of the international rankings, evaluation indicators. Analyzed the specific tasks such as improving the quality of research and teaching, the level of funding and effective management.

Ключевые слова. Университет мирового класса, рейтинг университетов, индикаторы рейтинговой оценки.

Key words. World-class university, university rankings, indicators rated.

ВВЕДЕНИЕ

В системе образования исследовательские университеты важны для подготовки специалистов, ученых и исследователей, генерирующих новые знания и инновационные технологии. Университеты становятся ключевыми организациями в глобальной конкуренции за самые передовые знания и творческие умы на глобальном рынке образовательных услуг, который становится важной составляющей мировой экономики. В данном контексте правительства многих стран все больше осознают необходимость того, чтобы их лучшие университеты действительно были в авангарде мирового интеллектуального и научного развития.

Закрепленная указом Президента задача вхождения к 2020 году пяти российских вузов в первую сотню исследовательских университетов в соответствии с мировыми рейтингами представляется многим экспертам более чем амбициозной. Сложно делать прогнозы относительно того, в какой степени она будет решена, однако уже дан старт программе повышения глобальной конкурентоспособности вузам, которые будут отвечать мировым стандартам.

1. ПОНЯТИЕ УНИВЕРСИТЕТА МИРОВОГО КЛАССА

В последние десять лет термин «университет мирового класса» ассоциируется не только с высоким качеством учебной и научной деятельности в системе образования, но и — что не менее важно — с высоким потенциалом для успешной конкуренции на мировом рынке услуг образования, а также в области создания и распространения передовых знаний [5, 7].

Концепция «университета мирового класса» приведена на рис. 1.

Из рис. 1 следует, что «университет мирового класса» определяется как вуз, способный конкурировать на глобальном рынке образовательных услуг путем приобретения, адаптации и создания передовых знаний, улучшения качества преподавательской и исследовательской деятельности, повышения уровня финансирования деятельности и системы эффективного управления [7].

Как правило, считается, что «университеты мирового класса» — это вузы, входящие в первые 30–50 позиций глобального международного рейтинга университетов [10].

Статус ведущего учреждения требует подтверждения со стороны внешнего мира, международного признания. До недавнего времени процесс получения такого статуса опирался на субъективную оценку, основанную преимущественно на репутации вуза. За последние несколько лет появились объективные методы выявления и классификации «университетов мирового класса». Существующие методики ранжирования вузов предусматривают присвоение категорий университетам как внутри одной страны, так среди стран мира [11].

Несмотря на серьезные методологические ограничения любой процедуры ранжирования, «университеты мирового класса» получают свое признание, в том числе за «продукцию высшего качества». Они выпускают высококвалифицированных специалистов, пользующихся большим спросом на рынке труда, ведут самые актуальные исследования, материалы которых публикуются в лучших научных журналах, а те из них, которые ориентированы на научно-техническую деятельность, вносят свой вклад в появление инновационных технических подходов посредством патентования и лицензирования своих достижений.

Учеными составлен перечень ключевых характеристик «университета мирового класса», охваты-



Рис. 1. Концепция университета мирового класса

вающий широкий диапазон параметров рейтинга, трудно поддающихся объективной оценке: от международной репутации университета до таких понятий, как вклад университета в развитие общества [2].

Анализ этих международных рейтингов показывает, что университеты, входящие в тридцатку лучших, имеют ряд общих характеристик. В этой связи уместно напомнить три атрибута «университета мирового класса», выделяемых Дж. Салми: высокая концентрация талантов (среди преподавателей и студентов), изобилие ресурсов (финансирование и инфраструктура) и гибкое управление (инновационные решения и отсутствие бюрократических преград) [7].

Первой характеристикой «университетов мирового уровня» является концентрация талантов. Отличительной чертой в этой связи становится возможность университетов самостоятельно проводить процедуру отбора талантливых студентов, преподавателей и исследователей с самыми высокими академическими показателями. Вузы стимулируют также высокую мобильность студентов и профессорско-преподавательского состава. В вузах с ограниченной внутренней мобильностью студентов и преподавателей существует опасность академической замкнутости. Сильная международная составляющая при отборе студентов и преподавателей относится к преимуществам университета, позволяет преодолевать консерватизм и застой в научно-образовательной среде. В этом контексте концентрация талантов и международное сотрудничество приводит к повышению потенциала вузов, развития систем обмена знаниями.

Изобилие ресурсов является второй характеристикой, присущей большинству «университетов мирового класса», необходимость которой продиктована огромными затратами на содержание и эксплуатацию наукоемких университетских комплексов. Объем затрат на содержание университетов является одной из основных предпосылок, определяющей качество их деятельности. Такие университеты имеют три основных источника финансирования: государственное финансирование, привлечение частного капитала, плата за обучение и гранты на проведение научных исследований.

Третья характеристика «университетов мирового уровня» связана со структурой управления, конкурентоспособной средой, степенью академической свободы и автономии управления. К другим важным элементам управления относятся: организация университетского пространства, наличие лидеров, сильная команда менеджеров, академическая культура.

В то же время вряд ли можно создать «университет мирового класса» без целевой государственной программы и поддержки, хотя бы потому, что создание передовых научных центров и подразделений требует высоких затрат.

Большое значение имеет выбор стратегии формирования «вузов мирового класса» (модернизация, слияние или создание новых учебных заведений). Каждый из названных подходов имеет свои преимущества и недостатки.

Одним из основных преимуществ первого подхода является то, что он значительно дешевле, чем организация новых вузов. Вторым вариантом является слияние существующих вузов, что приводит к укреплению вузов и повышению их капитализации. Создание новых вузов возможно при условии, что финансовые ресурсы не являются ограничивающим фактором.

После принятия решения о создании «университета мирового уровня» роль государства становится определяющей в отношении постоянной финансовой поддержки нового университета, совершенствования управления и создания благоприятных правовых условий для осуществления национальной инновационной политики.

При всей важности государственного влияния результаты реформирования зависят от самих университетов, от их стратегии в глобальной конкуренции, от преобразования этой стратегии в конкретные программы и задачи, планирования изменений [6].

Одним из способов ускорить процесс реорганизации вуза в «университет мирового класса» является эффективное использование возможностей интернационализации за счет влияния различных культур. При постоянном пополнении интеллектуального капитала деятельность лучших университетов всегда остается динамичной.

Долгосрочная стратегия реорганизации вуза до уровня мирового класса должна включать такие элементы, как [6]:

- стабильное финансирование осуществляемых университетами инноваций;
- изменение нормативно-правовой базы, позволяющее вузам гибко и эффективно использовать эти средства, привлекать лучших профессоров и изменять учебные планы по мере необходимости;
- радикальные изменения в структуре, кадровом составе и управлении, обеспечивающие стимулы для молодых и энергичных талантов;
- активное участие в международных обменах, поддержка международного сотрудничества в области обучения и научных исследований.

Два ключевых аспекта будут играть определяющую роль в укреплении преподавательского и научно-исследовательского потенциала российских университетов, стремящихся достичь мирового уровня [4].

Во-первых, важно определить возможности подлинной кооперации между академиями наук и университетами, ведущими научно-исследовательскую работу. Во-вторых, необходимо пересмотреть преобладающие системы оплаты труда с тем, чтобы со-

действовать привлечению лучших академических кадров из ведущих университетов других стран. Система оплаты труда должна быть реорганизована таким образом, чтобы стимулировать конкуренцию и вознаграждение за результат. Кроме того, необходимо найти стимулы для повышения уровня внутренней мобильности кадров для обеспечения постоянной поддержки инноваций и творчества.

В связи с изложенными выше проблемами возникает общий вопрос о том, как финансировать университеты, стремящиеся достичь мирового уровня. При выделении дополнительных ресурсов важно рассмотреть возможность направления большего объема средств на научно-исследовательские и опытные разработки на реальной конкурсной основе, на создание особых стимулов для сотрудничества с отечественными и иностранными научно-исследовательскими институтами, университетами и частными компаниями, на привлечение иностранных профессоров и исследователей мирового уровня. Необходимо разработать модели управления, предусматривающие эффективную деятельность, ориентированную на результат.

2. ОБЗОР ОСНОВНЫХ МИРОВЫХ РЕЙТИНГОВ УНИВЕРСИТЕТОВ

В течение последнего десятилетия в мировом научно-образовательном сообществе ведутся активные дискуссии по поводу получивших широкое распространение глобальных международных рейтингов университетов: исследователи обсуждают их объективность, преимущества и недостатки по сравнению с другими способами сопоставления де-

ятельности вузов, перспективы дальнейшего развития рейтингов вузов.

Университетские рейтинги служат ориентиром при осуществлении политики развития национальных систем образования. Популярность рейтингов определяется увеличением значимости человеческого капитала в экономическом развитии современных государств. Именно в формировании человеческого капитала, отвечающего основным социальным, экономическим, культурным требованиям современного общества, ведущую роль играют высшие учебные заведения.

Проблема рейтингов современных вузов актуализирована происходящими во всем мире процессами глобализации, которая послужила импульсом для развития межуниверситетского сотрудничества и академической мобильности, она же придала новую значимость вопросам сопоставления уровня и качества научно-образовательной деятельности вузов всего мира [2].

Трансформация университетского образования в условиях глобальных экономических изменений вызвана информационной революцией. Глобализация способствовала осознанию необходимости повышения качества современных систем образования, упрочнения их позиций в глобальном образовательном пространстве, а также усилила конкурентную борьбу как между отдельными вузами, так и между национальными системами высшего образования.

Возросшая конкуренция подтолкнула развитие новых информационно-коммуникационных технологий, применение современных аналитических инструментов — университетских рейтингов для сопоставления «успешности» работы вузов [3].

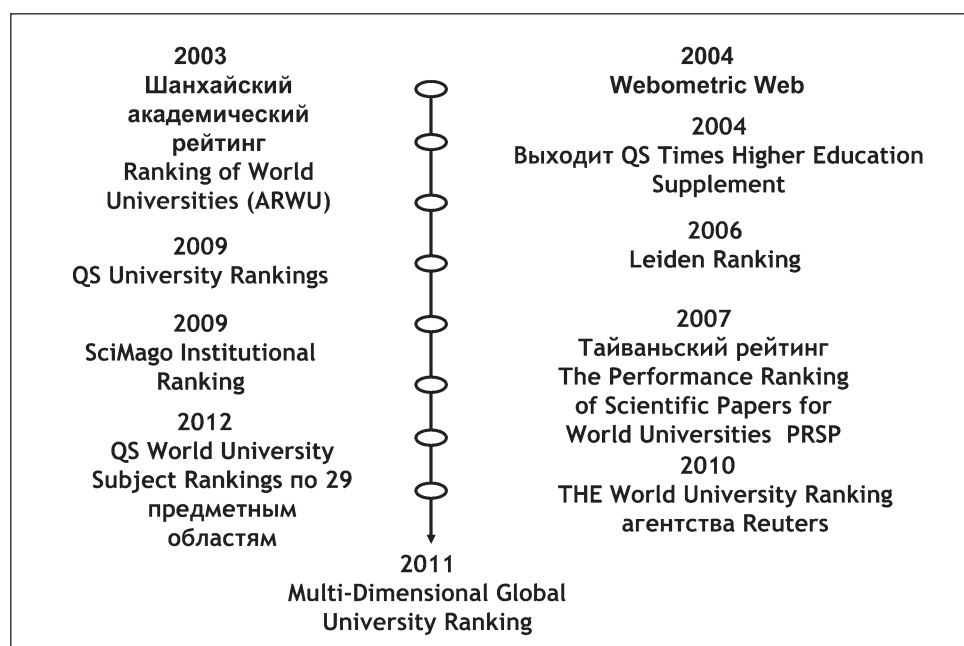


Рис. 2. Эволюция международных рейтингов университетов

Таблица 1.

Критерии ранжирования университетских рейтингов по качеству исследовательской деятельности

Рейтинг	Показатель	Вес
Публикационная активность		
ARWU	Число статей, опубликованных в журналах <i>Nature</i> и <i>Science</i>	20
	Число статей, индексируемых в базах данных <i>Science Citation Index Expanded</i> и <i>Social Sciences Citation Index</i> (Thomson Reuters)	20
THE	Среднее число цитирований в расчете на одну статью (нормализованное по областям науки, по данным базы <i>Web of Science</i> , Thomson Reuters). (Порог — минимум 200 статей в год).	37,5
	Доля статей, написанных в международном соавторстве	30
	Доход от исследований	2,5
QS	Среднее число цитирований в расчете на одного научно-педагогического работника за последние 5 лет (<i>Scopus</i>) с 2011 г. без самоцитирования.	20
	Среднее количество цитирований в расчете на 1 опубликованную статью за последние 5 лет (<i>Scopus</i>)	20
PRSP	Число статей за последние 11 лет (все показатели из баз компании Thomson Reuters)	10
	Число статей за текущий год	10
	Число цитирований за последние 11 лет	10
	Число цитирований за последние 2 года	10
	Отношение числа цитирований к числу статей за последние 11 лет	10
	Индекс Хирша (<i>h-index</i>) статей университета за последние 2 года	20
	Число высокоцитируемых статей за 11 лет (верхний 1% наиболее цитируемых статей для заданного года публикации и области науки)	15
	Число статей в высокоцитируемых журналах за последний год (учитываются журналы, входящие в верхние 5% по импакт-фактору в своей области науки)	15

Международные рейтинги университетов формируют модели и задают стандарты университета, которым и пытаются следовать многие вузы мира.

Эволюция международных рейтингов университетов представлена на рис. 2.

Первый глобальный академический рейтинг ведущих университетов мира (Academic Ranking of World Universities) ARWU «стартовал» в Азии. Именно с 2003 года начинается хронология университетских рейтингов. Известно, что пять глобальных рейтингов — ARWU, THE, QS, Web и PRSP — выступают в качестве общепризнанных.

Однако продолжают попытки создания обобщенных и более объективных рейтингов университетов мира. Так, ожидается появление в 2011 году Комплексного глобального университетского рейтинга (Multi-Dimensional Global University Ranking), разрабатываемого по заказу Европейской Комиссии, методология составления которого пока не обнародована.

Критерии ранжирования университетских рейтингов по качеству исследовательской деятельности приведены в табл. 1.

Критерии ранжирования университетских рейтингов по качеству преподавательской деятельности представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Критерии ранжирования университетских рейтингов по качеству преподавательской деятельности

Рейтинг	Показатель	Вес
ARWU	Общее число выпускников вуза, получивших Нобелевскую премию или медаль Филдса	10
	Общее число работников вуза, получивших Нобелевскую премию или медаль Филдса	20
	Число часто цитируемых исследователей, работающих в 21 предметной области (250* лучших ученых по базе данных Web of Knowledge)	20
	Показатель, определяемый как отношение суммарного количества баллов по всем индикаторам к численности академического персонала полного рабочего дня	10
THE	Оценка преподавания и условия обучения	30
QS	Индекс академической репутации	40
	Отношение профессорско-преподавательского состава к числу студентов	20
	Индекс репутации вуза среди работодателей	10
	Доля иностранных преподавателей от общей численности преподавательского состава	5
	Доля иностранных студентов от общего контингента обучающихся	5

Несколько отдельно стоят рейтинги, отражающие только публикационную активность организации в связи с международными базами цитирования [2]:

По данным Scopus:

- Рейтинг научных организаций Scimago.

По данным Web of Science:

- Лейденский рейтинг.

- Тайваньский рейтинг Performance Ranking of Scientific Papers for World Universities.

В рейтинге SCImago Institutional Ranking (2009) анализируются индикаторы публикационной активности:

Output — общее число опубликованных научных работ.

International Collaboration — международное сотрудничество (по количеству совместных с зарубежными партнерами публикаций).

Normalized Impact — среднее цитирование научных работ организации, приведенное к среднему цитированию.

High Quality Publications — число научных работ, опубликованных в самых авторитетных журналах (издания, входящие в верхний квартиль распределения по авторитетности в соответствии с рейтингом SCImago Journal Rank SJR по научным областям).

Specialization Index — соответствие тематики научных работ специализации организации.

Excellence Rate — число работ, опубликованных в изданиях, входящих в десятку наиболее цитируемых в мире (по научным областям).

Scientific Leadership — число опубликованных научных работ, авторы которых указывают свою принадлежность к организации.

В лейденском рейтинге Leiden Ranking применяются импакт-индикаторы (Impact indicators):

Среднее количество цитирований публикаций университета.

Среднее цитирование публикаций университета, нормализованное по области знаний, виду публикаций, году публикации.

Доля публикаций университета, входящих в 10% самых цитируемых, в общем числе публикаций.

В Leiden Ranking также используются индикаторы, отражающие международное сотрудничество:

Доля публикаций университета в соавторстве с другими организациями.

Доля публикаций университета в соавторстве с двумя и более странами.

Среднее географическое расстояние между соавторами.

Доля публикаций университета, написанных в соавторстве с организациями, расположенными на расстоянии более чем в 1 000 км.

Тайваньский рейтинг The Performance Ranking of Scientific Papers for World Universities (2007) базируется на наукометрических показателях Essential Science Indicators (ESI).

Основные принципы отбора организаций следующие:

Из более чем 4 000 исследовательских организаций в ESI выбирается топ-700.

Из них выбираются университеты.

Добавляются университеты, присутствующие в рейтингах ARWU, QS, THE.

Список заново анализируется и выбираются топ-500.

В Тайваньском рейтинге в качестве критериев оценки публикационной активности используются:

Показатели продуктивности — число публикаций за предыдущие 11 лет, число публикаций за предыдущий год.

Показатели воздействия — число цитирований за предыдущие 11 лет, число публикаций за предыдущие 2 года.

Наилучшие показатели воздействия — индекс Хирша за предыдущие 2 года, число часто цитируемых публикаций, число статей в предыдущем году с высоким импакт-фактором журналов.

Университеты, каким бы критическим ни было отношение их администрации к рейтингам (или сведению к единой шкале оценки образовательной, научно-исследовательской, международной деятельности), стремятся повысить в них свое позиционирование. Хорошие позиции в рейтингах позволяют наладить партнерство с ведущими вузами мира, привлечь к учебному заведению больше талантливых студентов, обучение которых является основным источником его финансирования.

Существование множества противоречивых по своим результатам университетских рейтингов может расцениваться как результат несогласия администраций современных вузов с уже существующими и наиболее авторитетными рейтинговыми системами [3].

Российские вузы включаются в систему глобального рейтинга на уровне проводимой в стране политики в сфере образования. Вхождение как минимум пяти российских университетов в ТОП-100 университетов, учитывая нынешние позиции российских вузов в мировых рейтингах — задача сложная.

Достаточно скромные результаты российских вузов в глобальных рейтингах обусловлены рядом причин [4]:

- традиционное разграничение образовательной и научно-исследовательской областей;

- низкое государственное финансирование научно-образовательной сферы;

- низкие заработные платы профессорско-преподавательского и научно-исследовательского состава вузов, занятых поиском источников дополнительных заработков, которые отвлекают от основной работы;

- слабая международная публикационная активность российских ученых, ориентация на публика-

цию научных работ в российских русскоязычных изданиях.

Реализация ряда задач, поставленных перед Правительством в вышеозначенном Указе Президента, будет содействовать продвижению российских вузов в глобальных рейтингах, и, соответственно, повышению авторитета нашей страны в мировом научно-образовательном пространстве.

Рейтинги стали востребованным, удобным в применении инструментом сопоставления работы высших учебных заведений в условиях усиливающейся конкурентной борьбы в мировом научно-образовательном пространстве.

В то же время применяемые методологии университетских рейтингов обладают множеством недочетов, требующих доработок. Особенно это относится к глобальным рейтингам, рейтингам вузов, оценивающим высшие учебные заведения различных стран, обладающих разным уровнем экономического развития, разными культурами и образовательными традициями.

Таким образом, университетские рейтинги (при своей популярности) в большей степени способны помочь вузам в конкурентной борьбе, привлекая к учебным заведениям, новые источники финансирования, наиболее талантливых ученых и способных студентов, нежели дать адекватную оценку деятельности вузов.

Все это ставит перед исследователями, занимающимися проблемами университетских рейтингов, новые задачи: во-первых, необходимость совершенствования рейтинговых методологий с учетом многомерного ранжирования, во-вторых, повышение осведомленности потребителей рейтинговых исследований университетов об основных показателях составления университетских рейтингов: их целях, преимуществах и недостатках, о специфике применяемых критериев оценки, методов сбора и обработки информации.

3. УСЛОВИЯ ФОРМИРОВАНИЯ РОССИЙСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ МИРОВОГО КЛАССА

Университетская система во всем мире выступает в качестве основы национальной научной системы. Считается, что место страны в мировой системе науки и высшего образования определяется международным рейтингом ее ведущих университетов.

В связи с этим Правительство Российской Федерации начинает инициировать постепенное вхождение в глобальные рейтинги университетов, чтобы занять в них достойное место. Так, в Указе Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки» четко прописаны, по крайней мере, две конкретные задачи, имеющие

непосредственное отношение к указанному направлению [8]:

вхождение к 2020 году не менее пяти российских университетов в первую сотню ведущих мировых университетов согласно мировому рейтингу университетов;

увеличение к 2015 году доли публикаций российских исследователей в общем количестве публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (WEB of Science), до 2,44%.

Эти пункты являются ключевыми в нынешней российской политике в отношении национальной системы университетов. Именно эти тезисы задают стратегическое целеполагание, вокруг которого выстраивается не только вся система государственного регулирования, но и все конкретные управленческие воздействия.

Важным дополнением к указанной позиции являются три пункта упоминавшегося Указа президента РФ № 599, согласно которым необходимо дополнительно:

- провести мониторинг деятельности государственных образовательных учреждений в целях оценки эффективности их работы, реорганизации неэффективных государственных образовательных учреждений, предусмотрев при реорганизации таких учреждений обеспечение права обучающихся на завершение обучения в других государственных образовательных учреждениях;

- разработать и утвердить план мероприятий по развитию ведущих университетов, предусматривающих повышение их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров;

- увеличить объемы финансирования государственных научных фондов, а также исследований и разработок, осуществляемых на конкурсной основе ведущими университетами.

Главный политический тренд в реформировании высшего образования состоит в разворачивании процесса слияния и укрупнения российских университетов [6].

Этот процесс принимает различные формы, например, Московскому государственному университету им. М.В. Ломоносова (МГУ) и Санкт-Петербургскому государственному университету (СПбГУ) был придан статус «уникальных научно-образовательных комплексов», способствуя ускорению в них прогрессивных нововведений. Такой статус дает им особые преференции в получении бюджетных средств, закрепляет большую свободу в построении образовательных программ, а также предоставляет право на наличие собственных образовательных сертификатов. В этом же направлении действует статус национального исследовательского университета, присваиваемый вузу на 10 лет на конкурсной основе и позволяющий получить

дополнительное финансирование. К настоящему моменту в России имеется уже 29 национальных исследовательских университетов.

Параллельно идет создание новых вузов с особым статусом. Типичным примером такого процесса служит относительно молодая и престижная Высшая школа экономики (ВШЭ). Некоторые аналитики отмечают, что данный вуз является классическим примером национального проекта. ВШЭ превратилась в один из самых крупных университетов страны.

Еще одна линия в укрупнении вузов проявляется во введении статуса федеральных университетов в форме автономных учреждений. В их состав могут включаться не только вузы, но и научные организации, которые находятся в ведении федеральных органов исполнительной власти, государственных академий наук и их региональных отделений. Федеральные университеты могут создавать образовательные программы на основе собственных разработанных стандартов. Сегодня в России действуют следующие федеральные университеты: Южный, Сибирский, Северный (Арктический), Казанский (Приволжский), Уральский, Дальневосточный, Северо-Восточный, Балтийский, Северо-Кавказский.

Наблюдается тенденция к глобальному укрупнению вузов, за счет чего формируются «университеты-лидеры», приступающие к качественной модернизации в направлении соответствия международным стандартам. Это закладывает определенную основу для дальнейшего продвижения по пути качественного совершенствования лучших российских вузов и их вхождения в международные рейтинги университетов.

В связи с постановлением Правительства Российской Федерации от 5 августа 2008 г. № 583 и требованиями Федерального агентства по образованию о порядке и выполнении работ по распределению централизованной части фонда оплаты труда (далее — ФОТ), все университеты должны представлять информацию по следующему индикатору — количеству цитирований сотрудников вуза в двух признанных индексах международного цитирования Science Citation Index Expanded и Social Sciences Citation Index, входящие в состав базы данных Web of Science (WoS).

При этом данные о количестве публикаций в российских изданиях учитывают только публикации в изданиях ВАК.

При расчете индексов цитирования необходимо использовать данные о международных индексах цитирования (ТНЕ, Reuters, 2009).

К публикационным показателям Глобального рейтинга Университетов агентства Reuters относятся:

Общее число публикаций научно-педагогических (статьи, учебники, монографии и т. п.) в учебном году.

Средний индекс цитируемости публикаций одного научно-педагогического работника (НПР) Университета зарубежными авторами в прошедшем учебном году (без учета ссылок отечественных авторов).

Рейтинг российских вузов по научным достижениям Reuters (2009) составляется на основании данных Web of Science по показателям:

Общее количество публикаций.

Количество авторов.

Количество цитирований.

Индекс Хирша и его изменение за 1 год.

Известны российские рейтинги университетов, среди которых 4 могут претендовать на роль официального измерителя статуса российских вузов (Рейтинг научной и публикационной активности Высшей Школы Экономики — 2010; Национальный рейтинг российских вузов Интерфакс — «Эхо Москвы»; Рейтинг Эксперт РА, 2012) [1].

Однако рейтинги дают сильно различающиеся результаты оценки конкретных университетов; кроме того, даже один университет в рамках одного рейтинга в разные годы может иметь принципиально несопоставимые ранги, что не позволяет их рассматривать в качестве общего ориентира [3].

В проекте Минобрнауки РФ «Российская карта науки» для оценки качества публикаций используется новая журнальная метрика — вводится показатель взвешенного числа публикаций. Это число статей, взвешенное по импакт-фактору журнала за конкретный год, соответствующему дате публикации статьи. Показатель рассчитывается путем простого суммирования импакт-факторов журналов, в которых опубликованы статьи из рассматриваемого массива, соответствующие годам их публикации, с учетом долевого участия автора.

Рекомендуется для учета различий по областям знаний взвешенное количество публикаций стандартизировать на импакт-фактор журналов предметной области; авторам цитировать первоисточник, а не обзоры, администрации не использовать для принятия решений только библиометрические показатели.

Мониторинг эффективности деятельности российских вузов проводится по показателям:

Количество цитирований в Web of Science в расчете на 100 НПР.

Количество цитирований в Scopus в расчете на 100 НПР.

Количество цитирований в Российском индексе научного цитирования в расчете на 100 НПР.

Количество публикаций в Web of Science в расчете на 100 НПР.

Количество публикаций в Scopus в расчете на 100 НПР.

Количество публикаций в РИНЦ в расчете на 100 НПР.

В инструкции по заполнению формы мониторинга указывается число цитирований за отчетный год всех публикаций образовательного учреждения в научных журналах, индексируемых в соответствующих базах данных. Однако никак не учитываются различия в цитировании по областям знаний; по одним и тем же параметрам сравниваются технические и гуманитарные вузы, университеты и институты.

Для повышения количества публикаций в международных базах Web of Science и Scopus Минобрнауки РФ разработан комплекс мероприятий, направленных на увеличение к 2015 году доли публикаций российских исследователей в общем количестве публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (Web of Science) [6].

Эти мероприятия предусматривают:

1. Включение показателей публикационной активности в состав критериев для целей:

- оценки результативности деятельности при замещении должностей научных и научно-педагогических работников;
- формирования диссертационных советов;
- экспертной деятельности;
- государственной поддержки научно-образовательной деятельности.

2. Лицензирование, аккредитация и оценка деятельности научных и образовательных учреждений.

Разработка методических рекомендаций для российских научных изданий по корректровке формата издания в соответствии с формальными критериями для включения журналов в Web of Science.

Обеспечение доступа к Web of Science и Scopus.

Создание Центров повышения квалификации по работе с информационными ресурсами.

Продвижение российских журналов в международные базы цитирования.

Интеграция РИНЦ с Web of Knowledge.

Финансовая поддержка публикаций open access в журналах Web of Science.

Возникновение в России «университетов мирового класса» представляет собой сложный процесс качественной трансформации условий воспроизводства на региональных рынках образования. Только развитие всего региона до нужного уровня может инициировать появление отдельного вуза международного уровня; развитие целого (системы) генерирует образование качественно новой ее части (элемента).

По мнению исследователей [2, 6], главным регулятором ускорения всех качественных сдвигов является заработная плата. Только этот фактор подлежит непосредственному регулированию. Два других фактора — насыщенность рынка образовательными услугами и научная результативность — являются эволюционными и формируются как результат большого числа обстоятельств.

Более того, отличительной чертой элитных вузов выступает умение эффективно комбинировать три фактора успеха. При этом начинается формирование университета мирового класса, как правило, с создания изобилия ресурсов. В связи с этим политический тренд, связанный с поддержкой ограниченного числа вузов страны, и рыночный тренд, связанный с укрупнением вузов в результате их слияния и поглощения, в целом действуют в направлении создания «университета мирового класса».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не существует универсального рецепта или единой формулы для создания «университета мирового класса». Общая ситуация и институциональные условия в разных странах значительно отличаются друг от друга. Однако международный опыт предлагает несколько уроков в отношении ключевых особенностей таких университетов (высокая концентрация талантов, достаточный объем ресурсов и гибкие структуры управления) и успешных подходов к продвижению в этом направлении, от модернизации или слияния существующих университетов до создания совершенно новых учебных заведений.

Анализируя отличительные черты университетов мирового класса, можно выделить ряд характерных особенностей:

- высококвалифицированный профессорско-преподавательский состав;
- выдающиеся результаты научных исследований;
- высокий уровень преподавания;
- наличие одаренных студентов;
- соответствующий уровень финансирования из государственных и негосударственных источников;
- четко определенная структура управления вузом;
- соответствующая материально-техническая база и др.

Для формирования в России университетов мирового класса нашему университетскому сообществу предстоит существенная трансформация в этом направлении: модернизация существующих университетов, имеющих потенциал для совершенствования, слияние вузов и их трансформация в новый университет, создание нового университета «с нуля».

Путь в когорту ведущих университетов мира начинается с тщательного конкурентного анализа, определения причин отставания и «точек роста», планирования комплекса мероприятий по рациональному использованию и наращиванию образовательного, научного и инновационного потенциала.

Для повышения эффективности деятельности российских университетов предусматривается разработка комплекса мероприятий:

Разработка федеральной «дорожной карты», отражающей критерии результативности деятельно-

сти и рейтинга вуза. Публикационная активность — индикатор «дорожной карты» вхождения вузов в мировые рейтинги. Соответствие показателей критериям международного и национального рейтингов определяет уровень финансирования университета.

Разработка информационно-аналитической системы анализа и оценки результатов научной деятельности. Учет показателей результативности каждого работника, каждого структурного подразделения, института, вуза.

Подготовка Положения по стимулированию публикационной активности научных работников. Доплаты за публикации в высокорейтинговых журналах по соответствующим областям знаний.

Повышение квалификации по работе с информационными ресурсами. Возможности Центров коллективного пользования — индикатор инновационной активности научных подразделений и университета в целом.

Список литературы

1. Балацкий Е.В., Гусев А.Б. Рейтинги национальных систем высшего образования // Мир измерений. 2008. № 4. С. 52–58.
[Balatsky E.V., Gusev A.B. Ratings of national higher education systems // Mir izmereniy. 2008; 4: 52–58.]
2. Балацкий Е.В., Екимова Н.А. Международные рейтинги университетов: практика составления и использования // Журнал Новой экономической ассоциации. № 9, 2011. С. 150–173.
[Balatsky E.V., Ekimova N.A. International university rankings: the practice of compiling and using // Zhurnal Novej ekonomicheskoy associacii. 2011; 9: 150–173.]
3. Балацкий Е.В., Екимова Н.А. Сравнительная надежность глобальных рейтингов университетов // Журнал Новой экономической ассоциации. № 11, 2011. С. 127–140.
[Balatsky E.V., Ekimova N.A. Comparative reliability of global university rankings // Zhurnal Novej ekonomicheskoy associacii. 2011; 11: 127–140.]
4. Балацкий Е.В., Екимова Н.А. Условия формирования российских университетов мирового класса URL: <http://kapital-rus.ru/articles/article/213384/> (Дата обращения 5 февраля 2014 г.).
[Balatsky E.V., Ekimova N.A. Conditions of the formation of Russian world-class universities URL: <http://kapital-rus.ru/articles/article/213384/> (Access date: February 5, 2014).]
5. Жетесова Г.С., Ерахтина И.И. Тенденции развития мировой образовательной системы // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 5; URL: www.science-education.ru/105-6751 (Дата обращения: 15.01.2014).
[Zhetesova G.S., Erakhtina I.I. Trends in the global educational system // Sovremennye problem nauki i obrazovaniya. 2012; 5. URL: www.science-education.ru/105-6751 (Date of application: 15.01.2014).]
6. Мельтенисова Е.Н., Халимова С.Р. О проблемах формирования российских университетов мирового уровня // Менеджмент и бизнес-администрирование. 2013. № 4. С. 87–95.
[Meltenisova E.N., Khalimova S.R. On the problems of formation of Russian world-class universities // Menedzhment i biznes-administrirovaniye. 2013; 4: 87–95.]
7. Салми Дж. Создание университетов мирового класса / Пер. с англ. яз. М.: Изд-во «Весь Мир», 2009. 132 с.
[Salmi J. The creation of world-class universities / trsl. From English. M.: «Ves Mir». 2009. 132 p.]
8. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки» // «Российская газета», Федеральный выпуск № 5775, 09.05.2012.
[Presidential Decree of 7 May 2012 № 599 «On measures for implementation of the state policy in the field of education and science» // «Rossijskaya gazeta», Federal issue number 5775, 09.05.2012.]
9. Юдкевич М. Российская академическая профессия и построение университетов мирового класса. URL: <http://www.Strana-oz.ru/203/4/rossiyskaya-akademicheskaya-professiya-i-postroenie-peredovyh-universitetov> (Дата обращения 10 февраля 2014 г.).
[Yudkevich M. Russian academic profession and building of world-class universities. URL: <http://www.Strana-oz.ru/203/4/rossiyskaya-akademicheskaya-professiya-i-postroenie-peredovyh-universitetov> (Date of application: February 10, 2014).]
10. Barnett R. (ed) The Future University: Ideas and Possibilities. N.Y. and L.: Routledge, 2012. 233 p.
11. Maslen G. Global: Ranking universities by web popularity // University World News, 07.02.2010 (<http://www.universityworldnews.com/article.php?story>).

А.С. Киселев,

д.э.н., к.соц.н., эксперт ЮНЕСКО, доцент кафедры истории медицины, истории Отечества и культурологии, старший научный сотрудник отдела историко-социологического анализа развития медицины НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.S. Kiselev,

Doctor of Economics, PhD (sociology), UNESCO expert, associate prof. of the chair of medical history, national history and cultural studies, senior researcher of the department of historical and sociological analysis of the development of medicine of the Research institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance of the I.M. Sechenov First MSMU

СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕМЕЙНЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

(ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА)

SOCIAL INDIVIDUAL CIRCUMSTANCES OF THE PERSONALIZED MEDICINE IN PREVENTION OF THE FAMILY OF FETUS ANOMALIES

(REVIEW OF INTERNATIONAL EXPERIENCE)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Александр Сергеевич Киселев, доцент кафедры истории медицины, истории Отечества и культурологии, старший научный сотрудник отдела историко-социологического анализа развития медицины НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования
Адрес: 119435, г. Москва, Б. Пироговская ул., 2, стр. 2
Телефон: 8 (499) 248–57–22
E-mail: alexanlr.kiselyov2010@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 18.02.2014
Статья принята к печати: 12.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Aleksandr Sergeevich Kiselev, associate prof. of the chair of medical history, national history and cultural studies, senior researcher of the department of historical and sociological analysis of the development of medicine of the Research institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance
Address: 2-2 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–57–22
E-mail: alexanlr.kiselyov2010@yandex.ru
The article received: 18.02.2014
The article approved for publication: 12.03.2014

Аннотация. В работе раскрывается краткая классификация основных семейных аномалий развития плода, прослеживается связь с научными достижениями в области генетики, молекулярной биологии, биохимии, эмбриологии и клеточной биологии, а также с химическими и информационными технологиями, робототехникой. Статья дает возможность охарактеризовать текущее состояние развития персонифицированной медицины в области профилактики семейных аномалий развития плода.

Annotation. In this work the brief classification of the main of family of fetus anomalies with a correlation of scientific advances in genetics, molecular biology, embryology. The article makes it possible to characterize the current state of development the personalized medicine in the prevention of family of fetus anomalies.

Ключевые слова. Персонифицированная медицина, семейные аномалии развития плода, медико-социальные аспекты профилактики ВПР, высокотехнологичная медицинская помощь.

Keywords. The personalized medicine, social individual circumstances of the personalized medicine, high-tech medical care.

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ СЕМЕЙНЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Согласно результатам ряда социологических исследований, в Российской Федерации ежегодно рождается до 50 тыс. детей с врожденными порока-

ми развития (ВПР). При этом наиболее частыми и высоклетальными, по мнению экспертов, являются ВПР органов системы кровообращения, нервной системы и множественные ВПР. Их доля в структуре младенческой и перинатальной смертности составляет в среднем до 38%. Для сравнения в США

ежегодно появляется на свет до 120 тыс. детей с ВПР (в среднем 1 ребенок с ВПР на 33 рождающихся).

Снижение младенческой и перинатальной смертности (от ВПР) является важнейшей медико-социальной задачей современности и мерилом степени гуманизации общества. Персонифицированные системные меры профилактики ВПР включают, в первую очередь, учёт индивидуальных факторов риска, общепризнанными из которых являются: врождённые аномалии развития плода.

Необходимо отметить, что в США особая работа проводится в отношении мониторинга пациентов с семейными аномалиями развития, к которым относятся: синдром Дауна; незаращение верхней губы; незаращение неба; врожденные пороки сердца, (сопровождающиеся зачастую синдромом Дауна, синдромом Тернера, синдромом Holt-Oram); церебральная пульсация; Achondroplasia; хромосомные нарушения- trisomy13, trisomy18 (синдром Эдвардса), Deletion, Microdeletion, Duplication, Ringchromosome, синдром Cri-du-chat, синдром Wolf-Hirschhorn; Cystic Fibrosis, Fragile X Syndrome, синдром Марфана, RH-болезнь, Spina Bifida (формы: Occulta, Meningocele, myelomeningocele).

В этой связи можно отметить, прежде всего, работы следующих видных американских ученых: Martin J.A. O, Leary V.B., Scala I Botto L.D. Zucchetto T.M. Wilcox A.J. Lammer E.J. Kochanek R.D., Mone S.M. Michals-Matalon K. Yamagishi H. Garg V. Hoffman J.I.E. Pajkrt E. Ohye R.G. Bove E.L. Connor J.A. Brickner M.E. Wu Y.W, Paul H Carey J.C Scher D.M., Morcuende J.A., Ponseti I, Gore A.I. Spencer J.P., Honein M.A. Morcuende J.A. Kerem B., Cunningham J.C., Taussing L.M. Haston C.K., Hudson T.J., Gilljam M., Liaschko A., Koren G., Drum M.L., Egan M.E. Sokol R.J., Bertrand J, Kesmodel U, Day N.L., Sood B., Streissguth A.P., Little R.E., Meek JY. R.H. Carmona Sherman S., Verkerk A.J., McConkie-Rosell A. Bernstein J, Fausto-Sterling A, Hendricks M., Thomas D.F.M Judge D.P., Dietz H.C., Gott V.I., Meijboom L.J., Lee B. Rifnuis J Mari G, Queenan J.T. Bianchi D.W., Moise K.J., Oepkes D. Cohen A.R., Rund D., Rachmilewitz E. Schrier S. Desnick R, Kaback M, Patterson M.C., Johnson W.G. Mitchell L.E. Mendoza S.A., Jallo G.I. Luthy D.A. Bennet K.A. Charache S., Steinberg M.N., Adams R.J. Vichinsky E., Atweh G.F и др.

В научной литературе отмечается определенный вклад в решение этой проблемы научного директора Фонда по контролю за наследственными заболеваниями. Э. Цейцеля (Венгрия), который является руководителем крупнейшего научного исследования: «Влияние поливитаминного препарата Элевит Пронаталь, содержащего физиологическую дозу фолиевой кислоты на возникновение врожденных патологий плода». Результаты этого независимого, плацебоконтролируемого рандомизированного исследования, по мнению его участников

существует острая необходимость в масштабных просветительских мероприятиях, пропагандирующих необходимость планирования беременности и осуществления профилактических мер, способных значительно уменьшить риск, прежде всего, для семей с различными аномалиями развития.

Существующая пренатальная диагностика (ультразвуковые исследования, сывороточные тесты и т. д.) позволяют зачастую выявлять проблему на достаточно ранних сроках развития плода, однако пока не способны полностью ее решить. Врачи порой вынуждены ставить женщину и ее семью перед непростым морально-этическим выбором — отказаться от больного ребенка, искусственно прервать беременность или принять на себя ответственность за ребенка-инвалида (в этом случае перед врачом остро стоит проблема совместимости двух типов отношений с пациентами на основе патернализма и информированного согласия). При этом затраты на лечение и поддержание жизни таких детей очень высоки. Так по оценкам американских специалистов, годовые затраты на ребенка с ВПР составляют в среднем до 70 тыс. долларов.

Некоторые страны, такие как Аргентина и Турция успешно реализуют государственные программы по предотвращению врожденных патологий развития, которые включают образовательную часть, (разъяснение медицинским специалистам и самим женщинам путей медико-социальной профилактики возникновения пороков развития плода) и стимулирующую часть (компенсация 70-80% стоимости поливитаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту). При этом особо подчеркивается настоятельная необходимость популяризации знаний о возможностях профилактики патологий при планировании беременности. К примеру, в Венгрии, где вопросы медико-этической профилактики ВПР решаются достаточно объемно в среднем планируется лишь 55% беременностей.

Однако, по мнению Козловой С.И. 95% всех ВПР практически непредсказуемы, то есть возникают спорадически (и прежде всего в условиях наличия семейной аномалии развития).

По данным Новикова П.В., руководителя отдела наследственных болезней НИИПДХ, главного специалиста по медицинской генетике Минздрава России, в стране необходимо развернуть сеть медико-генетических консультаций и пропагандировать раннее обращение женщин к специалистам генетикам (в настоящее же время до 70% женщин, обращаются к медицинским генетикам, уже после рождения ребенка с ВПР). Особенно это касается семей с аномалиями развития. В этом случае должна работать коллегиальная модель взаимоотношений между врачом и пациентом, которая заключается в признании пациента равноправным партнером. Равноправие партнера в данном случае основано на

праве пациента в получении исчерпывающей информации о прогнозе беременности, методах лечения плода и ребенка, возможных осложнениях и т.д.

Организация первичной системной медико-социальной профилактики ВПР должна начинаться с просвещения, в первую очередь, участковых врачей, семейных врачей и врачей-гинекологов, которые в дальнейшем мотивированно и тактично рекомендовали бы женщинам планировать беременность и проводить комплекс первичных профилактических мероприятий и генетических консультаций.

Отметим, что методология социологии медицины основана на принципах построения различных методов (правил) и их научно-практическом обобщении.

Дадим краткое определение одного из базисных понятий: «*полезности персонифицированной медицинской помощи*» - получение обеими сторонами лечебного процесса удовлетворения от результатов диагностики и лечения. При этом стоит подчеркнуть, что без осознания врачом необходимости обеспечения персонифицированного (индивидуального) подхода в диагностике и лечении пациента, как правило, наблюдается убывание предельной полезности от оказываемых пациенту медицинских услуг и получение негативного итогового результата лечебного процесса (нивелирование былого промежуточного удовлетворения сторон).

Исходя из вышеизложенного, сформулируем одно из важных на сегодня медико-социальных правил: «*Эффективное врачебное действие прямо пропорционально использованию врачом результатов генетических особенностей пациентов, влияющих на фармакологический ответ и обратно пропорционально степени убывания предельной полезности оказываемой им персонифицированной медицинской помощи*».

СМЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОСНОВНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (МЕДИКО- СОЦИАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЯ «ПЛОД КАК ПАЦИЕНТ»)

По данным американского Центра по контролю и профилактики заболеваний — CDC (данные на март 2006 г.) ежегодно в США появляется на свет около 120,000 детей с врожденными пороками развития (1 из 33 новорожденных). Врожденные дефекты развития, по оценкам этой организации, представляют собой нарушения структуры организма, биохимических процессов, имеющих с рождения и влияющих на физическое состояние ребенка, его ментальные характеристики и при определенных условиях приводят к летальному исходу.

На сегодняшний день некоторые врожденные дефекты развития идентифицированы. По данным Martin J.A. (Annual Summary of Vital Statistics-2003

Pediatrics, volume 115 Number 3, March 2005, pages 619-634) эти дефекты являются основной причиной смерти детей первого года жизни и являются нередко причиной распада семьи.

По данным CDC в 70% случаев причина возникновения дефектов развития науке не известна. Вместе с тем, среди наиболее вероятных причин возникновения врожденных дефектов называют генетические отклонения (в частности - хромосомные дефекты развития), а также проблемы образа жизни матери и окружающей среды (иногда их называют тератогены, которые включают: алкоголь, наркотики или сильнодействующие медицинские препараты, инфекции передающиеся половым путем и т.д.).

К примеру, ежегодно, только в США, рождаются от 1000 до 6000 детей с фетальным алкогольным синдромом (FAS), который является паттерном ментальных и физических врожденных дефектов развития. По этой причине американские специалисты, проводя этико-медицинскую профилактику, предупреждают своих пациенток о том, что даже незначительное употребление алкоголя в период вынашивания беременности может привести к врожденным дефектам развития плода.

Что же касается медицинских препаратов, то к примеру isotretinoin (продающийся в аптеках США под брендом Accutane, Amnestreem, Claravis, Sotret) обладает высоким риском серьезных дефектов развития плода.

Особую угрозу также несет применение матерью кокаина и других наркотических средств в период беременности.

Некоторые инфекции передающиеся матери в период беременности также могут привести к врожденным порокам развития.

По данным Американской академии педиатрии, ежегодно около 40,000 детей (это 1% новорожденных) рождаются в США с наличием cytomegalovirus (CMV). При этом у одного из десяти инфицированных детей развиваются в следствие серьезные ментальные расстройства (в том числе, потеря зрения и слуха).

По данным CDC инфекции, передающиеся половым путем (в первую очередь при беспорядочных половых связях), могут представлять значительную угрозу для плода и новорожденного. К примеру, не леченый сифилис может привести к выкидышу, врожденному дефекту развития или даже мертворождению. Только в 2002 г. от этого недуга в США пострадали 412 детей.

Иногда в медицинской практике наблюдается многофакториальный врожденный дефект, который характеризуется наличием, как генетических нарушений, так и наличием тератогенов. Примерами многофакториального врожденного дефекта являются: врожденные пороки сердца, «заячья губа»,

сочетанные дефекты головного и спинного мозга. Все они способны сформировать негативные условия социализации детей в период их школьного обучения.

Наиболее распространенными врожденными дефектами в США являются: «заячья губа» и синдром Дауна. По данным CDC «заячья губа» наблюдается ежегодно у примерно 6800 новорожденных, а синдромом Дауна встречается у 5500 родившихся детей.

Помимо этого, около 1900 детей ежегодно имеют сложные врожденные пороки сердца (к примеру, транспозиция магистральных сосудов, Тетрада Фалло, атрезия легочной артерии, единственный желудочек) летальность от которых очень высока.

К некоторым другим распространенным дефектам развития относится дефект скелетной мускулатуры (включая дефекты развития рук и ног), гастроинтестинальный дефект (включающий дефекты пищеварительного тракта) и дефекты глаз. Все эти дефекты, как правило, многофакториальные.

По данным американского Центра скрининга новорожденных и генетических ресурсов в 2002 г. около 3000 детей родились с расстройствами метаболического характера. Эти отклонения могут приводить к поражению клеток мозга, параличу и летальному исходу к пятому году жизни.

Другой пример это фенилкетонурия (PKU). Пораженные этим недугом дети имеют организм не способный синтезировать необходимую часть протеина.

По данным организации «March of Dimes», более 90% детей с врожденными недугами появляются на свет в странах со средним и низким уровнем благосостояния, а следовательно слабо доступной квалифицированной медицинской помощью и не развитой культурой поддержания репродуктивного здоровья.

Особенно сильно страдают от этого страны со средним и низким уровнем социально-экономического развития, и в первую очередь те страны, в которых женщины рожают детей до старости и где распространены кровосмесительные браки (характерный признак нравов некоторых народностей).

Вместе с тем, по данным системы здравоохранения США, национальный уровень младенческой смертности от врожденных дефектов развития, несмотря на общий очень высокий уровень развития медицинской помощи остается достаточно высоким (15 промилле на 100 тыс. новорожденных).

Представим развернутую характеристику (по американским источникам) наиболее и наименее распространенных дефектов развития (всего их насчитывается 39 наименований) и возможные меры по их медико-этической профилактике.

Синдром Дауна. Этот дефект характеризуется хромосомными нарушениями, включающими комбинацию дефектов развития, таких как ментальные

нарушения, врожденные пороки сердца и др. Он встречается в одном из 800 родовспоможений.

По оценкам Американской ассоциации Даун синдрома, только в США к сегодняшнему дню насчитывается приблизительно 350000 детей с синдромом Дауна. Этот дефект может сопровождаться проблемами зрения, слуха, частыми пневмониями, простудными заболеваниями инфекционного характера, прогрессирующей потерей памяти. Именно этот синдром оказывает заметное влияние на степень адаптации ребенка к условиям жизни в западном обществе, которое имеет массу морально-этических недуг.

По мнению O, Leary V.B., Scala I на сегодня не существует способов медико-этической профилактики и лечения этого врожденного дефекта. Вместе с тем, по результатам их научных исследований можно сделать вывод о том, что если в организме женщины нарушен процесс метаболизма витамина В или фолиевой кислоты, то вероятность рождения ею ребенка с синдромом Дауна достаточно высока. По этой причине специалисты США рекомендуют на этапе вынашивания беременности ежедневный прием мультивитаминов содержащих 400 микрограмм фолиевой кислоты, которые могут снизить риск развития врожденного дефекта головного и спинного мозга. Однако люди с малым достатком лишены такой возможности, тем более в условиях финансово-экономического кризиса, когда значительно увеличивается количество семей, члены которых потеряли постоянную работу.

По данным вышеуказанной ассоциации риск синдрома Дауна повышается с возрастом будущей матери (1 на 1,250 родов в возрасте женщины 25 лет; 1 на 1000 в 30 лет; 1 на 400 в 35 лет; 1 на 100 в 40 лет и 1 на 30 в возрасте 45 лет). Однако около 80% детей с синдромом Дауна рождаются у женщин старше 35 лет. Если женщина рождает ребенка с синдромом Дауна, то риск рождения второго ребенка с этим дефектом развития увеличивается.

Сразу после рождения ребенка у него берется проба крови на синдром Дауна, которая тут же отправляется в лабораторию, где исследуется хромосомный состав (кариотип) для определения возможного наличия синдрома Дауна и его генетической формы. Эта информация очень важна для определения риска будущих беременностей женщины.

Врач может направить родителей к специалисту генетику, который даст детальные пояснения о результатах исследования крови новорожденного и перспективах будущей беременности матери относительно возможного повторения этого дефекта. Следует отметить, что не умение некоторых врачей тактично организовать этот вид тестирования приводит к тому, что женщина (особенно в возрасте старше 30 лет) избегает этой процедуры (что возможно, в определенной степени, и объясняет высо-

кий процент этого дефекта у 35 летних женщин и женщин более старшего возраста).

Возникает естественный (в том числе нравственный) вопрос возможно ли диагностировать синдром Дауна до рождения ребенка? Американская ассоциация акушеров-гинекологов отвечает на этот вопрос утвердительно и рекомендует всем беременным женщинам провести соответствующий скрининг тест (анализ крови) в первом триместре беременности (11-13 неделя беременности), а также соответствующее ультразвуковое исследование плода (возможно проведение такого скрининга и во втором триместре беременности).

Однако следует отметить, что рекомендуемый скрининг-тест не может точно диагностировать синдром Дауна или другие врожденные дефекты развития плода, но может указать на повышенную вероятность развития этого дефекта особенно у женщин 35 лет и старше.

Необходимо подчеркнуть, что пренатальная диагностика синдрома Дауна может помочь родителям морально подготовиться к рождению такого ребенка (в том числе в эмоциональном, медицинском и финансовом плане).

Кроме того, надо отметить, что некоторые люди с синдромом Дауна вступают в брак и вероятность рождения у них ребенка с такими же отклонениями от нормы составляет 50/50.

«Незаращение верхней губы». Мы уже отмечали, что ежегодно только в США рождается около 6800 детей с этим врожденным дефектом. Отмечено, что наибольшее распространение этот дефект имеет место у представителей Азии, индейцев, среди представителей Кавказа и в какой-то степени у Афроамериканцев. Имеются исследования, которые увязывают эти результаты не только с наследственностью, но и с нравами и обычаями этих народностей.

Известно около 400 синдромов, которые сопровождают этот дефект развития ребенка. Все дети, родившиеся с этим дефектом, должны быть немедленно осмотрены врачом сразу после рождения на предмет возможного выявления других дефектов развития.

Этот дефект развивается на раннем этапе созревания плода (на 5-6 неделе беременности). Истинная причина возникновения этого дефекта науке пока не известна. Результаты многих исследований (Botto L.D. Zuccheco T.M. Wilcox A.J. Lammer E.J.) подтверждают, что причиной такого аномального развития плода могут быть мутация генов, а также прием наркотиков или табакокурение матери, а также прием алкоголя и различные инфекции. Кроме того, на эту аномалию может оказать влияние дефицит в организме матери витамина В и фолиевой кислоты.

Если родители ребенка не имеют этого дефекта, то вероятность рождения второго ребенка с подоб-

ным отклонением от нормы составляет 3-5%. Если родители имеют такой порок развития, а ребенок родился без этого дефекта, то вероятность наличия этого дефекта у следующего ребенка составляет около 5%. Если и родители и их ребенок имеют такой дефект, то вероятность рождения очередного ребенка с таким дефектом значительно возрастает. В любом случае родителям в этом случае рекомендуется консультация генетика и предложение по её проведению должно делаться с учетом морально-этического аспекта.

Может ли иметь место медико-этическая профилактика этого дефекта? Некоторые исследования американских ученых говорят о том, что прием мультивитаминов, содержащих фолиевую кислоту, до зачатия и в первом триместре беременности могут помочь в предотвращении развития этого дефекта. Кроме того женщины, которые планируют беременность или уже находятся в положении должны воздержаться от курения. Кроме того, курение в ходе беременности повышает риск снижения нормального веса плода или выкидыша. Это же относится к приему алкоголя, который может спровоцировать помимо прочего дефекты ментальной сферы и другие физические дефекты. Однако врач при общении с пациентом на эту тему не должен только констатировать возможную угрозу, но и с учетом патерналистской модели предлагать конкретную программу действий, т.е. осуществлять эффективную врачебную деятельность со всеми её характерными особенностями нравственного характера.

Врожденные дефекты сердца. По данным Американской сердечной ассоциации в США ежегодно появляются на свет около 40.000 детей с врожденными пороками сердца (1 из 125 новорожденных). Иногда врожденные пороки сердца сочетаются с другими дефектами и чаще всего определяют летальность новорожденных и детей более старшего возраста.

Формирование врожденного порока сердца начинается на ранней стадии беременности и оказывает влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы плода.

По данным Kochanek R.D., Mone S.M. Michals-Matalon K. Yamagishi H. Garg V. Hoffman J.I.E. Pajkrt E. Ohye R.G. Bove E.L. Connor J.A. Brickner M.E., в большинстве случаев науке не известна причина появления врожденных пороков сердца, но среди возможных причин специалисты чаще всего называют причины генетического характера и влияние так называемых тератогенов, о которых мы уже упоминали выше. К примеру, женщины переболевшие вирусными инфекциями (rubella и др.) в течение первых трех месяцев беременности или подверженные воздействию токсичных технических жидкостей (сольвенты и др.), а также употребляющие ал-

коголь, психотропные вещества (кокаин и др.) или употребляющие такие медикаменты как isotretion (его аналоги), lithium (применяется при лечении некоторый форм ментальных болезней), а также при наличии у матери некоторых хронических заболеваний (не контролируемый диабет, phenylketonuria-PKU), не принимающие на первых этапах беременности в качестве профилактики витамин В или фолиевую кислоту, в определенной дозировке, имеют более высокий риск появления врожденного дефекта сердца у своего ребенка. Взаимодействие врача с такими пациентами также требуют эффективных усилий нравственно-этического характера. Для некоторых беременных порой необходимо тактично применять методы «принуждения к здоровому вынашиванию плода».

Ученые добились определенных успехов в понимании генетики врожденных пороков сердца. С 90-х годов прошлого века ведутся исследования в области генетических мутаций, влияющих на развитие этой аномалии. Врожденные пороки сердца могут сочетаться с другими врожденными дефектами развития. К примеру, половина детей с этим дефектом имеют синдром Дауна, синдром Тернера, хромосомные нарушения, иммунную недостаточность или синдром Holt-Otam. Вместе с тем, биоэтическое сопровождение этих нарушений пока оставляет желать лучшего. Технологии в данном случае распространяются больше на вопросы диагностики тех или иных дефектов и меньше учитывают применение специальных социальных технологий морально-этического характера.

К примеру, пренатальная диагностика плода с помощью эхокардиографического исследования может оказать содействие в выявлении большинства врожденных пороков сердца. В ходе этого исследования определяется характер сердцебиения плода (выявляется наличие аритмии). Матери может быть назначено консервативное лечение для восстановления нормального ритма сердца у плода. В других случаях, при невозможности осуществления лечения сердца плода родители совместно с лечащим врачом вырабатывают тактику оказания необходимой помощи ребенку с врожденным пороком сердца сразу после его рождения.

С другой стороны, врачи в настоящее время мало занимаются информированием матерей об особенностях течения этого дефекта, не обращают внимания на моральные переживания матерей при выполнении хирургического лечения ВПС, особенно у новорожденных, которые имеют эфирную связь с матерью и требуют с её стороны дистанционной энергетической подпитки своего ребенка в острый период хирургического вмешательства и реанимационного пособия.

Необходимо подчеркнуть, что большинство врожденных пороков сердца не возможно предот-

вратить. Однако существует определенный алгоритм медико-этической профилактики этих врожденных дефектов. Во-первых до зачатия женщина должна быть привита от rubella. Женщина должна до беременности и в ходе ее исключить алкоголь и другие вышеперечисленные химические агенты (для этого мало осуществлять простое предупреждение со стороны врача необходимо выстраивать эффективную врачебную деятельность на программной основе), тактично контролировать течение диабета (не вызывая испуга у пациента), способствовать регулярному приему мультивитаминных препаратов содержащие 400 микрограмм фолиевой кислоты и т.д.

Родители, которые уже имеют ребенка с врожденным пороком сердца должны быть тактично проинформированы врачом о том, возможный риск рождения второго ребенка с таким дефектом у них значительно повышен.

Однако в некоторых случаях такой риск составляет всего 2-3%.и об этом тоже надо не забывать предупреждать женщину. Следует тактично разъяснять, что этот риск варьируется в зависимости от специфики дефекта. Если врожденный порок сердца сочетается с другими врожденными дефектами, то риск рождения второго (последующего) ребенка значительно возрастает. Родители в этой ситуации должны в обязательном порядке получить не бесстрастную, а учтивую консультацию генетика.

Вместе с тем женщины с врожденным пороком сердца перед планированием беременности должны в обязательном порядке проконсультироваться с кардиологом. И инициатива необходимости такого обращения должна тактично исходить от её лечащего врача.

Кардиолог обязан этически обоснованно разъяснить женщине, что беременность может быть противопоказана при явной недостаточности функционирования желудочков сердца, повышенном давлении в сосудах легких (легочная гипертензия) и т.д.

Требуется внятно разъяснять женщине, что в ряде случаев заболевания сердца и прием ею сердечных препаратов может повредить нормальному развитию плода и что по этой причине некоторым женщинам с проблемным сердцем требуется постоянное наблюдение у кардиолога в ходе вынашивания беременности.

Все вышесказанное особенно актуально для России поскольку в нашей стране вопросы пренатальной диагностики сердца плода и кардиологического обеспечения вынашивания беременности в настоящее время в полном объеме практически не отработаны, тем более с биоэтической составляющей.

В США проводятся крупномасштабные исследования причин развития врожденных пороков сердца. К примеру, изучаются гены, «поломка» которых потенциально связана с развитием пороков сердца.

Кроме того, рассматривается влияние витамина А на формирования этих пороков, предпринимаются попытки экспериментального хирургического лечения (эндоваскулярные процедуры) клапанов сердца плода и т.д. Однако всё это осуществляется в тесном взаимодействии с пациентом и при его информированном согласии.

Achonndroplasia. Пациентам требуется с учетом его морального настроя детально разъяснять, что этот дефект развития характеризуется ненормальным состоянием верхних конечностей и пальцев рук (трехпалая рука). Большинство этих детей, по американским данным, с возрастом достигают роста не более 4 футов. Этот дефект может быть обнаружен в ходе беременности с помощью ультразвукового исследования и в этот же момент требуется тактично известить об этой возможной опасности женщину. Необходимо при этом подчеркивать, что дети с этим дефектом обычно имеют нормальное умственное развитие, но вместе с тем испытывают проблемы роста. Они страдают слабым мышечным тонусом. Кроме того, такие дети имеют не развитые и видоизмененные нижние конечности. В добавлении к этому у таких детей имеется зачастую узкая носовая перегородка, которая способствует возникновению ушных инфекций и без соответствующего лечения может привести к потере слуха. У этих детей наблюдаются проблемы с зубами (частый кариес). Особо необходимо осторожно обмолвиться о том, что некоторые дети (до 3%) с этим дефектом предрасположены к внезапной смерти (часто во сне), которая вызвана декомпрессией спинного мозга влияющей на систему дыхания и что такие дети часто испытывают общую слабость, боль в ногах и нижнем отделе спины.

Врач должен знать, что данный дефект вызывается мутацией в определенном гене (рецептор 3 фибропластового фактора роста), который располагается в 4-хромосоме и что в некоторых редких случаях этот дефект передается ребенку по наследству от одного из родителей. При этом, если один из родителей имеет такое отклонение от нормы, а второй не имеет, то риск развития этого дефекта составляет 50%. Если оба родителя имеют такой же дефект развития то помимо высокой вероятности его наследования, возрастает риск внезапной смерти ребенка из-за нарушений развития скелета. Однако эта информация не должна доводиться до будущей матери поскольку носит чисто медицинский аспект.

Генетики полагают, что отцы в возрасте 40 лет и старше имеют большую вероятность рождения ребенка с такой аномалией, чем их более молодые коллеги (данная информация может эксклюзивно доводиться до будущих отцов).

По мнению ученых способов предотвращения развития этого дефекта пока не существует, поскольку он продиктован самопроизвольной мута-

цией гена плода (даже не смотря на здоровых родителей). По этой причине на этапе планирования семьи женщине и мужчине необходимо получить рекомендации генетиков. При этом инициатива проведения такой консультации (которая к сожалению не всегда случается) должна быть обеспечена за счет эффективного врачебного действия.

Практикующий врач должен знать данные ученых, которые занимаются этой проблемой связывая развитие этого дефекта с нарушениями формирования скелета организма плода. Рецептор фибропластового фактора роста отвечает за выработку протеина, который содержится на поверхности клеток. В нормальном состоянии протеин в ходе биохимических процессов способствует передаче сигнала на рост клетки. При «поломке» гена этот процесс нарушается и приводит к неправильному развитию скелета плода со всеми вытекающими отсюда последствиями. Однако эта информация не требует доведения до будущих родителей.

Аутизм является прогрессирующим расстройством, влияющим на то, как ребенок функционирует в различных сферах жизнедеятельности, включая его речь, социальные навыки и социальное поведение.

Только в США аутизм проявляется у одного из 150 родившихся детей (в период специального скрининга в возрасте 18-24, 30 месяцев жизни) и этот процент продолжает неуклонно возрастать. По сравнению с 80-ми годами прошлого века уровень этого заболевания возрос более чем в 10 раз.

Природа аутизма к настоящему времени изучена недостаточно. Считается что этому дефекту способствует как генетические факторы так факторы уже упоминавшиеся нами в связи с тератогенами. Ученые полагают, что в формировании этого дефекта могут принимать участие более 12 генов различных хромосом. В ряде случаев, как считают специалисты, развитие аутизма провоцируется так называемым fragile X синдромом. Кроме того, имеются наблюдения, которые утверждают, что аутизм развивается у детей, матери которых в период вынашивания беременности перенесли такие инфекционные заболевания как rubella, cytomegalovirus

Внешние симптомы аутизма включают:

- трудности социального взаимодействия в малых и больших социальных группах, налаживании дружественных контактов с ближайшим окружением;
- проблемы социальной коммуникации как на вербальном, так и на не вербальном уровне (около 40% детей, страдающих аутизмом, в основном отмахиваются);
- некоторые отклонения ментального характера;

Каждый ребенок с симптомами аутизма уникален в своих социальных проявлениях, однако у них наблюдаются некоторые общие характеристики поведения:

- самопроизвольное повторение одних и тех же слов;
- избегание прямых зрительных контактов с окружающими;
- трудности в инициации и поддержании беседы;
- нежелание отзываться на свое имя;
- непрерывное повторение одних и тех же действий;
- фокусирование внимания на единичном объекте и виде деятельности;
- стремление к одиночеству;
- расстройства сна;
- повышенное чувство опасности в проблемных ситуациях;
- необъяснимая агрессивность и самотравматизм;
- потеря приобретенных социальных навыков.

К этому следует добавить, что аутизм значительно сокращает личное социальное пространство ребенка. Он наблюдается во всех расовых, социальных и образовательных группах. Причем мальчики страдают аутизмом в четыре раза чаще, чем девочки. Отмечается, что аутизм не связан с уровнем благосостояния населения и другими социальными факторами. Это заболевание связано с функционированием мозга, имеет биологическую природу, но связано с окружающей социальной средой

Cerebral Palsy (Церебральная пульсация). По данным Американского сообщества акушеров-гинекологов (ACOG), а также по мнению таких известных авторов, как Wu Y.W, Paul H и др. этот врожденный дефект не может быть диагностирован до момента достижения ребенком возраста 2-3 лет. На каждую 1000 детей в этом возрасте приходится 2-3 ребенка с этим дефектом. В целом, только в США им страдают около 500,000 детей и взрослых всех возрастных категорий.

В 70% случаев этот дефект развивается в период формирования плода и значительно затрудняет его нормальное развитие.

По наблюдениям членов ACOG этот дефект иногда развивается в случае недостаточного снабжения плода кислородом, а также при родовой или фетальной асфиксии. В других случаях повреждения мозговой деятельности наблюдаются в первые месяцы жизни ребенка, но в большинстве случаев причина развития этого врожденного дефекта науке не известна.

Классифицирую возможные причины данного весьма распространенного дефекта в присутствии женщины ей требуется пояснить, что этот дефект может развиваться при:

- наличии некоторых инфекций у женщины в ходе вынашивания плода (rubella, cytomegalovirus, toxoplasmosis, chorioamnionitis);
- нарушении правильности функционирования плаценты, которое приводит к недостаточному снабжению плода кислородом;

- преждевременных родах детей с малым весом (менее 1300 гр). Такие дети обычно имеют риск развития этого дефекта в 30 раз больший нежели своевременно родившиеся дети с нормальным весом (женщине при этом следует тактично пояснить, что причиной таких преждевременных родов может явиться её негативное или не выдержанное социальное поведение);

- асфиксии плода в период его вынашивания или при рождении ребенка (10%);

- заболеваниях крови, таких как проблема RH, которая препятствует нормальному кровотоку между матерью и плодом. В этой связи необходимо разъяснить женщине, что по данным ACOG в этом случае можно оказать помощь (мать с отрицательным RH) путем переливания крови (RH иммуноглобулин) в период 28 недели беременности и повторив эту процедуру сразу после рождения ребенка с положительным RH.

Не следует информировать женщину о том, что наличие у нее тромбофилии, билирубиномии также может способствовать развитию этого врожденного порока.

Хромосомные нарушения. Врач должен знать, что по данным Carey J.C. и др. этот дефект наблюдается у 1 из 150 новорожденных. Он обусловлен «поломкой» ряда хромосомных структур. Женщина при этом должна получить информацию от врача о том, что при этом дефекте у детей отмечается наличие как ментальных, так и физических отклонений от нормы.

Врач может диагностировать эти нарушения в пренатальном периоде (пренатальный тест — amniocentesis, chorionic villus). Взятые пробы выращиваются в лаборатории и исследуются под микроскопом (karyotype).

Синдром Дауна только один из примеров проявлений хромосомных нарушений. Помимо этого у 1 из 10,000 новорожденных отмечается trysomy 13 (еще его называют cbylhjv Patau). У 1 из 6,000 новорожденных встречается trysomy 18 (синдром Edwards). К сожалению, большинство этих детей погибают в первый год жизни. Эта информация должна быть своевременно доведена до женщины с целью своевременного принятия ею соответствующего решения.

Помимо вышеуказанных хромосомных нарушений имеют место и другие, которые встречаются в более редких случаях. К ним относятся: Deletion, Microdeletion, Yranslocation, Inversion, Duplication, Ring chromosome, синдром Prader-Willi, синдром Cri-du-chat (ненаучное название-«кошачий плач»), синдром Wolf-Hirschhorn и др. Женщина должна знать, что риск рождения очередного ребенка с таким дефектом незначителен.

Деформации нижних конечностей. По данным Scher D.M., Morcuende J.A., Ponseti I, Gore A.I.

Spencer J.P., Honein M.A. Morcuende J.A. и др. этот дефект встречается в США в 1-2 случаях на 1000 новорожденных. Причем у мальчиков он встречается в два раза чаще, чем у девочек. Наиболее общими в этих видах врожденных дефектов являются: *calcaneovalgus*, *metatarsus adductus*.

Иногда этот дефект может быть диагностирован в пренатальном периоде при ультразвуковом исследовании, однако лечение на этом этапе проводиться не может и женщина должна быть обязательно проинформирована об этом в ходе реализации эффективного врачебного действия.

Для медико-этической профилактики этого дефекта специалисты обращают особое внимание женщины на недопущение курения, которое помимо прочего значительно влияет на вес плода, угрозу выкидыша и другие серьезные осложнения. Женщина должна быть предупреждена, что риск развития этого дефекта при следующей беременности составляет около 5%.

Cystic Fibrosis. По данным Kerem B., Cunningham J.C., Taussing L.M. Haston C.K., Hudson T.J., Gilljam M., Liaschko A., Koren G., Drum M.L., Egan M.E. этот дефект был выявлен только в 1989 году и с этого момента родителям, имеющим этот дефект рекомендуется проводить специализированный скрининг тест ребенка. Сегодня в США около 30,000 детей и взрослых имеют этот дефект развития, который поражает, прежде всего, систему дыхания. Чаще всего он встречается у представителей Кавказа. Родители должны быть предупреждены, что дети, имеющие этот дефект с самого рождения подвержены частым респираторным заболеваниям (бронхиты, пневмония вызываемые, бактерией *Pseudomonas aeruginosa*), недостаточностью на вдохе, слабые способности к росту (при хорошем аппетите).

Около 15-20 % новорожденных с этим дефектом развития имеют *meconium ileus*. Родители должны знать, что раннее выявление и лечение этого дефекта после рождения оказывают позитивное влияние на дальнейшее развитие ребенка. Каждый ребенок, родители которого поражены этим дефектом имеет 25% шанс получить его по наследству на этапе внутриутробного развития. Специальный пренатальный тест может помочь выявить этот дефект развития плода. Однако многие женщины с этим дефектом способны дать здоровое потомство, но они должны обязательно консультироваться со специалистом на этапе планирования своей беременности.

Фетальный алкогольный синдром. Женщина, в особенности равнодушно относящаяся к спиртному (и это подтверждают в своих трудах Sokol R.J., Bertrand J., Kesmodel U., Day N.L., Sood B., Streissguth A.P., Little R.E., Meek J.Y. R.H. Carmona др.), должна быть строго предупреждена врачом о том, что прием алкоголя во время вынашивания беременности

может привести к физическим и ментальным дефектам развития. Ей требуется привести статистические данные о том, что, к примеру, только в США ежегодно до 40.000 детей рождается с различными дефектами развития именно по этой причине, а также предложить программу борьбы с этой вредной привычкой.

По результатам проведенных специализированных исследований известно, что до 13% американских женщин употребляют алкоголь в период вынашивания беременности (из них 3% принимают алкоголь до 5-7 раз в неделю). В целом фетальный алкогольный синдром способствует снижению веса плода (вес при рождении менее 2,200 кг), снижению сроков вынашивания беременности. Датское исследование в этой области в 2002 году показало, что женщины употребляющие алкоголь пять и более раз в неделю имеют расположенность к ранним родам гораздо большую, чем женщины, которые употребляют алкоголь менее одного раза в неделю.

Fragile X Syndrome По оценкам Sherman S., Verkerk A.J., McConkie-Rosell A. этот врожденный дефект развития наблюдается у 1 из 4000 мальчиков и у 1 из 8000 родившихся девочек, имеющих отношение ко всем расам и этническим группам. Это генетическое расстройство имеет наследственный характер. Родители должны быть предупреждены, что дети унаследовавшие этот порок развития имеют отставания в учебе, проблемы поведения (в частности в концентрации внимания), трудности в освоении различных поведенческих навыков, проблемы речи, повышенную чувствительность к свету, звукам, прикосновениям, а кроме того проблемы физического характера (удлиненное, узкое лицо, большие уши, чрезмерно гибкие пальцы и т.д.).

Все перечисленные отклонения требуют особого морально-этического подхода со стороны родителей и, прежде всего, матери ребенка.

В 1991 году в результате проведенного научного исследования было доказано, что этот дефект вызывается мутацией гена-FMR-1, расположенного в X-хромосоме. Эффективное врачебное действие в отношении этого дефекта должно предусматривать предупреждение о том, что взрослые люди, имеющие этот врожденный дефект должны обязательно консультироваться у специалиста накануне принятия решения о зачатии ребенка и что в период вынашивания беременности контроль возможности развития этого дефекта осуществляется с помощью специального пренатального теста (*amniocentesis*, *chorionic villus sampling*).

Дефекты генетального характера и дефекты уринарного тракта. По оценкам Bernstein J., Fausto-Sterling A., Hendricks M., Thomas D.F.M. эти дефекты касаются органов, которые отвечают за формирование урины, функционирование уретры и развитие женских и мужских половых органов.

Женщина, при необходимости, должна быть предупреждена, что вероятность наличия этих распространенных дефектов составляет 1 : 10.. Большинство из этих дефектов можно диагностировать как в ходе вынашивания беременности, так и после рождения ребенка с помощью специализированного ультразвукового исследования.

Синдром Марфана. Согласно исследованиям Judge D.P., Dietz H.C., Gott V.I., Meijboom L.J., Lee B. Этот врожденный дефект вызывается генетическим расстройством. Женщина должна знать, в случае необходимости, что дети, страдающие этим дефектом, имеют симптомы болезни сердца, кровеносных сосудов, глаз и т.д. Иногда помимо этого наблюдаются поражения легких и кожных покровов. Этот синдром не задевает интеллектуальных способностей ребенка. Признаки этого синдрома могут присутствовать уже при рождении или проявиться в старшем возрасте. Врачи США хорошо знают, что синдром Марфана поражает одного из 5000 новорожденных. Он наблюдается у лиц обоего пола в независимости от расы и этнической группы и был открыт еще в 1896 году, получив название в честь своего первооткрывателя Антони Марфана, (дал первое научное описание скелетных нарушений у 5-летней девочки). Дети с этим синдромом имеют ненормально вытянутые конечности, удлиненное узкое лицо и зубы, подверженные множественному кариесу. Женщина должна знать, что этот дефект её ребенка требует обязательного тщательного осмотра для определения состояния физического развития, развития глаз, сердечно-сосудистой системы, наследственности.

Женщина должна быть в курсе, что для этого применяются различные генетические тесты и исследования с помощью магнитно-резонансного томографа. Врач должен иметь данные о том, что 25% детей с таким дефектом имеют спорадическую форму синдрома Марфана. Это означает, что они подвержены мутациям генов в клетках спермы и яичника. Родители не имеющие этого синдрома с рождения и по линии своих родителей при планировании зачатия второго ребенка (если первый ребенок имеет синдром Марфана) должны обязательно проконсультироваться у специалиста генетика.

Женщина, имеющая синдром Марфана, и, желая родить ребенка должна знать, что вероятность рождения ею ребенка с этим дефектом развития составляет 50% в ходе каждой беременности. Кроме того, стресс во время родов может спровоцировать у нее проблемы с аортой, тем более, если она до родов уже имела эти проблемы. Как правило, женщина с синдромом Марфана должна перед зачатием ребенка проконсультироваться у кардиолога и обсудить вопросы связанные с безопасностью ее здоровья. Кардиолог при этом должен назначить эхокардиографическое исследование для выявления размеров аорты.

В дополнение к сказанному надо отметить, что такие консультации с кардиологом необходимо рекомендовать женщине на регулярной основе.

На сегодняшний день не существует действенных мер предотвращения синдрома Марфана. Вместе с тем ранняя диагностика может помочь в предотвращении серьезных осложнений.

В последние десятилетия ученые генетики выявили более 500 мутаций специфических генов, ответственных за развитие этого дефекта развития.

Дефекты слухового аппарата. По оценкам Rifnuis J каждый год в США рождается около 12,000 детей с этими дефектами развития, которые имеют как генетическую, так и не генетическую причину. Не генетическая причина обусловлена болезнями и травмами, которые наблюдаются у будущей матери до наступления беременности и в ходе вынашивания плода. Однако, следует отметить, что до 90% детей рождаются от родителей, не имеющих этих проблем. Генетический фактор срабатывает только в 30% случаев.

При не генетической природе этого дефекта огромное значение уделяется перенесенным заболеваниям в период беременности (rubella, cytomegalovirus, toxoplasmosis, Herpes, Siphilis, преждевременные роды). В этой связи врач должен обязательно указать женщине на необходимость оберегать себя от этих заболеваний и контролировать их при каждом посещении женщины своего врача.

Neurofibromatoses. По оценкам американских ученых этот врожденный дефект развития встречается не достаточно часто (1: 40.000).

Этот дефект является генетическим расстройством поражающим нервную систему ребенка (выражен в росте не опасных новообразований вдоль нервных окончаний). По данным Национального института здоровья США дефект проявляется как внешне, так и поражает внутренние органы и системы ребенка: «слоновая болезнь», поражения кожи лица (что вызывает стресс у девочек фертильного возраста), некоторые дети имеют отставания в общем развитии, проблемы речи, имеют гиперактивность с рождения, а некоторые пациенты обладают большими размерами головы (что в прочем не является причиной различных дополнительных отклонений здоровья), 1% детей с этим дефектом страдают фибромами.

Женщина должна представлять себе, что специальные генетические тесты могут помочь выявить этот порок развития до рождения ребенка и помогают ей принять своевременно соответствующее решение.

РН-болезнь. По данным Mari G, Queenan J.T. Bianchi D.W., Moise K.J., Oepkes D. и др. болезни резус-фактора имеют место, как у плода, так и у новорожденных и связаны с несовместимостью показателей крови матери и ребенка. Врач, осуществ-

влияющий эффективное врачебное действие должен знать, что этот дефект связан с разрушением клеток красных кровяных телец крови плода. Без обеспечения лечения плода в этой ситуации он обречен. В период новорожденности болезнь проявляется виде пожелтения кожных покровов и глазного яблока, анемией, нарушениями мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и часто завершается летальным исходом. Ежегодно только в США рождается 16.000 детей с этим заболеванием. С 1968 года найден эффективный метод лечения этой болезни и ее предотвращения с помощью RH — иммуноглобулина (Rhlg). Для контроля состояния плода в отношении этого недуга женщине необходимо рекомендовать пройти специальный тест (повторяется в течении 2-х недель).. Кроме того, в некоторых медицинских центрах США начато проведение ультразвуковых доплер исследований, которые показывают развитие анемии у плода. Этот тест основан на измерении скорости кровотока в головной части плода.

Мать должна иметь представление о том, что плод, у которого развилась анемия (10%) может быть подвергнут лечению с помощью специального метода фототерапии. Кроме того, в США, начиная с 18 недель беременности, проводят трансфузии в интересах лечения плода. Необходимо отметить, что по данным специалистов США кровь для трансфузии должна внимательно проверяться на наличие СПИДА и гепатитов различной этиологии..

Thalassemia. По данным Cohen A.R., Rund D., Rachmilewitz E. Schrier S. и др. Талассемия является общим названием целой группы заболеваний крови. Они включают нарушения выработки гемоглобина — красных кровяных телец ответственных за перенос кислорода (протеины альфа и бета глобина). Индивидуумы, имеющие этот врожденный порок развития не вырабатывают эти протеины в достаточном количестве, что не способствует необходимому насыщению крови кислородом. Врач должен знать, что исходя из этого, существуют два главных вида талассемии: альфа талассемия и бета талассемия. Пациенты с альфа талассемией не вырабатывают необходимого количества альфа-глобина, а пациенты с бета талассемией соответственно не вырабатывают нужного количества бета-глобина. Вместе с тем, существуют различные формы альфа и бета талассемии.

В соответствии с данными Национальной академии наук США в мире ежегодно рождаются до 100 000 детей с этими видами врожденных пороков развития. Наиболее распространены эти аномалии в Италии, Греции, Среднем Востоке, Южной Азии и в Африке.

Врач должен иметь сведения о том, что существуют пять основных типов альфа талассемии, которые чаще встречаются у представителей Южной Азии,

Индии, южного Китая, Среднего Востока и Африки. Имеется четыре гена, которые контролируют производство альфа-глобина и в зависимости от потери этих генов при закладке организма, а также при их неправильном формировании в ходе развития плода происходит развитие данного врожденного дефекта.

С другой стороны встречается три основных формы бета-талассемии, которые по разному влияют на здоровье человека. Чаще всего они проявляются у представителей Греции, Италии, Среднего Востока, Южной Азии, южного Китая, и Африки.

Tay-Sachs (Sandhoff). По данным Desnick R, Kaback M, Patterson M.C., Johnson W.G. это врожденное заболевание центральной нервной системы, вызванное мутацией на генетическом уровне. Оно способно не только привести к развитию дефекта, но и к летальному исходу.

Врач осуществляющий эффективное врачебное действие должен хорошо себе представлять, что дети с этим врожденным дефектом развития с самого рождения выглядят абсолютно здоровыми и в течение первых месяцев после рождения и вроде бы успешно развиваются, однако начиная с шестого месяца жизни дефект начинает резко проявлять свои симптомы (паралич, слепота, летальный исход к пятому году жизни). Такое негативное развитие ситуации требует от врача серьезной морально-этической работы с родителями ребенка.

Может ли этот дефект быть выявлен на этапе вынашивания плода?

Американские ученые отвечают на этот вопрос утвердительно. Специальный пренатальный тест -CVS позволяет выявить дефект на 15-20 неделе беременности. При этом проводится пункция плаценты, которая содержит в своем составе клетки плода. В американской научной литературе встречаются примеры успешного тестирования этого вида врожденного порока на 10-12 неделях беременности. Это обстоятельство врач должен использовать для своевременного информирования женщины в целях принятия ею правильного решения.

Spina Bifida. По оценкам Mitchell L.E. Mendoza S.A., Jallo G.I. Luthy D.A. Bennet K.A. и др. это врожденный порок развития относится к группе наиболее часто встречающихся пороков, который поражает головной и спинной мозг.

В США этот порок развития ежегодно наблюдается у около 1300 новорожденных. Встречаются три формы этого порока: Occulta, Meningocele, Myelomeningocele. Причина его появления науке до конца не известна. Ученые полагают, что на его появление влияют как генетические причины, так и негативные факторы окружающей среды. Вместе с тем 95% детей рождающиеся с этим пороком развития не имеют отягощенного анамнеза у их родителей. Таким образом, женщина должна знать, что практи-

чески любая семья имеет риск рождения ребенка с этим пороком развития. В случае если один из родителей имеет этот порок развития, то риск рождения ребенка с этим пороком составляет до 4%. Если же оба родителя имеют такой врожденный порок, то вероятность рождения ребенка с этим же пороком составляет до 10%. Кроме того, в научной литературе США отмечается, что вероятность рождения ребенка с этим диагнозом гораздо выше у женщин с неконтролируемой формой диабета. Этот фактор врач осуществляющий эффективные врачебные действия должен обязательно учитывать при оказании помощи женщине на этапе планирования беременности.

Этот порок зачастую сочетается с такими медицинскими проблемами как: Hydrocephalus (70-90%), расстройства мочеиспускательной системы, латексная аллергия (73%), нарушения интеллектуального порядка (80%).

Практика родовспоможения в США показывает, что для медико-этической рофилактики этого дефекта может успешно применяться программа по применению женщиной фолиевой кислоты. Кроме того, отмечается, что в США успешно зарекомендовал себя скрининг тест на этот вид порока развития. Он включает ультразвуковое исследование и специальный анализ крови (исследуются 4 субстанции крови матери). В случае получения позитивного результата скрининг-теста родителям следует рекомендовать наблюдение и роды в условиях специализированного медицинского учреждения.

К сегодняшнему дню в США более 300 детей с положительными результатами скрининг-теста, после получения информированного согласия женщины были подвергнуты экспериментальному пренатальному хирургическому лечению до момента рождения ребенка. Эти попытки основываются на том, что такое вмешательство на этапе 19-25 недель беременности может способствовать предотвращению паралича и иных осложнений после рождения ребенка с подобным дефектом развития. Эти операции в США выполняют: Детский центр в Филадельфии, в медицинском центре Калифорнийского университета в Сан Франциско, в медицинском центре Вандерbiltского университета (шт. Теннесси), где хорошо поставлена этическая экспертиза подобных вмешательств и проводится успешная медико-этическая работа с родителями.

Sickle Cell Disease. Болезнь красных кровяных телец. По оценкам Charache S., Steinberg M.N., Adams R.J. Vichinsky E., Atweh G.F. она характеризуется болевым синдромом, анемией, серьезными инфекциями и поражениями жизненно важных органов. Большинство случаев этого заболевания встречается в США у афро-американцев и испано-американцев. (1:500). Кроме того, это заболевание свойственно арабам, грекам, итальянцам, туркам,

индийцам, а также представителям Мальты и о. Сардиния. Если родители имеют это заболевание, то вероятность появления у них ребенка с этим врожденным пороком развития составляет 50%. Вместе с тем, женщина, страдающая этой болезнью имеет повышенный риск преждевременных родов или рождения ребенка с малым весом и она должна быть своевременно предупреждена об этом.

Phenylketonuria (PKU). В США с этим дефектом ежегодно рождается 1 из 14000 детей. Он наблюдается практически во всех этнических группах, но чаще всего отмечается у представителей Северной Европы, Испании и Азии, а также у афроамериканцев.

Врач должен знать, что дети с этим врожденным дефектом не могут в достаточном количестве синтезировать phenylalanine- (разновидность белка), который попадает в кровоток и оказывает существенное влияние на работу головного мозга и формирование ментальных способностей человека. Женщина должна знать, что это заболевание имеет генетическую природу.

На всей территории США проводится тестирование на этот врожденный порок развития. Благодаря широкой разъяснительной работе врачей это тестирование является первым, осуществленным в национальном масштабе. Пробы крови доставляются, как правило, из медицинского учреждения (в первые сутки после рождения ребенка) в региональную лабораторию и при подтверждении заболевания проходят проверку на другие врожденные пороки развития.

На сегодняшний день в США уже зарегистрировано более 3000 детей, которым успешно провели лечение этого врожденного заболевания. Такая жизнеутверждающая статистика может служить хорошим аргументом в беседе врача с матерью и настраивать её на позитивный результат планируемого лечения.

В дополнении к сказанному отметим, что в США фиксируются и другие врожденные дефекты развития, которые имеют гораздо меньшее распространение (всего их насчитывается 18). К ним относятся:

- Albinism
- Anencephaly
- Arnold-Chiari malformation
- CHARGE syndrome
- Congenital adrenal hyperplasia
- Craniosynostosis
- DiGeorge syndrome
- Hashimoto's syndrome (autoimmune thyroiditis)
- Hypotonia
- Klippel-Feil syndrome
- Muscular dystrophy
- Osteogenesis imperfecta
- Progeria
- Spinal muscular atrophy

Tuberous sclerosis
Turner syndrome
Velocardiofacial syndrome
X-linked lymphoproliferative syndrome (Duncan disease)

ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании вышеизложенного представляется целесообразным формирование системных мер первичной медико-социальной профилактики рождения детей с пороками развития у женщин с семейными аномалиями развития.

Касааясь совершенствования этой сфере деятельности отметим, что в свое время Л. Берталанфи предложил концепцию «открытых систем», являющуюся по существу универсальной теорией организации в социальных, биологических и других комплексах функционирования.

В этой связи констатируем, что служба родовспоможения, на наш взгляд, является активной, динамичной, целенаправленной, функциональной, высоко социальной, комплексной системой, имеющей межотраслевой характер.

В целях возможного совершенствования системы персонифицированного медицинского контроля в области комплексной первичной профилактики врожденных пороков развития плода (ВПР) и оптимизации медико-социальных мероприятий возможно определить следующие составляющие:

1. Принципы построения медико-организационных лечебно-диагностических технологий, структур и их элементов;
2. Достаточность специализированных подразделений, полноту форм и методов их деятельности (с учетом оснований социологии медицины);
3. Критические факторы и условия возникновения организационных и медицинских технологий в общей системе охраны материнства и детства;
4. Медико-организационные особенности, которые могут получить развитие в области системной первичной профилактики ВПР;
5. Принципы управления процессами формирования новых подходов в системе эффективных врачебных действий;
6. Основные признаки возможной замены существующих медико-организационных структур, технологий и их элементов;
7. Основные признаки возможного внедрения инновационных медико-организационных технологий с учетом морально-этического фактора;
8. Перечень медико-организационных технологий, которые возможно будут применяться в отдаленной перспективе (к 2025 году).

Важнейшим критерием совершенствования системы медико-социальной профилактики ВПР

является диверсификация (приближение к высокотехнологичному уровню) и повышение качества профилактических мер по отношению к ВПР при их социально-экономической обоснованности и оптимальности.

Среди характеристик новых медико - социальных профилактических конструкций должны преобладать показатели результативности эффективных врачебных действий в отношении пациентов репродуктивного возраста.

Для оценки эффективности системной первичной медико-социальной профилактики ВПР необходимо учитывать степень насыщения медицинскими контактами с позиций увеличения количества и качества персонифицированных медицинских услуг с привлечением высокотехнологичных средств и подготовленного медицинского персонала.

Необходимо отметить, что в определенной степени возможное совершенствование системы первичной медико-социальной профилактики ВПР носит адаптационный характер по отношению к факторам, условиям и ситуациям, характеризующим распространенность тех или иных ВПР среди определенных групп населения (прежде всего с семейными аномалиями развития).

Процесс совершенствования системы первичной профилактики ВПР можно начинать с оценки функциональных изменений в оказании персонифицированной медицинской помощи, которые далее могут привести к структурным изменениям на разных иерархических уровнях системы здравоохранения (**Алгоритм:** процедура-комплекс процедур - образующий метод - комплекс методов с учетом требований персонифицированной медицины).

Учитывая опыт США, отметим, что, по мнению Ozbekhan H., для наблюдения за реальными изменениями, происходящими в системе охраны материнства и детства и изучения возможных вариантов построения систем персонифицированного медицинского контроля в будущем целесообразно использовать идею «авангардных» институтов, помогающих выявить перспективные элементы, дополнительно обеспечивающих охрану здоровья матери и ребенка на основе индивидуального подхода.

В этом отношении дополнительно подчеркнем, что развитие организационных структур и технологий профилактики рождения детей с пороками развития осуществляется в США с учетом перехода от более громоздких, технологически сложных мероприятий, требующих огромных затрат, времени и ресурсов к более гибким, экономичным, социально адаптированным к критическим факторам, условиям и ситуациям. Колоссальное внимание при этом уделяется координации деятельности акушеров-гинекологов с медицинскими генетиками, биохимиками, специалистами ультразвуковой диагностики, УЗИ доплерографии, участковыми и семейными

врачами, врачами — неонатологами, специалистами в области социологии медицины.

Значительное влияние на общую систему медицинских мероприятий в этой сфере, помимо медицины, оказывают социально-экономические факторы, включающие: демографические процессы, урбанизацию населения, миграцию, изменения гендерной структуры населения, «экономику знаний», трансформацию генофонда нации, природно-географические и климатические характеристики.

Кроме того, сказывается ускоренное внедрение в службу родовспоможения достижений фундаментальной и прикладной медицинской науки. В результате происходит модернизация и формирование новых комплексов организационных и медицинских мероприятий, методов, форм (использование новых экспресс методов, компьютеризация, наращивание медицинских услуг, применение европейских медико-экономических стандартов, помогающих более точно оценить качество деятельности медицинского персонала и повышающих уровень подготовки врачей, среднего и вспомогательного персонала по оказанию персонифицированной медицинской помощи).

Организационное и специальное совершенствование системы комплексных медико-социальных мер в этой области по своим принципам, подходам и методам все больше напоминает процессы, которые происходят в социальной жизни. Вероятно, в этом вопросе сказывается действие закона универсальности процессов развития и управления. К чему это приводит?

В обществе, по сути, не только изменяется подготовка медиков (инновационные медицинские вузы), которые оказывают непосредственное влияние на снижение младенческой смертности и инвалидизации от ВПР, но и формируются позитивные процессы по линии:

а) государственной власти (разработка федеральных целевых программ, направленных на профилактику социально-значимых заболеваний, родовые сертификаты, «материнский капитал» и т.д.);

б) науки (технологий персонифицированной медицины, в частности фармакогенетического тестирования);

в) образования (подготовка специалистов не клинического профиля: физиков, химиков, биологов, математиков на основе междисциплинарных связей для обеспечения прорывных научных результатов исследований в сфере медицинской генетики в целях развития эпидемиологии ВПР);

г) экономики (создание наукоемких производств по продуктам питания, содержащим фолиевую кислоту и т.д.).

д) решения комплексных проблем в социологии медицины.

Нельзя не учитывать и такой фактор, как рост желания у населения в приобретении фоновых медицинских знаний, заинтересованности в медико-социальной профилактике ВПР (с учетом расширения социальной рекламы в средствах массовой информации), стремления к повышению уровня качества жизни и культуры здоровья (стремление государства к развитию массовой физкультуры и спорта, особенно с учетом проведения в феврале 2014 году зимней Олимпиады в г. Сочи).

Возрастает роль женщин фертильного возраста в добровольном, регулярном прохождении медицинских осмотров, диспансеризации, оценки факторов риска (тератогены). Другими словами женская половина населения фертильного возраста подсознательно пытается более активно участвовать в формировании качественных процедур, методов, форм медико-социальной профилактики ВПР, в их развитии и совершенствовании. Этим же целям служит разностороннее воспитание детей в семьях и учебных коллективах.

Важное значение в реконструировании системы профильных комплексных медицинских мер имеет такой критический фактор, как международное сотрудничество и использование передового опыта в области персонифицированной медицины ведущих стран мира, в частности США, Великобритании, Франции, Японии, Канады, Германии и т.д. В этой связи настоятельно требуется еще большая интеграция с зарубежными специалистами, проведение совместных научных разработок, создание исследовательских объединений, центров первичной медико-социальной профилактики ВПР и консультирования женщин с семейными аномалиями развития.

Огромное значение имеют достижения клинических медицинских дисциплин в области медико-социальной профилактики ВПР, а также их диагностики, лечения и реабилитации.

Все вышеизложенное, по нашему мнению, представляет собой основу концепции оптимизации медико-социальной профилактики рождения детей с пороками развития и медицинских мер в целях обеспечения надежного персонифицированного контроля развития плода у матерей из аномальных семей, как базиса методологических и методических подходов в организационном, медицинском и социально-экономическом совершенствовании составных частей отечественной службы родовспоможения и отдельных элементов общей системы отечественного здравоохранения не смотря на финансово-экономические трудности.

В соответствии со Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года перечислим основные практические рекомендации в вышеуказанной сфере:

1. Проведение молекулярно-биологического эпидемиологического и клинического мониторинга семейных аномалий развития; совершенствование государственного контроля за проведением медико-социальной профилактики ВПР;

2. Дальнейшее совершенствование технологий персонифицированной диагностики и лечения осложнений во время беременности и родов (совершенствование дифференциально-диагностических критериев врожденной патологии у плодов).

3. Изучение влияния психосоматического и аномального генетического статуса родителей на формирование здорового плода.

4. Совершенствование пренатальной диагностики врожденных наследственных заболеваний с помощью ультразвуковых сканеров.

5. Совершенствование персонифицированной лечебно-диагностической, в том числе реанимационной помощи женщинам в учреждениях родовспоможения с помощью монитора акушерского компьютерного для контроля и анализа сердечной деятельности плода МАК-01-«Ч» и прикроватного монитора многофункционального компьютеризированного модульного для непрерывного не инвазивного наблюдения ряда физиологических параметров «ММК-АЛБТОН».

Список литературы

1. Wilcox A.J. et al. Folic Acid Supplements and the Risk of Facial Clefts: A National Population-Based Case-Control Study // *British Medical Journal*? January 26. 2007.
2. Pajkrt E. et al. Fetal Cardiac Anomalies and Genetic Syndromes. *Prenatal Diagnosis*, vol. 24, 2004: 1104-1115.
3. Kerem B., et al Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis/ *Science*. 2009. vol. 245: 1073-1080.
4. O'Leary V.B., et al MTRR and MTHFR Polymorphism: Link to Down Syndrome // *American Journal of Medical Genetics*. January 15, 2002, vol. 107: 151-155.
5. Scala I. et al Analysis of seven Maternal Polymorphisms of Genes Involved in Homocysteine // *Folate Metabolism and Risk of Down Syndrome. Genetics in Medicine*. Vol. 290; 7, july 2006: 409-416.
6. Sherman S. et al. American College of Medical Genetics Practice Guideline: Fragile X Syndrome: Diagnostic and Carrier Testing // *Genetics in Medicine*. Vol. 7; 8 October 2005: 584-587.
7. Queenan J.T. Noninvasive Prenatal Fetal Rh Genotyping: The Time has Come // *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 1006, number 4, October 2005: 682-685.

Г.М. Кавалерский,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
травматологии, ортопедии и хирургии катастроф
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

G.M. Kavaler'skiy,
MD, professor of the chair of traumatology,
orthopedics and disasters surgery of the I.M. Sechenov
First MSMU

А.П. Середя,
к.м.н., врач клиники травматологии, ортопедии
и патологии суставов Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

A.P. Sereda,
khd, doctor of the clinic of traumatology, orthopedics
and joint pathology of the I.M. Sechenov First MSMU

ДЕФОРМАЦИЯ ХАГЛУНДА. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

HAGLUND SYNDROME. HISTORICAL AND SYSTEMATIC REVIEW

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Петрович Середя, врач клиники травмато-
логии, ортопедии и патологии суставов
Адрес: 123423, г. Москва, ул. Салям-Адила, д. 7
Телефон: 8 (926) 000–30–03
E-mail: travmaorto@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 24.02.2014
Статья принята к печати: 17.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Andrey Petrovich Sereda, doctor of the clinic of traumatology, ortho-
pedics and joint pathology
Address: 7 Salyam-Adil str., Moscow, 123423
Tel.: 8 (926) 000–30–03
E-mail: travmaorto@gmail.com
The article received: 24.02.2014
The article approved for publication: 17.03.2014

Аннотация. Деформация Хаглунда является одной из основных причин болей и функциональных нарушений в задней пяточной области. Выделяют и синдром Хаглунда, который Он состоит из ретрокальканеального бурсита и импинджмент тенопатии ахиллова сухожилия из-за имеющейся деформации Хаглунда. В статье проводится подробный исторический обзор и систематический обзор существующих консервативных и хирургических методов лечения синдрома Хаглунда.

Annotation. Haglund's deformity is one of the leading causes of pain and functional disorders in the posterior heel. There is the Haglund Syndrome that consists of retrocalcaneal pain caused by retrocalcaneal bursitis and impingement Achilles tendon tenopathy due to Haglund's deformity. Throughout historical review and systematic review of current conservative and surgical treatments for Haglund syndrome performed in the article.

Ключевые слова. Синдром Хаглунда, деформация Хаглунда, тенопатия ахиллова сухожилия, консервативное и хирургическое лечение деформации Хаглунда.

Keywords: Haglund syndrome, Haglund's deformity, Achilles tendon tenopathy, conservative treatment and surgical correction for Haglund's deformity.

ВВЕДЕНИЕ

Тенопатия ахиллова сухожилия достаточно часто встречается у спортсменов и физически активных людей [39]. J. Leppilahti с соавторами считают, что около трети всех случаев тенопатии ахиллова сухожилия локализуются в дистальной его части, и в структуре дистальной тенопатии ахиллова сухожилия принято различать ретрокальканеальный бурсит, синдром Хаглунда и энтезопатию ахиллова сухожилия [30].

В литературе часто можно встретить мнение о клинической корреляции деформации Хаглунда и энте-

зопатии ахиллова сухожилия, и при хирургическом лечении энтезопатии нужно выполнять коррекцию деформации Хаглунда как фактора риска развития тенопатии. Однако S. Kang и соавторы в своей работе показали, что деформация Хаглунда не связана с энтезопатией и с такой же частотой присутствует и у асимптоматичных индивидуумов [25].

Неоднозначность таких заключений во многом определяется существующей терминологической путаницей при описании патологических состояний и причин болей в области ахиллова сухожилия.

В своей оригинальной работе Patrick Haglund описал боль, причиной которой является выступа-

ющая задне-верхняя часть бугра пяточной кости в сочетании с ношением обуви с жестким задником [23]. Сейчас врачи, используя термин «экзостоз Хаглунда», обычно подразумевают клиническую ситуацию, при которой имеется боль и отек в постеро-латеральной части пяточной области, где пальпируется проминенция пяточной кости [56]. В англоязычной литературе встречаются и такие синонимы этого состояния как «pump-bump»; «callosus altus»; «high prom heel»; «knobbly heel» и т. д. [56]. Помимо «экзостоза Хаглунда» встречаются термины деформация Хаглунда [22], синдром Хаглунда [60] и триада Хаглунда [16], которые нередко являются полными синонимами, описывающими одну и ту же клиническую проблему. Попытки разобраться в этом вопросе невозможны без исторического экскурса.

Историческая справка

Впервые научное описание боли в задней пяточной области было сделано в 1893 г. чешско-австрийским хирургом Eduard Albert (1841-1900), который предложил термин «ахиллодиния» [5], однако в своей работе он не выдвигал каких-либо предположений о патогенезе и этиологии этого состояния. Двумя годами позже, в 1895 г., вышла работа A. Rössler [46], в которой в качестве причины ахиллодинии рассматривалось воспаление сумки, расположенной между энтезисом ахиллова сухожилия и задне-верхней частью бугра пяточной кости. Спустя еще три года C.F. Painter опубликовал работу, в которой он гистологически обнаружил воспаление в «посткальканеальной» сумке, причиной которого являлся экзостоз пяточной кости. В свою очередь экзостоз пяточной кости C.F. Painter рассматривал как одно из проявлений остеоартроза [41].

В 1923 г. A.L. Neilson назвал сумку, располагающуюся между ахилловым сухожилием и пяточной костью ретрокальканеальной и впервые употребил термин ретрокальканеальный бурсит, в качестве причин которого описал травматизацию тесной обувью, чрезмерной ходьбой и т. д. При этом автор считал, что бурсит может возникать и в результате инфекционно-метастатического, в частности туберкулезного поражения, что определяет частый двусторонний характер воспаления. В своей работе A.L. Neilson использовал термины ахиллодиния и ретрокальканеальный бурсит как синонимы [36].

Patrick Haglund в своей работе 1928 г. впервые стал размышлять о том, что боль в дистальной части ахиллова сухожилия может вызываться разными причинами. По его мнению, термин ахиллодиния слишком общий и не описывает истинную причину боли. P. Haglund предложил выделять три при-

чины боли: ссадирующий ахиллотендинит, ахиллобурсит и боль, обусловленная патологией ростковой зоны эпифиза пяточной кости у детей. Описывая ахиллобурсит P. Haglund отметил, что существует две сумки: одна, поверхностная, расположенная между пяточной костью и кожей (bursa Achillea infero-posterior), а вторая, глубокая, — между ахилловым сухожилием и пяточной костью (bursa Achillea supero-anterior). По его мнению, причиной поверхностного бурсита является ношение некорректной обуви, а причиной глубокого бурсита — острая или хроническая травматизация. Глубокий бурсит, сопровождающийся импинджментом ахиллова сухожилия и бугра пяточной кости, при неэффективной консервативной терапии P. Haglund предложил лечить оперативно путем сглаживания задне-верхней поверхности бугра пяточной кости [23]. Краевая резекция бугра пяточной кости была предложена Spitzу в 1933 году, а первая публикация, описывающая эту операцию, была сделана Aberle в 1937 году [4].

В 1939 г. I. Zadek предложил лечить ахиллобурсит путем клиновидной резекции пяточной кости [61]. Для доступа к пяточной кости у трех своих пациентов он использовал поперечный или продольный латеральный доступ длиной 6,5 см. Помимо остеотомии автор иссекал обе воспаленные сумки. Ширина удаляемого клина на вершине составляла около 6 мм, протяженность — 2/3 от высоты бугра пяточной кости, а сам клин располагался в 1,5-2 см кпереди от заднего края бугра пяточной кости (Рис. 1).

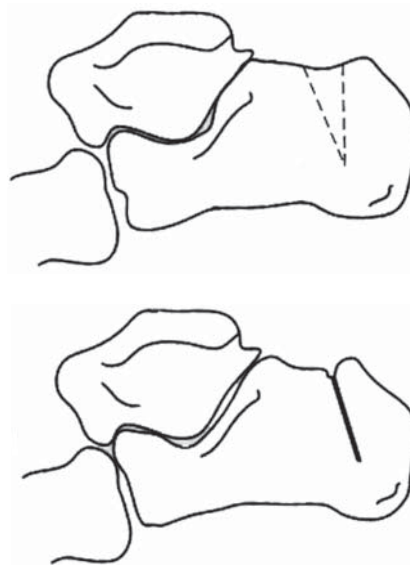


Рис. 1. Клиновидная остеотомия по I. Zadek

В 1943 г. W. Spalteholz назвал поверхностную сумку подкожной сумкой ахиллова сухожилия и считал ее хоть и не постоянной, но частой [52]. H.L. DuVries в своей книге 1959 г. «Surgery of the foot» также опи-

сал эту сумку как непостоянную, но скорее редкую [18]. При этом оба автора считали, что другая сумка, располагающаяся между ахилловым сухожилием и бугром пяточной кости, является постоянной. W. Spalteholz предлагал называть эту сумку *bursa tendinis calcanei* [52].

Попытка описать вариантность выраженности бугра пяточной кости впервые была сделана A. Fowler и J.F. Philip в 1945 г. [20]. Авторы изучили шесть морфометрических параметров пяточной кости, но применительно к боли в пяточной области главным они расценили угол, образованный линиями, идущими по «задней» и «плантарной» поверхностям пяточной кости (Рис. 2). Величина этого угла по результатам исследования авторов в норме варьирует от 44 до 69 градусов, а случае пяточной боли, обусловленной деформацией пяточной кости, величина угла составляет 75 градусов и более. Помимо описания вариантной анатомии пяточной кости авторы подытожили и свой опыт хирургического лечения двух пациентов. Для резекции части бугра пяточной кости им был использован задний дугообразный доступ, образованный вершиной проксимально. После этого лоскут кожи с подкожножировой клетчаткой свивается вниз, выполняется иссечение «поверхностной» сумки, далее делается продольный разрез в центре ахиллова сухожилия длиной 5 см, края которого разводятся в стороны, и иссекается ретрокальканеальная сумка и выполняется частичная резекция бугра пяточной кости.

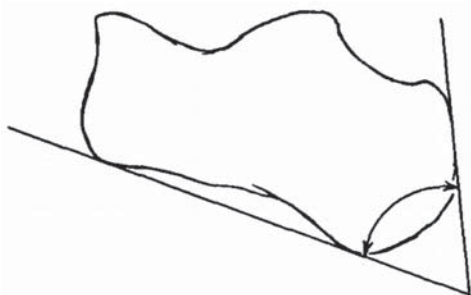


Рис. 2. Угол пяточной кости по A. Fowler и J.F. Philip

В 1965 г. S.W. Keck и P.J. Kelly описали свой опыт хирургического лечения 18 пациентов (26 операций) с бурситом в задней пяточной области. Авторы утверждали, что выступающая часть бугра пяточной кости является причиной поверхностного бурсита, но она не приводит к воспалению ретрокальканеальной сумки. Ретрокальканеальный бурсит по мнению S.W. Keck и P.J. Kelly образуется скорее в результате системного воспалительного заболевания, а не как следствие механической травматизации выступающей частью бугра пяточной кости [26]. Авторы применяли два варианта хирургической коррекции. При первом варианте выполнялась частичная резекция бугра пяточной кости через медиальный, латераль-

ный (предлагался K.I. Nissen в 1957 г. [38]) или задний транссухожильный доступ (ранее предлагался A. Fowler и J.F. Philip в 1945 г. [20]). В качестве альтернативного варианта коррекции формы пяточной кости S.W. Keck и P.J. Kelly предложили выполнять клиновидную резекцию части бугра пяточной кости, что приводило к уменьшению G-угла. Отличие от варианта клиновидной остеотомии по I. Zadek [20] заключается в том, что протяженность клина составляет всю высоту бугра пяточной кости, а не 2/3 (Рис. 3).

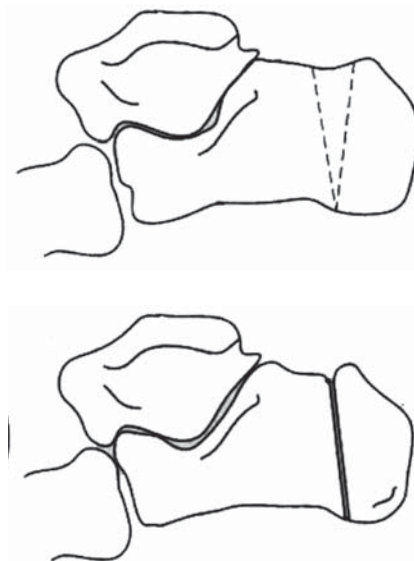


Рис. 3. Схема клиновидной резекции пяточной кости по S.W. Keck и P.J. Kelly

В 1966 г. P.H. Dickinson и соавторы, описывая конфликт между зане-верхним краем пяточной кости и задником обуви, предложили термин «rump bump» [17]. По мнению авторов, эта проблема чаще встречается у молодых женщин, причем неэффективному консервативному лечению способствует более выраженный, чем обычно, задне-верхний край бугра пяточной кости. Авторы выполнили хирургическую коррекцию 21 пациенту (40 операций), в ходе которой через медиальный слегка изогнутый доступ они выполняли резекцию задне-верхней части бугра пяточной кости. Медиальное расположение доступа авторы аргументировали эстетическими причинами, при том, что чаще физикально деформация локализовалась по латеральному краю от энтезиса пяточной кости. После операции авторы применяли иммобилизацию стопы в эквинусном положении в течение 4 недель. Размышляя о хирургической коррекции бугра пяточной кости P.H. Dickinson и соавторы подчеркивали, что при конфликте бугра пяточной кости и задника обуви имеется «бурсит сумки ахиллова сухожилия», используя термин, предложенный W. Spalteholz [52] и намеренно отвергая термин «ретрокальканеальная сумка», предлагавшийся ранее A.L. Neilson [36],

S.W. Keck и P.J. Kelly [26]. Dickinson и соавторы были знакомы с работой S.W. Keck и P.J. Kelly, но предпочли отказаться от разделения «поверхностного» и «глубокого» бурситов, считая, что ведущей причиной является патологически увеличенный костный выступ бугра пяточной кости.

В следующие два десятилетия интерес исследователей к проблеме снизился, и немногочисленные публикации описывали связь ретрокальканеального или неуточненного бурсита с системными заболеваниями (ревматоидный артрит, синдром Рейтера и т. д.), а случаи хирургического лечения носили единичный характер.

До 1982 г. для описания болей в пяточной области использовались термины тендинит, теносиновит, бурсит, ретрокальканеальный бурсит и т. д., пока Н. Pavlov с соавторами [43] не предложил термин «синдром Хаглунда», отдавая дань уважения Patrick Haglund, предположившему существование принципиально разных причин болей в пяточной области. Синдром Хаглунда был описан как частая причина задней пяточной боли, проявляющаяся болезненностью, отеком, увеличением в размере комплексом в области энтезиса ахиллова сухожилия. Н. Pavlov с соавторами описали следующие составные части синдрома Хаглунда: выступающая более, чем обычно, часть бугра пяточной кости в области соседствующей с ней ретрокальканеальной сумки, собственно ретрокальканеальный бурсит, утолщенное ахиллово сухожилие и физикальная выпуклость в области энтезиса, которую и называют «rump bump» [43]. Работа Н. Pavlov с соавторами была первой, в которой прозвучал эпоним Хаглунд, однако стоит обратить внимание, что авторы использовали термин синдром, а не деформация.

Двумя годами позже М.Р. Vega с соавторами [58] был предложен термин «деформация Хаглунда», который получил намного более широкое распространение, чем «синдром Хаглунда». Авторы описали деформацию Хаглунда как болезненное уплотнение в области энтезиса ахиллова сухожилия с видимым выступом пяточной кости по задне-наружной поверхности, при этом свой вклад в физикальное уве-

личение вносит бурсит поверхностной сумки ахиллова сухожилия и/или бурсит ретрокальканеальной сумки.

В работах 1990 и 1991 г. сохранялась терминологическая путаница: помимо синдрома и деформации Хаглунда использовались термины ахиллобурсит, ахиллодиния, ретрокальканеальный бурсит [27, 45]. В 1993 г. к этому списку прибавилась и «болезнь Хаглунда» [9], хотя ранее этот термин предлагался в качестве эпонима остеохондропатии добавочной ладьевидной кости (os tibiale externum) [27, 58]. В отечественной литературе для описания патологии в пяточной области использовались термины болезнь Хаглунда [1, 2] или болезнь Хаглунда-Шинца [3].

Во мнении Е.Е. Sella с соавторами, такое терминологическое разнообразие является недопустимым, и они предложили понимать под болезнью Хаглунда остеохондропатию os tibiale externum, под деформацией Хаглунда — хронически увеличенные задне-верхнюю и латеральную пяточную области с периодическими болевыми обострениями, а под синдромом Хаглунда — боль, обусловленную воспалением в ретрокальканеальной сумке, ахилловом сухожилии и поверхностной сумке ахиллова сухожилия [51].

Однако это предложение не получило повсеместного признания и во многих публикациях термины продолжали использоваться как синонимы [11, 24, 29, 40].

С 1998 г. «Terminologia Anatomica» обязывает называть ретрокальканеальную сумку bursa tendinis calcanei, а поверхностную сумку bursa subcutanea calcanea [19], но в публикациях по прежнему продолжают использоваться термин ретрокальканеальный бурсит [40].

В 2006 г. до этого безымянную выступающую верхнюю часть бугра пяточной кости Н. Lohrer предложил называть бугристостью Хаглунда [31]. Отсутствие внимания анатомов к этому образованию обусловлено тем, что к нему не прикрепляются сухожильные, связочные или фасциальные структуры, однако эта бугристость несомненно имеет важное клиническое значение.

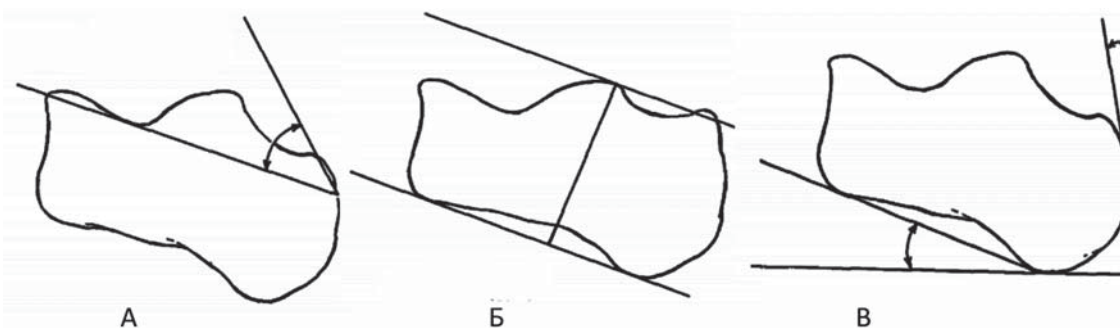


Рис. 4. А — угол J.C.A. Steffensen и A. Evensen, Б — параллельные наклонные прямые по Н. Pavlov, В — угол D. Chauveaux

Для описания степени выраженности деформации Хаглунда помимо уже упомянутого угла A. Fowler и J.F. Philip [20], авторами предлагалось измерять и другие геометрические показатели (Рис. 4), однако во многих работах не удалось обнаружить связь этих показателей с выраженностью симптомов [21, 58 и др.].

Планирование краевой резекции бугристости Хаглунда может осуществляться по способу параллельных наклонных линий (posterior oblique lines — PPL), предложенному Н. Pavlov и соавторами [43]. Планирование выполняется следующим образом. Нижнюю линию проводят через передний и медиальный бугорки пяточной кости, затем выстраивают перпендикуляр к ней, проходящий через задний край суставной фасетки таранной кости. Затем проводят верхнюю линию, которая должна проходить параллельно нижней через исходную точку перпендикуляра. Выступающая над линией часть пяточной кости расценивается как подлежащий резекции участок (позитивный PPL, Рис. 4).

В своей клинической практике мы считаем более обоснованным способ планирования по Enzo J. Sella (Рис. 5), суть которого состоит в следующем [29]. Сначала проводят линию инклинации пяточной кости (линия 1), затем через точку, соответствующую наиболее вогнутой части *facies articularis cuboidea* (точка 2) параллельно линии 1 проводят еще одну линию (линия 3). Затем от заднего края бугра пяточной кости, начиная от линии 3 под углом в 50° (угол 5) к ней строят луч, который сверху выходит к основанию бугристости Хаглунда (точка 4). Резекции подлежит та часть пяточной кости, которая располагается кзади от луча (зона 6).

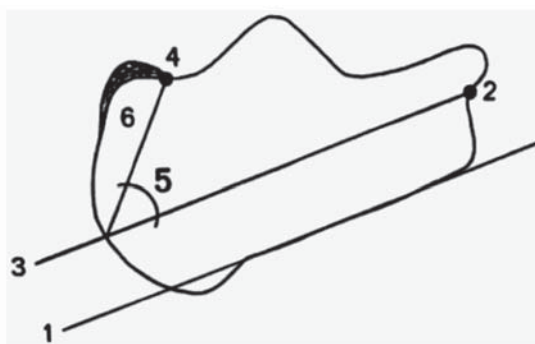


Рис. 5. Планирование объема краевой резекции по Enzo J. Sella

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ХАГЛУНДА

Традиционно лечение синдрома Хаглунда начинается с консервативных мероприятий, к которым относят применение нестероидных противовоспалительных препаратов, локальную криотерапию,

снижение нагрузки и ношение обуви с каблуком высотой 4–5 см [12], однако контролируемых исследований по эффективности этих мероприятий не проводилось. G.J. Sammarco [47] сообщает, что консервативное лечение оказывается эффективным в 55% случаев.

Применительно к другим методам консервативного лечения мы обнаружили только две работы. В рандомизированном контролируемом исследовании V.M. Matilla и соавторов было доказано, что ортопедические стельки не предотвращают обострений ретрокальканеального бурсита и не имеют терапевтического эффекта [32]. В работе R. Aliyev и соавторов был получен положительный результат при использовании микротоковой терапии прибором CellVAS, но авторы в качестве критерия включения использовали собирательный диагноз «ахиллодиния» [6], который, несомненно, шире, чем синдром Хаглунда.

При неэффективности консервативных мероприятий или при первичных жалобах эстетического характера рекомендуется оперативное лечение. В настоящее время для хирургической коррекции деформации Хаглунда, являющейся основной патогенетической причиной ретрокальканеального бурсита и импинджмент-тенопатии ахиллова сухожилия, используются следующие группы хирургических вмешательств: краевая резекция бугристости Хаглунда, клиновидная остеотомия пяточной кости и коррекция деформации с полным отсечением энтезиса ахиллова сухожилия. В свою очередь краевая резекция, получившая наибольшее распространение, может быть выполнена открыто или эндоскопически.

Нам удалось обнаружить четырнадцать работ [1, 7, 8, 9, 11, 15, 28, 29, 37, 42, 47, 48, 49, 51], в которых сообщались результаты открытого оперативного лечения синдрома Хаглунда. Авторы использовали различные доступы для коррекции деформации Хаглунда, и во всех работах, кроме одной, выполнялось иссечение ретрокальканеальной сумки (Таблица 1). Выбор доступа (медиальный или латеральный) для коррекции деформации Хаглунда, во многих случаях определяется ее локализацией, и, как видно из таблицы, чаще деформация локализуется в постеро-латеральной части бугра пяточной кости [11]. Коррекция постеро-латеральной, преимущественно локализованной в постеро-латеральной части из медиального доступа сопряжена с техническими трудностями и несет в себе риск недостаточной резекции, однако в тех случаях, когда резекция выполняется по эстетическим показаниям, особенно у девушек, может быть предпочтителен именно медиальный доступ. Это утверждение было выдвинуто Р.Н. Dickinson и соавторами [17] и мы в своей клинической практике поддерживаем их.

Таблица 1.

Характеристика открытых операций по лечению синдрома Хаглунда и их результаты

	n	Доступ	Описание	Осложнения		Результат			
				большие	малые	Отл.	Хор.	Без изменений	Ухудшение
Карданов [1]	8	Латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	0	3	6	2	0	0
Anderson [7]	35	Латеральный	Рефиксация сухожилия якорными фиксаторами при отделении от энтезиса >50%, резекция бугристости и иссечение ретрокальканеальной сумки	0	2	-			
	31	Центральный транскальканеальный	Рефиксация сухожилия якорными фиксаторами при отделении от энтезиса >50%, резекция бугристости и иссечение ретрокальканеальной сумки	1	3	-			
Angermann [8]	40	Латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	0	4	20	8	9	3
Brunner [11]	4	4 медиальный 40 латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки, рефиксация при необходимости			86 AOFAS			
Chen [15]	30	Медиальный	Краевая резекция и иссечение сумки	-	-	27	0	0	3
Biyani [9]	37	Латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	3	11	0	21	12	3
Lehto [38]	28	Билатеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	4	0	13	10	2	3
Leitze [29]	17	Медиальный или латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	0	5	79,3 ± 19,0 AOFAS			
Nesse [37]	35	34 медиальный 1 латеральный	н/д	3	19	0	20	10	5
Pauker [42]	19	18 латеральный 10 медиальный	Краевая резекция и иссечение сумки	-	-	0	15	2	2
Sammarco [47]	39	Медиальный	Краевая резекция с частичным отсечением ахиллова сухожилия и рефиксацией якорными фиксаторами	-	-	19	18	1	0
Schepesis [48]	21	Медиальный J-образный	Краевая резекция и иссечение сумки	1	0	13	5	6	0
Schneider [49]	49	Латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	3	5	34	7	1	7
Sella [51]	16	Латеральный	Краевая резекция и иссечение сумки	3	0	0	13	0	3
Всего	449								

Эндооскопическая коррекция деформации Хаглунда описывалась в семи работах [24, 29, 35, 40, 50, 55, 57], в которых суммарно изучался опыт 245 операций (Таблица 2).

Среди них только в одной работе выполнялось сравнений открытой и эндооскопической резекции. Z. Leitze с соавторами [29] в группу эндооскопической коррекции включили 30 операций (наблюдение в течение 22 месяцев), а в группу открытой коррекции 17 операций (наблюдение в течение 42 месяцев). Результаты лечения по шкале AOFAS и продолжительность реабилитации в группах оказались одинаковыми (87,5 vs. 79,3 баллов соответственно, $p = 0,115$), но продолжительность операции оказалась

достоверно меньшей в эндооскопической группе (44 и 56 мин соответственно). Кроме того, эндооскопическая коррекция позволила снизить риск осложнений. Частота поверхностных инфекций области хирургического вмешательства составила 3% и 12%, нарушения чувствительности 10% и 18%, гиперчувствительность послеоперационного рубца 7% и 18% в эндооскопической и открытой группах соответственно. Интересен тот факт, что авторы назвали выполняемую ими процедуру ретрокальканеальной декомпрессией, что позволяет провести аналогию синдрома Хаглунда с субакромиальным импинджмент-синдромом, субакромиальным бурситом и тенонитом сухожилий ротаторной манжеты.

В еще одном исследовании, выполненном Н. Lohrer и соавторами [31], выполнялось сравнение открытой и эндоскопической кальканеопластики при синдроме Хаглунда на трупах. В этом анатомическом исследовании было выполнено 9 открытых и 6 эндоскопических операций. После операции выполнялась диссекция с целью определения повреждения окружающих структур. Оказалось, что риск повреждения икроножного нерва, сухожилия подошвенной мышцы и медиальной части ахиллова сухожилия был одинаковым. Ограничением этого исследования является тот факт, что трупные ткани менее эластичны, что затрудняет проведение эндоскопической операции.

Выполнить мета-анализ имеющихся публикаций по открытой и эндоскопической коррекции деформации Хаглунда невозможно ввиду значительной гетерогенности работ и использования авторами различных инструментов оценки результатов лечения.

Нам удалось обнаружить три работы, в которых авторы выполняли чрескожную коррекцию деформации Хаглунда под флюороскопическим контролем [1, 13]. В одной из них А.А. Карданов с соавторами [1], анализируя опыт 18 таких операций, сообщили о 15 хороших, 2 удовлетворительных и 1 неудовлетворительном результате. Кроме того, работа А.А. Карданова с соавторами являлась контролируемой: выполнялось сравнение открытой и чрескожной краевой резекции: отдаленные результаты лечения в группах оказались одинаковыми. Еще в одной работе сообщалось о коррекции деформации Хаглунда под ультразвуковым контролем [62]. Ввиду небольшого количества этих работ и принципиальных отличий в технике операций мы не стали приводить их результаты в суммирующих таблицах.

Клиновидная коррекция по методу S.W. Keck и P.J. Kelly [26] используется сравнительно редко. Нам удалось обнаружить только пять таких работ после оригинальной публикации S.W. Keck и P.J. Kelly [26]. A.E. Miller и T.A. Vogel сообщили об успешных результатах 18 хирургических вмешательств со средним изменением угла Fowler-Philip на 11,3 градусов [34]. В 1998 г. С. Maynou и соавторы сообщили о результатах 36 операций у 27 пациентов в среднем через 29 месяцев (выбыло из наблюдения 7 пациентов). В 12 случаях были получены отличные, в 10 — хорошие, в 5 — удовлетворительные и в 2 плохие результаты. Среди осложнений были отмечены 2 случая рефлекторной симпатической дистрофии и 2 случая нейропатии n. suralis [18]. Оба эти исследования не были контролируемыми.

M.D. Perlman описал один случай коррекции, в котором ему удалось уменьшить угол Fowler-Philip на 24 градуса [19]. T.J. Boffeli и M.C. Peterson детально описали этапы операции и планирование, при этом они не указали, скольким пациентам была выполнена такая остеотомия [10].

Единственное контролируемое исследование, выполненное G.J. Taylor [20], сравнивало результаты 8 остеотомий по I. Zadek у 5 пациентов с результатами 61 краевой резекции у 37 пациентов. Удовлетворенность пациентов результатами операции в группах оказалась одинаковой, но в группе краевой резекции в 51% случаев отмечалось резидуальное выстояние пяточной кости, а в группе клиновидной остеотомии таких случаев не было.

Особым вариантом открытой кальканеопластики являются операции с полным отделением энтезиса ахиллова сухожилия от бугра пяточной кости. В ретроспективной работе J.G. DeVries с соавтора-

Таблица 2.

Характеристика эндоскопических операций по лечению синдрома Хаглунда и их результаты

	n	Описание операции	Осложнения		Результат			
			большие	малые	Отл.	Хор.	Без изм-ний	Ухудшение
Leitze [29]	30	На животе, два портала с флюороскопическим контролем	0	3	19	5	3	3
Jerosch [24]	81	На спине, через два портала по методике van Dijk	0	1	41	34	3	3
Morag [35]	5	На животе, два портала	0	0	5	0	0	0
Ortmann [40]	30	На спине, через два портала по методике van Dijk	1	0	26	3	0	1
Scholten [50]	39	На спине, через два портала по методике van Dijk	0	1	24	6	4	2
Sterkenburg [57]	39	На животе, через два портала с флюороскопическим контролем у первых пациентов	-	-	26	8	5	0
van Dijk [55]	21	Авторская методика	0	0	15	4	1	0
Всего	245							

ми использовался медиальный J-образный доступ у 17 пациентов (22 операции). Рефиксация сухожилия осуществлялась двумя биodeградируемыми анкерами. Результаты по шкале ВАШ улучшились с $7,9 \pm 2,3$ баллов до $1,6 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,001$) через $40,1 \pm 27,0$ месяцев после операции. Полностью удовлетворенными результатами операции оказались 12 пациентов, частично удовлетворенными — 4, и один пациент был не удовлетворен результатами [16]. Аналогичная операция выполнялась A.D. Watson с соавторами в 14 случаях, однако они использовали постеро-латеральный доступ [59]. Случаев осложнений не было, а послеоперационный результат по шкале AOFAS составил 98,6 балла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вероятно наиболее полным термином, описывающим суть клинической проблемы, заключающуюся в триаде ретрокальканеального бурсита (воспаления bursa tendinis calcanei по Terminologia anatomica), деформации пяточной кости и импинджмент-тенопатии ахиллова сухожилия является синдром Хаглунда. В свою очередь в клинической практике выступающую верхнюю часть бугра пяточной кости можно называть бугристостью Хаглунда по предложению Н. Lohrer [18]. Вариантно синдром может протекать с воспалением субкутанеальной сумки (bursa subcutanea calcanea).

Лечение синдрома Хаглунда должно начинаться с консервативных мероприятий в тех случаях, когда пациент предъявляет жалобы функционального, а не эстетического характера, которое оказывается эффективным в 35% случаев [47].

Хирургическое лечение должно включать в себя кальканеопластику с целью устранения импинджмента бугристости Хаглунда с bursa tendinis calcanei и ахилловым сухожилием, как основного патогенетического звена синдрома.

Хирургическое лечение по поводу синдрома Хаглунда может быть выполнено открыто, эндоскопически или чрескожно, однако существующая в настоящий момент доказательная база не позволяет отдать предпочтение какому-либо виду хирургических вмешательств. В некоторых работах была получена высокая частота осложнений при открытой краевой резекции (до 54% по данным E. Nesse и V. Finsen [37]). По всей видимости, эндоскопические операции позволяют снизить риск осложнений [29], однако эта методика может приводить к недостаточной резекции, особенно если деформация распространяется по боковым флангам от энтезиса.

Для изучения эффективности и возможностей эндоскопической кальканеопластики необходимо проведение новых контролируемых исследований.

Хорошие результаты лечения показала клиновидная остеотомия бугра пяточной кости, но эта операция не получила широкого распространения.

Планируя операцию необходимо помнить о ее обманчивой простоте. К неудовлетворительным результатам может привести неправильный выбор объема и локализации резекции, а избыточная резекция может привести к разрыву или отрыву ахиллова сухожилия.

Однако даже адекватная резекция не всегда приводит к успешным результатам. W. Schneider с соавторами [49] сообщают, что ими получено 69% отличных и 14% хороших результатов, в 3% изменений не было, а 14% случаев были получены неудовлетворительные результаты.

Сама операция для пациента оказывается также не такой комфортной, как хотелось бы. J. Brunner с соавторами обнаружили что 6 из 36 пациентов не рекомендовали бы эту операцию другим людям. В качестве основных причин они называли сохраняющуюся через один год после операции боль и неожиданно долгий период реабилитации (у одного из пациентов восстановление заняло более 3 лет, а в среднем симптомы купировались через 6-24 месяца после операции) [11].

Список литературы

1. Карданов А.А. и др. Результаты хирургического лечения болезни Хаглунда // Травматология и ортопедия России. 2013. Т. 1. №. 67. С. 68.
[Kardanov A.A. et al. The results of surgical treatment of the Haglund disease // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2013. Vol. 1. 67: 68.]
2. Ежов М.Ю., Баталов О.А. Хирургическое лечение редкой и ятрогенной ортопедической патологии стопы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012.
[Ezhov M.Yu., Batalov O.A. The surgical treatment of rare and iatrogenic orthopedic foot pathology // Saratovskiy nauchno-medicinsky zhurnal. 2012.]
3. Швед С.И. и др. Чрескостный остеосинтез по Илизарову у больного с патологическим переломом пяточной кости на фоне ее остеохондропатии // Гений ортопедии. 1997. №. 2.
[Shved S.I. et al. Ilizarov external fixation in a patient with pathological fracture of the calcaneus against its osteochondropathy // Geniy ortopedii. 1997. № 2.]
4. Aberle W. Der hohe Calcaneus und seine operative Behandlung nach Spitzzy. Z. Orthop., 66:281-290, 1937.
5. Albert E. Achillodynie. Wien Med Presse. 1893. 34:41-43.
6. Aliyev R., Muslimov Q., Geiger G. Results of conservative treatment of achillodynia with application micro-current therapy. Georgian Med News. Oct 2010;(187):35-42.
7. Anderson J.A. Suero E., O'Loughlin P.F., Kennedy J.G. Surgery for retrocalcaneal bursitis: a tendon-splitting versus a lateral approach. Clin Orthop Relat Res 2008 Jul;466:1678-82.

8. Angermann P. Chronic retrocalcaneal bursitis treated by resection of the calcaneus. *Foot Ankle* 1990 Apr;10:285-7.
9. Biyani A., Jones D.A. Results of excision of calcaneal prominence. *Acta Orthop Belg* 1993;59:45-9.
10. Boffeli T.J., Peterson M.C. The Keck and Kelly wedge calcaneal osteotomy for Haglund's deformity: a technique for reproducible results. *J Foot Ankle Surg.* 2012 May-Jun;51(3):398-401. doi: 10.1053/j.jfas.2012.03.002. Epub 2012 Mar 23.
11. Brunner J., Anderson J., O'Malley M., Bohne W., Deland J., Kennedy J. (2005) Physician and patient based outcomes following surgical resection of Haglund's deformity. *Acta Orthop Belg* 71:718-723.
12. Calder, J.D.F. and Achilles Tendon Study Group Disorders of the Achilles Tendon. Insertion: Current Concepts, 2012, 218 p.
13. Cazeau C. et al. Chirurgie mini-invasive at percutanee du pied. *Sauramps Medical*. 2009: 207.
14. Chauveaux D., Liet N., Le Huec J.C., Midy D. A new radiologic measurement for the diagnosis of Haglund's deformity. *Surg Int Radiol Anal*, 13: 39-44, 1991.
15. Chen Y., Huang P.J., Chen T.B., Cheng Y.M., Lin S.Y., Chang H.C. et al. Surgical treatment for Haglund's deformity. *Kaohsiung J Med Sci* 2001 Aug;17:419-22.
16. DuVries J.G., Summerhays B., Guehlstorf D.W. Surgical correction of Haglund's triad using complete detachment and reattachment of the Achilles tendon. *J Foot Ankle Surg* 2009 Jul;48:447-51.
17. Dickinson P.H., Coutts M.B., Woodward E.P., Handler D. (1966). Tendo Achillis bursitis. Report of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 48:77-81.
18. DuVries H.L. Surgery of the foot. St. Louis: CV Mosby, 1959:381.
19. Federative Committee on Anatomical Terminology (1998) Terminologia anatomica. Thieme, New York, p 45.
20. Fowler A., Philip J.F. Abnormality of the calcaneus as a cause of painful heel its diagnosis and operative treatment. *British Journal of Surgery* Volume 32, Issue 128, pages 494-498, April 1945.
21. Fuglsang F., Torup D. Bursitis retrocalcanealis. *Acta Orthop. Scandinavica*, 30:315-323, 1961.
22. Gillott E., Ray P. Tuberculosis of the calcaneum masquerading as Haglund's deformity: a rare case and brief literature review. *BMJ Case Rep.* 2013 May 24;2013. doi:pii: bcr2013009252. 10.1136/bcr-2013-009252.
23. Haglund P. (1928) Beitrag zur Klinik der Achillessehne. *Zeitschr Orthop Chir* 49:49-58.
24. Jerosch J., Schunck J., Sokkar S.H. Endoscopic calcaneoplasty (ECP) as a surgical treatment of Haglund's syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007 Jul;15:927-34.
25. Kang S., Thordarson D.B., Charlton T.P. Insertional Achilles tendinitis and Haglund's deformity. *Foot Ankle Int.* 2012 Jun;33(6):487-91. doi: 10.3113/FAI.2012.0487.
26. Keck S.W.; Kelly P.J. Bursitis of the Posterior Part of the Heel. Evaluation of surgical treatment of eighteen patients. *J Bone Joint Surg Am*, 1965 Mar 01;47(2):267-273.
27. Le T.A., Joseph P.M. (1991) Common exostectomies of the rear foot. *Clin Podiatr Med Surg* 8:601-623.
28. Lehto M.U.K., Jarvinen M., Suominen P. Chronic Achilles tendinitis and retrocalcaneal bursitis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1994;2:182-5.
29. Leitze Z., Sella E.J., Aversa J.M. (2003) Endoscopic decompression of the retrocalcaneal space. *J Bone Joint Surg Am* 85:1488-1496.
30. Leppilahti J., Karpakka J., Gorra A., Puranen J., Orava S. Surgical treatment of overuse injuries to the achilles tendon. *Clinical J of Sport Med.* 1994;4:100-107.
31. Lohrer H., Nauck T., Dorn N.V., Konerding M.A. (2006) Comparison of endoscopic and open resection for Haglund tuberosity in a cadaver study. *Foot Ankle Int* 27:445-450.
32. Mattila V.M., Sillanpää P.J., Salo T., Laine H.J., Mäenpää H., Pihlajamäki H. Can orthotic insoles prevent lower limb overuse injuries? A randomized-controlled trial of 228 subjects.
33. Maynou C., Mestdagh H., Dubois H.H., Petroff E., Elise S. Is calcaneal osteotomy justified in Haglund's disease?. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1998 Nov;84(8):734-8.
34. Miller A.E., Vogel T.A. Haglund's deformity and the Keck and Kelly osteotomy: a retrospective analysis. *J. Foot Surg.* 1989; 28:23-29.
35. Morag G., Maman E., Arbel R. Endoscopic treatment of hind-foot pathology. *Arthroscopy.* 2003; 19:1-6.
36. Neilson A.L. Diagnostic and therapeutic point in retrocalcaneal bursitis. *J. Amer. med. Ass.*, 1921, 77(6):463. doi:10.1001/jama.1921.02630320047014.
37. Nesse E., Finsen V. Poor results after resection for Haglund's heel. Analysis of 35 heels in 23 patients after 3 years. *Acta Orthop Scand* 1994 Feb;65:107-9.
38. Nissen K.I. Remodelling of the Posterior tuberosity of the Calcaneum. In *Operative surgery by Charles Rob and Rodney Smith*. Vol. 5, pp. 315-317. London, Butterworth and Co., Ltd., 1957, p. 317.
39. Orava S., Leppilahti J., Karpakka J. Operative treatment of typical overuse injuries in sport. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae.* 1991;80:208-211.
40. Ortmann F.W., McBryde A.M. Endoscopic bony and soft-tissue decompression of the retrocalcaneal space for the treatment of Haglund deformity and retrocalcaneal bursitis. *Foot Ankle Int* 2007 Feb;28:149-53.
41. Painter C.F. (1898) Inflammation of the post-calcaneal bursa associated with exostosis. *J Bone Joint Surg Am.* 11(s1):169-180.
42. Pauker M., Katz K., Yosipovitch Z. Calcaneal osteotomy for Haglund disease. *J Foot Surg* 1992 Nov;31:588-9.
43. Pavlov H., Heneghan M.A., Hersch A., Goldman A.B., Vigorita V. (1982) The Haglund syndrome: initial and differential diagnosis. *Radiology* 144:83-88.
44. Perlman M.D. Enlargement of the entire posterior aspect of the calcaneus: treatment with the Keck and Kelly calcaneal osteotomy. *J Foot Surg.* 1992 Sep-Oct;31(5):424-33.
45. Reinherz R.P., Smith B.A., Henning K.E. (1990) Understanding the pathologic Haglund's deformity. *J Foot Surg* 29:432-435.

46. Rössler A. (1895) Zur Kenntniss der Achillodynie. Deutsch Ztschr f Chir 52:274–291.
47. Sammarco G.J., Taylor A.L. Operative management of Haglund's deformity in the nonathlete: a retrospective study. Foot Ankle Int. 1998; 19:724-729.
48. Schepsis A.A., Wagner C., Leach R.E. Surgical management of Achilles tendon overuse injuries. A long term follow-up study. Am J Sports Med 1994 Sep;22:611-9.
49. Schneider W., Niehus W., Knahr K. Haglund's syndrome: disappointing results following surgery: a clinical and radiographic analysis. Foot Ankle Int. 2000; 21:26-30.
50. Scholten P.E., van Dijk C.N. Endoscopic calcaneoplasty. Foot Ankle Clin 2006 Jun;11:439-46, vii.
51. Sella E.J., Caminear D.S., McLanney E.A. Haglund's syndrome. J Foot Ankle Surg 1997 Mar;37:110-4.
52. Spaltelholz W. Hand-Atlas of Human Anatomy. Ed. 7, pp. 366-369. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1943. 8.
53. Steffensen J.C.A. and Evensen A.: Bursitis retrocalcanea achilli. Acta Orthop Scandinavica, 27: 228-236, 1958.
54. Taylor G.J. Prominence of the calcaneus: is operation justified? Bone Joint Surg Br. 1986 May;68(3):467-70.
55. van Dijk C.N., van Dyk G.E., Scholten P.E., Kort N.P. Endoscopic calcaneoplasty. Am J Sports Med 2001; 29(2): 185-189.
56. van Dijk C.N., van Sterkenburg M.N., Wiegerinck J.I., Karlsson J., Maffulli N. Terminology for Achilles tendon related disorders. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011 May;19(5):835-41. doi: 10.1007/s00167-010-1374-z. Epub 2011 Jan 11.
57. van Sterkenburg M.N. Achilles tendinopathy: new insights in cause of pain, diagnosis and management. Dissertation. Faculty of Medicine Universiteit van Amsterdam, 2012. 239 p. ISBN 978-94-6169-210-8.
58. Vega M.R., Cavolo D.J., Green R.M., Cohen R.S. (1984) Haglund's deformity. J Am Podiatry Assoc 74:129–135.
59. Watson A.D., Anderson R.B., Davis W.H. Comparison of results of retrocalcaneal decompression for retrocalcaneal bursitis and insertional achilles tendinosis with calcific spur. Foot Ankle Int 2000 Aug;21:638-42.
60. Wu Z., Hua Y., Li Y., Chen S. Endoscopic treatment of Haglund's syndrome with a three portal technique. Int Orthop. 2012 Aug;36(8):1623-7. doi: 10.1007/s00264-012-1518-5. Epub 2012 Mar 14.
61. Zadek I. An operation for the cure of achillobursitis. American Journal of Surgery 1939; 43: 542– 546.
62. Madarevic T., Rakovac I., Ruzic L., Tudor A., Gudac Madarevic D., Prpic T., Sestan B. Ultrasound-assisted calcaneoplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013 Sep 26.

Г.Р. Табеева,*д.м.н., заведующая отделом неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ, профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***G.R. Tabeeva,***MD, head of the Department of neurology and clinical neurophysiology of the Research Centre, professor of the chair of nervous diseases of the I.M. Sechenov First MSU*

ФИБРОМИАЛГИЯ

FIBROMYALGIA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гюзаль Рафкатовна Табеева, заведующая отделом неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ, профессор кафедры нервных болезней
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11.
Телефон: 8 (499) 248–69–44
E-mail: gtabeeva@mma.ru
Статья поступила в редакцию: 11.02.2014
Статья принята к печати: 03.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva, head of the Department of neurology and clinical neurophysiology of the Research Centre, professor of the chair of nervous diseases
Address: 11 Rossolimo str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–69–44
E-mail: gtabeeva@mma.ru
The article received: 11.02.2014
The article approved for publication: 03.03.2014

Аннотация. В данной статье рассматривается проблема изучения фибромиалгии на современном этапе. Анализируется применение современных критериев диагностики и лечения этого заболевания.

Annotation. This article discusses the problem of studying fibromyalgia at the present stage, examines the application of the current criteria for the diagnosis and treatment of this disease.

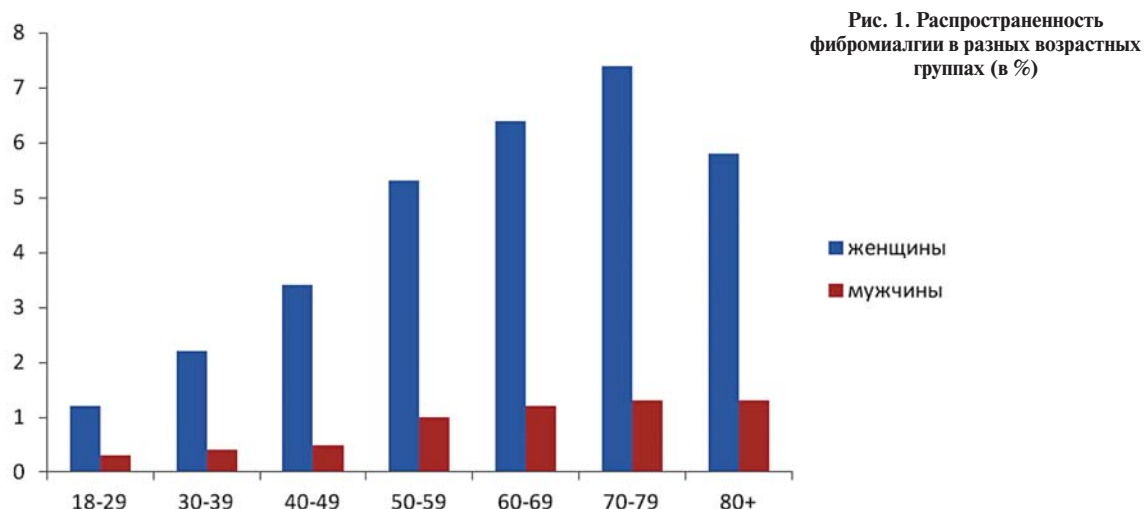
Ключевые слова. Нейрофизиология, фибромиалгия, клинические исследования.

Keywords. Neurophysiology, fibromyalgia, clinical research.

Фибромиалгия (ФМ) — одна из самых дискуссионных проблем современной медицины, с которой сталкиваются врачи разных профилей. Существуют принципиальные расхождения во мнениях специалистов, которые занимаются ведением пациентов с хронической болью, относительно правомерности рассмотрения фибромиалгии в рамках самостоятельного заболевания. Как демонстрируют специальные эпидемиологические исследования, ФМ — одна из самых частых форм хронической распространенной боли, распространенность которой в популяции составляет 2–7.3% [18, 19]. Специальное эпидемиологическое исследование «The FEEL Study» (Fibromyalgia Epidemiology European Large Scale Survey) показало близкие данные распространенности ФМ в общей популяции разных стран: во Франции 4.3% (6.1% у женщин и 0.5% у мужчин); в Португалии — 6.1% (8.8% у женщин и 0.7% у мужчин); в Италии — 4.1% (6.9% у женщин и 0.3% у мужчин) [16]. Пациенты с ФМ характеризуются частой обращаемостью за медицинской помощью. Между тем выявляемость этого страдания остается крайне низкой. Многие пациенты жалуются почти на постоянные распространенные мышечные боли, головные боли, головокружение, боли и дискомфорт в эпигастрии, инсомнию, астению, парестезии и разнообразные вегетативные нарушения. Большая

часть этих пациентов может страдать от ФМ. Так по данным специальных исследований в общеклинической практике представленность пациентов с ФМ достигает 6%–10%, а в ревматологической — свыше 15%–25% [17]. У женщин ФМ выявляется почти в 10 раз чаще, чем у мужчин.

Учитывая высокий уровень дезадаптации пациентов с ФМ социальное и медицинское значение этой проблемы трудно переоценить. По данным исследования в первичном звене медицинской помощи [14] анализ стоимости затрат на медицинские услуги и социальные выплаты для пациентов с ФМ показал, что средняя стоимость расходов на одного пациента с ФМ составляет более 5 000 евро в год, из которых только 600 евро связаны с медицинскими расходами. Такой высокий уровень затрат связан в том числе с наличием множества коморбидных расстройств, которые в свою очередь обуславливают существенное увеличение числа визитов к врачам и большее число дней пропусков рабочих дней по сравнению с группой пациентов без ФМ. Скорее всего, это приводит к тому, что пациенты используют большее число медикаментов (например, НПВП используют 74% пациентов с ФМ). При этом стоимость фармакологического лечения составляет только 8% всех затрат на ФМ (14) и основная доля расходов приходится на немедицинские цели.



Следует отметить, что заболеваемость ФМ увеличивается с возрастом, достигая 8% в возрасте 55-64 года [17]. Большое (6 596 чел.) популяционное исследование в США Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), проведенное среди проживающих в специализированных гериатрических учреждениях пожилых в возрасте старше 65 лет в период с 1994 по 1998 гг. показало, что 50% из них имеют одно и более проявлений хронических мышечно-скелетных болей. При этом статистический анализ показал очевидную взаимосвязь между представленностью различных синдромов и степенью ограничения физической и психологической активности. Это свидетельствует о том, что хроническая боль в целом и особенно боль при ФМ является одной из самых частых причин дезадаптации и значимый фактор снижения качества жизни в старшем и пожилом возрасте. В данной группе отмечается целый симптомокомплекс соматических и психических нарушений. Интенсивность болевого синдрома с возрастом прямо пропорционально увеличивается как у мужчин, так и у женщин.

Несколько десятилетий наиболее используемым термином был «фиброзит», который впервые в 1904 г. применил W.R. Gowers для обозначения диффузной мышечной боли [7]. Термин «фибромиалгия» был впервые применен Н. Moldofsky и Н.А. Smythe [26] в середине 1970-х гг. для описания пациентов с хронической диффузной мышечной болью и наличием болезненных точек в определенных зонах. Одновременно эти авторы, изучая структуру сна, описали характерный для этого заболевания клиничко-полисомнографический паттерн [12], что в целом существенно расширило представления о ФМ.

Впервые попытка создания классификации ФМ на основании позитивных критериев была предпринята Н.А. Smythe [15]. Эти критерии включали чувствительные точки, по крайней мере, в 12 из

14 анатомических локализаций, которые выявлялись при определенной силе давления (примерно в 4 кг). Он также описал 4 обязательных симптома ФМ: диффузную боль длительностью, по крайней мере, в течение 3 месяцев, нарушения сна, кожные чувствительные зоны в верхней трапециевидной границе и нормальные результаты лабораторных тестов. Совместно с Н. Moldofsky они также обнаружили взаимосвязь между нарушениями медленно-волнового сна и симптомами ФМ [12]. Важнейшим достижением и итогом всех этих работ явилось создание Американским колледжем ревматологов (ACR) критериев диагностики ФМ, которые были опубликованы в 1990 году (20). Критерии ACR определяют ФМ как двустороннюю ХРБ, то есть боль, которая локализуется в верхней и нижней половине тела, а также аксиальную боль [20]. В этих критериях обозначено, что ФМ — это не только диагноз исключения. Необходимо выявление характерных для ФМ клинических феноменов (депрессии, нарушений сна, астении), а также наличие определенного количества болезненных точек. Следует, однако, отметить, что исходно критерии ACR формулировались исключительно для исследовательских целей и лишь после ряда работ, показывающих их относительно высокую чувствительность и специфичность, произошло их внедрение в клиническую практику.

Критерии диагноза фибромиалгии (ACR, 1990)

- Наличие диффузной, симметричной, спонтанной боли, которая имеет хронический характер (по крайней мере в течение последних 3 месяцев);
- Наличие 11 из 18 специфических болезненных (чувствительных) точек (tender points);
- Исключение признаков какого-либо первичного заболевания.

Болевые точки при ФМ называют тендерными. Они располагаются в определенных анатомических зонах.

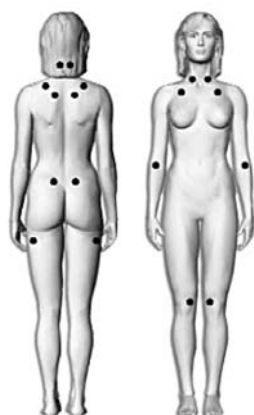


Рис. 2. Распределение тендерных точек при фибромиалгии

- Затылочная область — место прикрепления *M. suboccipitalis*
- Область шеи — передние отделы пространств между поперечными отростками на уровне C5 и C7
- Трапецевидная мышца — середина верхнего края *M. trapezius*
- Надостная мышца — место начала *M. supraspinatus*
- Грудно-реберное сочленение на уровне второго ребра
- Латеральный надмыщелок плеча
- 2 см дистальнее Trochanter бедренной кости
- Ягодичная область — верхний наружный квадрат ягодичы
- В медиальной жировой подушке в области коленного сустава

Более чем 20-летний опыт применения критериев (ACR, 1990) в клинической практике выявил определенные трудности их использования у конкретного пациента, что в итоге приводит к существенному снижению уровня диагностики ФМ. Во-первых, ключевыми признаками заболевания являются не только болевые, но множество не болевых феноменов, таких как астения, нарушения сна, депрессия и многие другие. Они не учитываются в существующих критериях. Во-вторых, для позитивной диагностики необходимо идентифицировать 11 из 18 общепризнанных болевых точек. Между тем хорошо известно, что в рутинной практике клиницисты либо крайне редко пальпируют эти точки, либо не знают их расположение, либо не имеют навыков их правильной идентификации.

Для восполнения вышеуказанных проблем применения клинических критериев (ACR, 1990) в 2010 г. ACR предложены новые классификационные критерии, которые учитывают два количественных показателя: индекс распространенной боли (wide-spread pain index (WPI) и значение шкалы тяжести симптомов (symptom severity (SS) scale) [22]. Эти критерии не предполагают тестирование тендерных точек. Одновременно пациенты самопроизвольно должны указывать на локализацию и тяжесть боли, а также не болевых симптомов.

Критерии диагноза фибромиалгии (ACR, 2010)

Пациент отвечает диагностическим критериям ФМ, если имеются три следующих состояния:

- Индекс распространенной боли (WPI) ≥ 7 и шкала тяжести симптомов (SS) ≥ 5 или WPI 3–6, а SS ≥ 9 .
- Симптомы присутствуют на данном уровне по крайней мере 3 месяца.
- У пациента нет признаков другого заболевания, которое объясняет боль.

Для определения WPI следует отметить число областей, в которых пациент ощущает боль в течение более чем последней недели. В каком количестве областей у пациента имеется боль? Значения могут быть от 0 до 19.

Таблица 1.

Распределение болевых зон для подсчета индекса распространенной боли

Плечевой пояс слева	Предплечье права	Голень слева	Живот
Плечевой пояс справа	Ягодица слева	Голень справа	Шея
Плечо слева	Ягодица справа	Челюсть слева	Верхняя часть спины
Плечо справа	Бедро слева	Челюсть справа	Нижняя часть спины
Предплечье слева	Бедро справа	Грудь	

Подсчет значений шкалы тяжести симптомов осуществляется по трем ведущим проявлениям ФМ: слабости, нарушений сна (жалобы на отсутствие ощущения отдыха после ночного сна или так называемый «невосстановительный сон») и когнитивным нарушениям в виде трудностей концентрации внимания, забывчивости, невнимательности.

Таблица 2.

Симптомы и их ранжированная оценка для определения значений по шкале тяжести симптомов ФМ

Клинические проявления	Ранжирование по уровню
Слабость	0 = нет жалоб 1 = Легкие или умеренные проявления; в целом незначительные или непостоянные
«Невосстановительный сон»	2 = Умеренные; Значительные нарушения; Часто возникают и/или персистируют на одном уровне
Когнитивные нарушения	3 = Тяжелые, распространенные, продолжительные проявления, нарушающие функционирование

Значения по шкале тяжести симптомов SS представляет сумму по каждому клиническому проявлению. Общая оценка от 0 до 12.

Клинически пациенты с ФМ характеризуются набором определенных облигатных признаков, которые наблюдаются в более чем 90% случаев и коморбидными расстройствами, которые в различных сочетаниях присутствуют практически у каждого пациента, особенно с длительным анамнезом заболевания (3).

Боль является ведущей жалобой, с которой пациенты обращаются к врачам, и основной причиной их дезадаптации. Боль при ФМ генерализованная, постоянная, характеризуется хроническим (более 3х месяцев) течением. Она носит ноющий, глубокий, изнуряющий, монотонный характер и обостряется в состоянии усталости, эмоционального напряжения, избыточной физической деятельности, а также неподвижности, охлаждения, длительного позного перенапряжения. Несмотря на то, что интенсивность боли изменяется в течение суток, она сопровождает человека постоянно [2]. Для болевого синдрома при ФМ характерна диссоциация между интенсивностью боли и объективными характеристиками состояния больного. При общей низкой интенсивности собственно болевых ощущений (определяемой субъективно самими пациентами) отмечается высокий уровень переживаний этой боли [2]. С болью пациенты связывают снижение, как профессиональной деятельности, так и повседневного функционирования.

Другой весьма характерной особенностью ФМ представляет высокая сопряженность болевого синдрома с депрессивными расстройствами. Клиническая манифестация депрессии отмечается примерно у половины больных ФМ. При этом характерны жалобы больных на сниженный фон настроения, потерю способности получать удовольствие (ангедония), потерю интереса к окружающему. У другой половины больных отмечается симптомокомплекс «маскированной» депрессии с характерными жалобами на сниженный аппетит, нарушения сна, подверженность симптомов суточным и сезонным ритмам.

У пациентов с ФМ весьма важным является анализ нарушений сна. Больные предъявляют жалобы на трудности засыпания, частые пробуждения среди ночи и поверхностный сон, который не приносит ощущения отдыха, что послужило основанием обозначать сон при ФМ как «невосстановительный». Этот феномен отмечают 96% больных [4]. Н. Moldofsky с соавт. в 1957 г. провели полисомнографическое исследование у пациентов с ФМ и обнаружили весьма необычный феномен: наличие фрагментов быстрых колебаний в альфа-диапазоне в структуре медленноволновой активности, характерной для глубоких стадий сна [12]. Этот феномен получил название «альфа-дельта сон» и стал рассматриваться как характерная особенность ФМ. Его представленность находится в

прямой зависимости от клинических проявлений, в том числе жалоб на поверхностный сон и неудовлетворенности сном в целом, утренней скованности, тревоги и депрессии.

Клиническая диагностика ФМ затрудняется наличием множества коморбидных расстройств, среди которых ведущая роль принадлежит психическим, полисистемным вегетативными, болевыми проявлениями [16]. Наличие коморбидных расстройств не только затрудняет верификацию собственно фибромиалгического симптомокомплекса, но и существенно утяжеляет течение заболевания, ведет к хронификации и длительному персистированию боли. Наличием множественной коморбидности особенно с психическими расстройствами объясняется большая представленность среди этих больных рефрактерных, устойчивых к традиционной терапии форм ФМ.

Несмотря на доступность множества фармакологических и нефармакологических терапевтических подходов, следует признать, что на сегодняшний день ФМ остается состоянием, которое неадекватно диагностируется и трудно лечится. Пациенты с ФМ часто демонстрируют непереносимость многих классов фармакологических средств. Наряду с другими схожими феноменами эта особенность больных с ФМ, по-видимому, обусловлена гиперчувствительностью и центральной сенситизацией, которая лежит в основе формирования хронической боли у этих пациентов, что одновременно характеризуется снижением эффективности лекарственных средств. Число рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проводимых с целью оценки эффективности и безопасности фармакологического лечения ФМ, в последние 10 лет стабильно увеличивается. Результаты некоторых РКИ показывают весьма умеренную эффективность фармакологического лечения больных с ФМ, что говорит о том, что монотерапия в этих случаях не может обеспечить одновременно облегчение боли, редукцию астении, улучшение функционирования и общего самочувствия. Основываясь на данных проведенных в последние годы РКИ, FDA были утверждены и рекомендованы несколько фармакологических средств для лечения ФМ: агонист $\alpha\delta$ -субъединицы Ca^{2+} -каналов прегабалин, высокоселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) дулоксетин и милнаципран. В целом около половины всех пациентов, которые лечатся одним из этих препаратов, испытывают 30%-ную редукцию симптомов, что, по-видимому, говорит о том, что многие пациенты с ФМ нуждаются в дополнительной терапии.

По данным Trend Watch Data, большого исследования, проведенного в США, в котором проведен

Таблица 3.

Рекомендованные традиционные, новые и вспомогательные средства для лечения пациентов с фибромиалгией

Фармакологическое лечение	Механизм действия	APS 2005	EULAR 2007	Показания
Стандартное лечение				
НПВП (например, аспирин, напроксен, ибупрофен)	Селективные или неселективные ингибиторы ЦОГ-1,2	н/д	н/д	н/у
	ЦОГ-2			
Опиоиды (например, морфин, кодеин, фентанил, налбуфин)	Связывание с μ -, κ -, δ -opioid рецепторами	н/д	н/д	н/у
		у/э	в/э	н/у
Трамадол	Опиоидный анальгетик			
	Связывание с μ -опиоидными рецепторами	в/э	в/э	н/у
Амитриптилин	ТЦА (адрювантный анальгетик)			
	Ингибция Na^+ ионных каналов; блокада NMDA рецепторов	у/э	в/э	н/у
	СИОЗ (адрювантный анальгетик)	н/п	н/п	н/у
Флуоксетин	Антиконвульсант			
	(адрювантный анальгетик)	в/э	н/п	н/у
Габапентин	Лигант α -2-delta субъединиц ВЗКК	у/э	н/п	н/у
	Мышечный релаксант	у/э	в/э	рекомендован FDA (2007)
	Гормон			
Циклобензаприн				
Гормон роста	Антиконвульсант			
Новое лечение	(адрювантный анальгетик)	у/э	в/э	рекомендован FDA (2008)
Прегабалин	Лигант α -2-delta субъединиц ВЗКК			
Дулоксетин	Антидепрессант СИОЗСН			
	(адрювантный анальгетик)	у/э	в/э	рекомендован FDA (2009)
Милнаципран				
	Антидепрессант СИОЗСН	н/п	в/э	н/у
Вспомогательное лечение	(адрювантный анальгетик)			
Прамипексол	Неэрготиаминный агонист D2, D3, и D4 дофаминовых рецепторов	н/п	н/п	н/у
Декстрометорфан	Антагонист NMDA рецепторов	н/п	н/п	н/у
	(адрювантный анальгетик)			
Кетамин	Антагонист NMDA рецепторов	н/п	н/п	н/у
	(адрювантный анальгетик)			
Оксибутират натрия	Взаимодействие с GABA _B и GHB рецепторами	н/п	н/п	н/у
		н/п	н/п	н/у
Налтрексон	Опиоидный антагонист			
	Психоактивный каннабиоид			

Примечания: APS — American Pain Society; EULAR — European League Against Rheumatism; FDA — Food and Drug Administration; NMDAR, N-methyl D-aspartate receptor; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; ЦОГ — циклооксигеназа; ВЗКК — вольтаж-зависимые кальциевые каналы; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; н/п — не применяется; н/д — нет данных; н/у — не утвержден; у/э — умеренная эффективность; в/э — высокая эффективность; н/э — низкая эффективность.

анализ записей медицинских карт 3200 практикующими врачами 30 различных специальностей [7], было выявлено, что большинству пациентов с ФМ (82%) назначено только одно лекарственное средство, 12% — два продукта, и 6% назначается 3 и более средств. Наиболее часто назначаемыми фармакологическими средствами были антидепрессанты (46%), противоэпилептические средства получали

35% пациентов. Монотерапия прегабалином — это наиболее часто назначаемый вариант лечения (21% пациентов), монотерапия дулоксетином применялась в 20%, а милнаципраном в 10% случаев. Другие классы фармакологических средств включали противоболевые препараты (25%), мышечные релаксанты (8%) и снотворные средства (2%) (рис. 2).

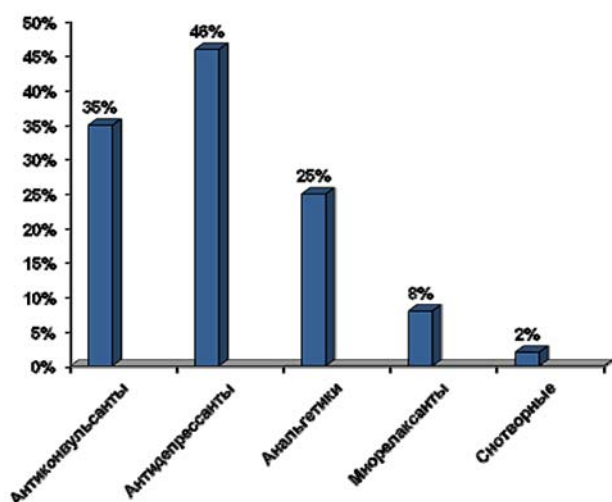


Рис. 3. Классы лекарственных средств, назначаемых для лечения пациентов с фибромиалгией

Несмотря на плохую в целом переносимость фармакотерапии со стороны пациентов с ФМ, фармакологические средства остаются основополагающей стратегией лечения ФМ. Современные рекомендации, в том числе Американского Общества боли (APS) [5] и Европейской противоревматической Лиги (EULAR) [6] (табл. 5) содержат многие группы лекарственных средств (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН, мышечные релаксанты, НПВП, опиоиды), которые имеют разную эффективность и основываются на разных по объему исследованиях их эффективности [8, 10, 11].

Недавно проведенный мета-анализ 18 РКИ подтвердил, что антидепрессанты могут улучшить боль при ФМ, депрессию, слабость, нарушения сна, и связанное со здоровьем качество жизни [11]. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) являются классом антидепрессантов, которые показали свою эффективность в лечении пациентов с ФМ. Патолофизиологической моделью их противоболевого действия является способность увеличения уровней серотонина и норадреналина. Известна роль этих нейротрансмиттеров для механизмов сна, внимания, когнитивных функций и нисходящего ингибирующего контроля боли, что является объяснением улучшения симптомов ФМ при их применении [10]. Дулоксетин и милнаципран были одобрены FDA для лечения ФМ в июне 2008 и январе 2009, соответственно. Первоначально созданное как антиконвульсивное средство прегабалин в 2007 г. стал первым рекомендованным FDA препаратом для лечения ФМ.

Исследования в области патофизиологии хронической боли в последние годы позволили значительно расширить наши представления о факторах, играющих ведущую роль в развитии и поддержании симптомов ФМ, что позволило идентифицировать

новые терапевтические мишени. Терапевтическое действие путем связывания и снижения активности альфа-2-дельта субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов, активность которых, как известно, играет интегративную роль в ноцицептивной трансмиссии, особенно в развитии и поддержании ноцицептивной гиперчувствительности и развитии и персистировании невропатической боли, является основным механизмом действия новых представителей фармакотерапии ФМ.

Таким образом, несмотря на всю сложность клинической идентификации ФМ, применение современных критериев его диагностики существенно расширяют возможности верификации этого сложного симптомокомплекса. Ключевым аспектом адекватной диагностики ФМ является также учет множества коморбидных расстройств, которые влияют не только на клинической симптомообразование, существенно утяжеляя течение заболевания, но и в значительной мере определяют прогноз и способы его терапии.

Список литературы

1. Табеева Г.Р. Нарушения сна у больных фибромиалгией // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 21. 1530–1534.
[Tabeeva G.R. Sleep disorders in patients with fibromyalgia // Russky medicinsky zhurnal. 2006. 14; 21: 1530–1534.]
2. Табеева Г.Р. Болевой синдром у больных фибромиалгией // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 10. С. 586–589.
[Tabeeva G.R. Pain syndrome in patients with fibromyalgia // Russky medicinsky zhurnal. 2003. 11; 10: 586–589.]
3. Табеева Г.Р. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012; 1: 23–27.
[Tabeeva G.R. Fibromyalgia: the formation of symptoms and treatment principles // Nevrologiya, neiropsikhiatriya i psikhosomatika. 2012; 1: 23–27.]
4. Ханунов И.Г. Клинико-психологическое, нейрофизиологическое исследование и фототерапия больных фибромиалгией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 23 с.
[Khanunov I.G. Clinico-psychological, neurophysiological study of fibromyalgia patients and phototherapy. PhD diss. abstract. M., 2000. 23 p.]
5. American Pain Society Guidelines for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Available from: <http://www.ampainsoc.org/pub/fibromyalgia.htm>. 2005. Accessed Dec 2, 2009.
6. Carville S.F., Arendt-Nielsen S., Bliddal H. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis. 2008; 67(4): 536–541.
7. Clauw D.J. Fibromyalgia: an overview. Am J Med. 2009; 12(suppl1): 3–13.

8. Crofford LJ. Pharmaceutical treatment options for fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2004; 6(4): 274–280.
9. Fibromyalgia Syndrome Pain Management Guideline Panel 2002-2005. In: Buckhardt C., Goldenberg D. et al. *Guideline for the Management of Fibromyalgia Syndrome Pain in Adults and Children: APS Clinical Practice Guidelines Series*. No. 4, Glenview, IL: American Pain Society; 2005.
10. Goldenberg D.L., Burckhardt C., Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004; 292(19): 2388–2395.
11. Hauser W., Bernardy K., Uceyler N., Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:198–209.
12. Moldofsky H., Scarisbrick P., England R., Smythe H.A. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with «fibrositis syndrome» and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37:341–351.
13. Recla J.M. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res*. 2010; 3: 89–103.
14. Sicras-Mainar A., Rejas J., Navarro R., Blanca M., Morcillo A., Larios R., Velasco S., Villarroja C. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R54.
15. Smythe H.A. «Fibrositis» as a disorder of pain modulation. *Clin Rheum Dis*. 1979;5:823–832.
16. Weir P.T., Harlan G.A., Nkov F.L. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006, Jun; 12(3):124–8.
17. White K.P., Speechley M., Hart M., Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. 1999;26:1570–1576.
18. White K.P., Thompson J. Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol*. 2003;30:1835–1840.
19. Wolfe F., Ross K., Anderson J., Russel I.J. Aspects of fibromyalgia in general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22:151–156.
20. Wolfe F., Smithe H.A., Yunus M.B., et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160–172.
21. Wolfe F., Ross K., Anderson J et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19–28.
22. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A., Goldenberg D.L., Häuser W., Katz R.S., Mease P., Russell A.S., Russell I.J., Winfield J.B. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia // *J. Rheumatol*. 2011. Jun; 38(6): 1113–1122.

Литвицкий П.Ф.,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Нуралиева Н.Ф.,
студентка 5 курса лечебного факультета Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

Сергеева С.П.,
к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

Litvitsky P.F.,
MD, prof., head of the chair of pathophysiology
of the I.M. Sechenov First MSMU

Nuralieva N.F.,
the 5-th year student of the therapeutical faculty
of the I.M. Sechenov First MSMU

Sergeeva S.P.,
PhD, associate prof. of the chair of pathophysiology
of the I.M. Sechenov First MSMU

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

THE STRESS INDUCED HYPERGLYCEMIA OF PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE IN STROKE PATIENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Светлана Павловна Сергеева, доцент кафедры
патофизиологии
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: 8 (917) 552–33–48
E-mail: svetlanapalna@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 15.01.2014
Статья принята к печати: 03.02.2014

CONTACT INFORMATION:

Svetlana Pavlovna Sergeeva, associate prof. of the chair
of pathophysiology
Address: 8–2 Trubetskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (917) 552–33–48
E-mail: svetlanapalna@mail.ru
The article received: 15.01.2014
The article approved for publication: 03.02.2014

Аннотация. Гипергликемия при стрессе представляет собой транзиторное повышение уровня глюкозы плазмы крови в остром периоде ишемического инсульта. Гипергликемия потенцирует инициированное церебральной ишемией повреждение нейронов, гематоэнцефалического барьера, способствует геморрагической трансформации ИШИ и развитию отека мозга. За счет этого увеличиваются размеры ишемической полутени (пенумбры) и нарастает выраженность неврологического дефицита. В целом, гипергликемия при стрессе, как результат активации стресс-реализующей системы является значимым звеном патогенеза у пациентов с ишемическим инсультом.

Annotation. Stress induced hyperglycemia is a transient increase glucose blood level during the acute phase of ischemic stroke. Hyperglycemia enhances initiated by cerebral ischemia neuronal death, blood-brain barrier destruction, leads to hemorrhagic transformation, promotes the formation of brain edema. This increases the size of ischemic penumbra and increases the severity of neurological deficit. Stress hyperglycemia as a consequence of stress-realizing system activation is a significant pathogenetic link in ischemic stroke patients.

Ключевые слова. Инсульт, гипергликемия, стресс, патофизиология

Keywords. Stroke, hyperglycemia, stress, pathophysiology.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИШИ) — актуальная медико-социальная проблема. В большинстве стран ИШИ занимает 3-е место в структуре общей смертности. Кроме того, он является одной из основных причин инвалидизации населения трудоспособного возраста [1–5]. Эти факты обуславливают необходимость целенаправленного изучения факторов,

влияющих на возникновение, течение и исход, как ишемии мозга, так и механизмов его ишемической альтерации [3]. В настоящее время факторы риска возникновения ИШИ подразделяются на модифицируемые (к ним относят повышенные уровни артериального давления и холестерина, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, курение) и немодифицируемые (возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный

семейный анамнез) [6, 7]. Вклад каждого из этих факторов в развитие ИшИ различен. Основными являются ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атерогенная дислипидемия [6]. Именно эти факторы инициируют начальный этап непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к ИшИ [6].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Гипергликемия повышает риск развития ИшИ независимо от других факторов риска [8-10]. По разным данным, в острую фазу ИшИ гипергликемия выявляется у 20-50% пациентов, включая и тех, кто не имеет диагноза сахарный диабет [11-12]. Гипергликемия в остром периоде инсульта является плохим прогностическим признаком [1, 9, 11-19]. В публикациях ряда исследователей сообщалось о больших размерах инфаркта [11, 13, 17, 20] и более высокой смертности на экспериментальных моделях ИшИ, сочетавшегося с гипергликемией [17]. Alvarez-Sabín и соавт. (2003) обнаружили, что гипергликемия перед реперфузией зоны ишемии мозга снижает эффект раннего восстановления кровотока, приводя к увеличению размера инфаркта и худшим клиническим исходам. Baird и соавт. (2003) при определении уровня гликемии в течение 72 часов и МР-исследовании через 15 часов, 5 дней и 85 дней после возникновения симптомов инсульта обнаружили, что постоянная гипергликемия отрицательно влияет на эволюцию инсульта, является достоверным индикатором прогрессирования инфаркта, негативного клинического и фатального исхода [11]. Наблюдение за 1259 пациентами с ИшИ показало, что гипергликемия в его остром периоде негативно влияла на прогноз через 3 месяца после развития заболевания у больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами инсульта [21]. В сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови, пациенты с исходной гипергликемией имели значительно более высокий риск смерти в течение последующих 30 суток, года и 6 лет после ИшИ [9]. Важно, что влияние гипергликемии на последующий риск развития летального исхода не зависело от риска, связанного с возрастом, полом, типом инсульта, курением, уровнем артериального давления, диагнозом сахарного диабета, хроническими кардиоваскулярными состояниями [1, 9]. Многочисленные данные других исследований также подтверждают тот факт, что гипергликемия в острую фазу ИшИ повышает показатель как ранней [22-23] так и отсроченной смертности после него [24]. Анализ результатов крупного рандомизированного контролируемого клинического исследования также показал, что гипергликемия является независимым предиктором

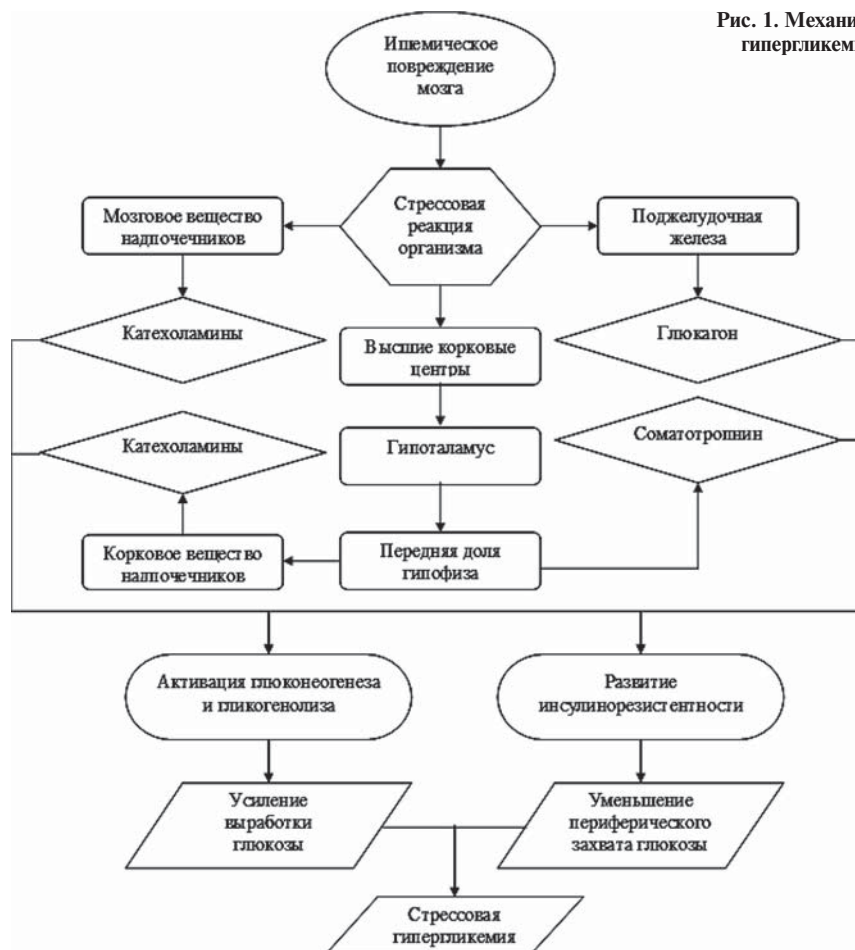
неблагоприятного клинического исхода [25]. Данные систематического обзора [16] свидетельствуют о том, что даже умеренно повышенные уровни ГПК у пациентов без сахарного диабета связаны с более высоким (в 3 раза) риском ранней смертности, а также с худшим функциональным восстановлением в сравнении с пациентами, имеющими более низкие уровни глюкозы. Многомерный статистический анализ данных двух исследований также подтвердил, что исходный уровень глюкозы был достоверным предиктором более высокой смертности [26] и медленного функционального выздоровления [25] после инсульта независимо от других прогностических факторов.

Исследования на животных показали, что введение инсулина уменьшает размер инфаркта мозга и улучшает прогноз ИшИ [1, 13, 27-28]. На модели ишемии переднего мозга у крыс введение инсулина не только уменьшало гистологические признаки повреждения, но и улучшало исход, оцениваемый по неврологическим и поведенческим тестам [1]. Строгий контроль гипергликемии при помощи интенсивной инсулинотерапии снижал уровень госпитальной заболеваемости и смертности, длительности пребывания в стационаре, затраты на госпитализацию и, что весьма важно, уровень неврологического дефицита [11].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШИ

Пациентов, у которых зафиксирована гипергликемия в острую фазу инсульта, можно разделить на три группы. К первой относятся пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет; ко второй — имеющие повышенные уровни гликированного гемоглобина HbA_{1c} , подтверждающее длительно существующую до развития инсульта гипергликемию; к третьей — имеющие нормальный уровень HbA_{1c} [12, 22, 29]. Таким образом, требуется выяснение причин гипергликемии у пациентов третьей группы, а также — повышения уровня ГПК в остром периоде ИшИ и у пациентов первых двух групп [12]. Было высказано предположение, что повышение уровня ГПК в данном случае является вторичным по отношению к стрессовой реакции организма, которая развивается в ответ на сильное повреждение головного мозга при ИшИ (рис. 1) [1, 9-12, 16, 30]. Стрессовая гипергликемия представляет собой транзиторное повышение уровня глюкозы в течение острого периода заболевания [22]. Предполагается, что гипергликемия у больных ИшИ без сахарного диабета отражает выраженность реакции эндокринной системы на стресс и, следовательно, выявляется только в момент манифестации сосудистой катастрофы [16, 31-32]. Острый стресс, развивающийся при ишемическом инсульте, вызы-

Рис. 1. Механизмы развития стрессовой гипергликемии у пациентов с ИшИ



вает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим повышением в крови содержания глюкокортикоидов [16, 22, 33]. В ряде исследований рассматривались негативные эффекты гиперкортизолемии, наблюдающейся в условиях чрезмерного или длительного стресса, и указывалось на взаимосвязь высоких концентраций глюкокортикоидов и гипергликемии в остром периоде инсульта [34-35].

Метаболический эффект кортизола как гормона катаболической направленности связан с активацией гликогенолиза [3, 22] и глюконеогенеза [3, 11], а также к уменьшению захвата глюкозы клетками тканей и органов [11]. Это в конечном счете приводит к повышению содержания глюкозы в крови, т. е. к стрессовой гипергликемии [3]. В начальной фазе острого стресса, которая длится от 6 до 48 часов от начала действия стрессора, расход энергии возрастает на 200% [3]. Увеличение количества субстратов процессов энергообеспечения при активации стрессреализующей системы вызывает мобилизацию митохондриальной активности с повышением выработки АТФ в условиях энергетического дефицита [3]. Чрезмерное или длительное напряжение стрессреализующей системы приводит к истоще-

нию митохондриальных ресурсов и дисфункции дыхательной цепи [3]. В этих условиях могут проявляться негативные гормональные эффекты, связанные с непосредственной активацией оксидантного стресса, ингибированием антиоксидантных систем, накоплением ионов кальция в клетках, развитием некроза, сужением коллатеральных сосудов со снижением кровотока, развитием отека мозга [36]. В ряде исследований показано, что гиперкортизолемиа в остром периоде ИшИ коррелирует с уровнем гликемии, более обширным поражением ткани мозга, тяжелым течением инсульта и худшим его прогнозом [34, 35]. Таким образом, гиперкортизолемиа ассоциирует с уровнем гликемии, объемом очага ишемии мозга и исходом инсульта. Это свидетельствует о существенной роли стрессреализующей системы в регуляции углеводного обмена и участии кортизола в патогенезе ишемии [3]. Результаты ряда исследований продемонстрировали повышение также и других гормонов — катехоламинов [16, 11, 22, 37], глюкагона [11, 22], а также гормона роста [11] в плазме крови в острую фазу инсульта. Вдобавок к изменениям в нейроэндокринной системе, повреждение головного мозга сопровождается значительным возрастанием уровней различных цито-

кинов — особенно фактора некроза опухоли альфа и интерлейкинов-1,10, ФНО- α [11, 38, 39], которые способны приводить в дальнейшем к повышению ГПК. Однако в отдельных исследованиях [12, 40] показано отсутствие достоверных корреляционных связей между концентрацией ГПК и катехоламинов в плазме крови. Концепция стрессовой гипергликемии не поддерживается также и другими авторами [12, 41].

Рядом исследователей высказано мнение, что стрессовая гипергликемия — маркер степени ишемического повреждения при инсульте [1, 9, 11, 16, 29, 42]. Выявлена также положительная корреляция между степенью гипергликемии и смертностью от ИшИ [16, 29]. Alison S. Paolino и соавт. [11] обнаружили, что уровень глюкозы крови в течение первых 6 часов от начала инсульта был наивысшим у пациентов с более выраженными проявлениями неврологического дефицита. Логистический регрессионный анализ данных исследования 345 пациентов с инсультом показал, что сила положительной связи между гипергликемией и смертностью уменьшается после учета степени тяжести инсульта [43].

Большинство исследователей [9, 13, 16, 21, 31, 40, 44] указывают на неблагоприятное течение инсульта, сопровождающегося стрессовой гипергликемией. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что стресс-индуцированная гипергликемия связана с высоким риском смертности после инсульта [45].

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА НЕЙРОНЫ ПРИ ИШИ

Существует несколько объяснений неблагоприятного течения и прогноза ишемического инсульта в условиях гипергликемии (рис. 2) [16].

Во-первых, гипергликемия непосредственно может оказывать повреждающее действие на ишемизированную ткань мозга [16]. Молекулы глюкозы в большом количестве проходят через гематоэнцефалический барьер с участием переносчика GLUT 1, причем при гипергликемии число GLUT 1 не уменьшается, т.е. адаптивная реакция не развивается. В условиях гипоксии активируется анаэробный гликолиз и, в связи с этим, в избыточном количестве образуются лактат и ионы H^+ , что приводит к ацидозу [1, 9, 11, 16, 20, 22]. Развитие метаболического ацидоза подтверждено с помощью данных МР-спектроскопии [20]. Ацидоз инициирует целый ряд патогенных последствий, в том числе: 1) усиливает высвобождение из различных соединений ионов железа, тем самым активируя генерацию гидроксильных радикалов в реакции Габера-Вейса; 2) нарушает транспорт глутамата из синаптической

щели, повышая его экстрацеллюлярную концентрацию [1]; 3) активирует эндонуклеазы и нарушает внутриклеточную сигнальную трансдукцию [1]; 4) угнетает гликолиз, нарушая выработку АТФ. Снижение уровня АТФ сочетается с отеком и повышением уровня экстрацеллюлярного глутамата. Накопление избытка глутамата в интерстиции делает его токсичным — запускается глутаматно-кальциевый эксайтотоксический каскад. Повышение уровня экстрацеллюлярного глутамата усиливает поступление кальция в клетки, активирует протеинкиназы, липазы и эндонуклеазы [1, 20].

Накопление лактата является одной из причин развития митохондриальной дисфункции в связи с торможением транспорта электронов по дыхательной цепи и их переносом на молекулярный кислород с образованием его супероксида. Это сопровождается возрастанием генерации свободных радикалов кислорода в митохондриях, которые активируют процессы перекисного окисления липидов. Это приводит к разрушению клеточных мембран, повреждению ДНК и других компонентов клетки. Супероксид вступает во взаимодействие с оксидом азота (NO), образуя пероксинитрит, который уменьшает степень NO-зависимой вазодилатации и вызывает дисфункцию эндотелия сосудистой стенки [20, 46].

Создавая условия для формирования токсической клеточной среды [11, 22], гипергликемия способствует внутри- и внеклеточной дегидратации, а также развитию дисионии [11].

Таким образом, указанные нейротоксические эффекты гипергликемии: усиление процессов липопероксидации и генерации свободных радикалов, накопление избытка внутриклеточного Ca^{2+} , глутаматзависимая эксайтотоксичность и митохондриальная дисфункция — способствуют инициации и потенцированию ишемического повреждения ткани мозга [11, 16]. За счет этого увеличиваются размеры ишемической полутени (участка мозговой ткани, окружающей эпицентр зоны ишемии, в которой нейроны утрачивают электрическую активность, но еще сохраняют жизнеспособность) [1, 11, 16]. Действительно, в экспериментальных моделях ИшИ на животных гипергликемия способствовала развитию клеточного ацидоза в зоне ишемической полутени и приводила к большему размеру инфаркта в сравнении с животными, которым вводили инсулин и у них уровень ГПК был нормальным [28]. Эти данные согласуются с результатами исследования M. Parsons и соавт., в котором повышение содержания глюкозы с 5 до 10 ммоль/л в остром периоде ИшИ увеличивало зону инфаркта мозга и снижало выживаемость пенумбры на 60% [20].

Во-вторых, пациенты с гипергликемией имеют относительный дефицит инсулина. Это приводит как к уменьшению транспорта глюкозы в клетки (в

результате чего возрастает количество глюкозы, доступной для диффузии в мозг), так и к увеличению циркуляции свободных жирных кислот, нарастание концентрации которых приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации. Однако последствия действия избытка циркулирующих свободных жирных кислот на ткань ишемизированного мозга исследованы еще недостаточно [20].

В-третьих, гипергликемия приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера [1] и способствует геморрагической трансформации ИШИ преимущественно по типу образования внутримозговой гематомы [1, 9, 11, 16, 20]. В условиях гипергликемии увеличивается синтез металлопротеиназ (ММП) [20]. ММП-9 осуществляет гидролиз некоторых белков (например, ламинина), входящих в состав гемато-энцефалического барьера, изменяя его проницаемость, что способствует развитию вазогенного отека мозга и увеличивает риск геморрагической трансформации ИШИ [25, 47]. При обследовании 138 пациентов перенесших ИШИ, среди которых были как те, кто страдал сахарным диабетом, так и те, кто им болен не был, которым внутривенно вводили рекомбинантный

активатор тканевого плазминогена, высокие исходные уровни ГПК коррелировали с повышенным риском геморрагической трансформации ИшИ. При этом значительное нарастание риска указанной трансформации наблюдалось начиная с уровня ГПК $> 8,4$ ммоль/л [47]. Исследование по тромбозису при инсульте PROACT II также показало, что гипергликемия является достоверным фактором риска геморрагической трансформации ИшИ. При достижении уровня глюкозы выше 200 мг/дл, пациенты имели риск вторичного внутримозгового кровотечения в 36% [11]. На моделях ишемии мозга путем окклюзии средней мозговой артерии обнаружено 5-кратное увеличение геморрагической трансформации ИшИ и 25-кратное увеличение обширных кровотечений у кошек с гипергликемией по сравнению с животными с нормальным уровнем глюкозы крови [1].

В-четвертых, гипергликемия способствует развитию церебрального отека [11, 25, 47]. Индуцированная гипергликемией усиленная генерация свободных радикалов приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и вызывает отек мозга.

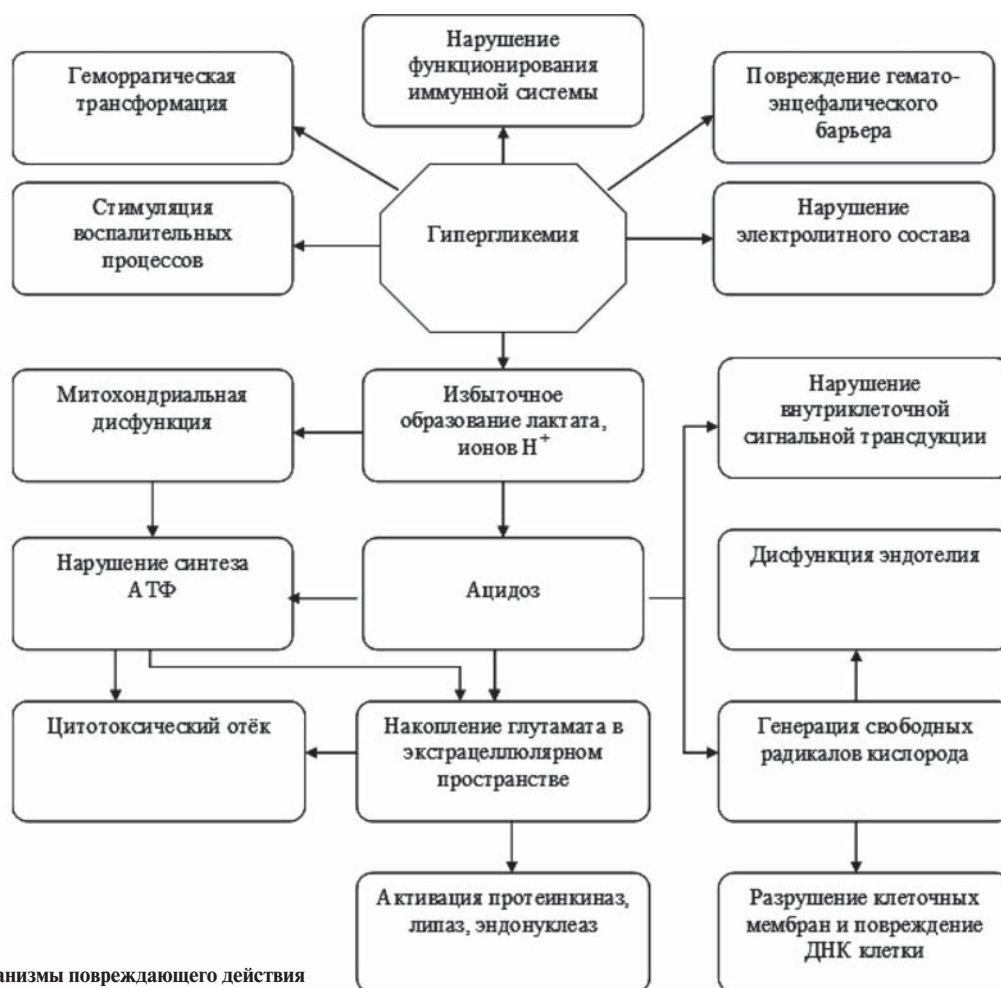


Рис. 2. Механизмы повреждающего действия гипергликемии на нейроны при ИШИ

В-пятых, гипергликемия стимулирует процесс воспаления в очаге ишемии и вокруг него через активацию ядерного фактора транскрипции NFκB и последующий синтез избытка провоспалительных цитокинов [20]. Цитокины опосредуют запуск воспалительных реакций, потенцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, нарушение микроциркуляции и повреждение гематоэнцефалического барьера, которые развиваются примерно через 6 ч после дебюта инсульта [20]. Кроме того, гипергликемия увеличивает образование тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, что приводит к изменению коагуляционных свойств крови, нарастанию тромбообразования и снижению фибринолиза [31]. Патобиохимические каскады приводят к необратимым гемореологическим нарушениям и облитерации сосудов [20].

Несмотря на значительное число работ, посвященное негативным эффектам гипергликемии, некоторые ученые в своих исследованиях не нашли доказательств того, что исходная гипергликемия существенно повышает смертность больных сахарным диабетом в течение месяца после перенесенного ишемического инсульта [16]. В исследовании L. S. Williams [9] и соавт. также не было найдено связи между гипергликемией и повышенным риском внутригоспитальной смерти при ИШИ. Анализ данных, полученных Christopher S. Gray и соавт. при исследовании большой когорты пациентов, показал, что исходные уровни глюкозы не связаны с ранним (4 недели) или поздним (12 недель) функциональным выздоровлением [29]. Нельзя игнорировать и сведения о нейропротективном действии гипергликемии в острой фазе инсульта, поскольку гипергликемия может служить дополнительным источником энергии при активации анаэробного гликолиза в условиях гипоксии [20]. Исследование гиппокампальных культур клеток в анаэробной питательной среде показало, что добавление 20 ммоль/л глюкозы уменьшает масштаб клеточной смерти, а присутствие лактата гибель нейронов не увеличивается [44]. Однако длительно сохраняющийся анаэробный метаболизм способствует развитию ацидоза со всеми описанными выше последствиями. Кроме того, периодичность возникновения периинфарктной деполяризации, способствующей расширению зоны инфаркта, находится в обратной зависимости от уровня глюкозы в плазме. Это свидетельствует о необходимости строгого контроля инсулинотерапии при снижении уровня гипергликемии во избежание гипо- и даже эугликемических состояний на нижней границе нормальных значений гликемии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеются достоверные доказательства того, что гипергликемия усугубляет инициированные церебральной ишемией нейрональную

смерть, повреждение гематоэнцефалического барьера, тенденцию к геморрагической трансформации ИШИ, формирование отека мозга. За счет этого увеличиваются размеры ишемической полутени и нарастает выраженность неврологического дефицита. Следовательно, стрессовая гипергликемия является патофизиологически значимой у пациентов с инсультом, а не просто отражением эпифеномена стрессового ответа на инсульт.

Список литературы

1. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke // Arch Neurol. 2001. Vol. 58(8). P. 1209–1212.
2. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. 2007. Vol. 115(5). P. e69–171.
3. Нефедьева Д.Л., Вагапова Г.Р., Хасанова Д.Р. Гормональные предикторы течения и исхода ишемического инсульта // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92; 4: 544–549.
[Nefedyeva D.L., Vagapova G.R., Khasanova D.R. Hormonal predictors of course and outcome of ischemic stroke // Kazansky medicinsky zhurnal. 2011. Vol. 92; 4: 544–549.]
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М.: Медицина, 1997. 26 с.
[Gusev E.I., Skvortsova V.I., Chekneva N.S. et al. The treatment of acute stroke (diagnostic and therapeutic algorithms). M.: Medicina. 1997. 26 p.]
5. Мартынов Ю.С. Неврология. М.: Изд-во РУДН, 2006; 624 с.
[Martynov Yu.S. Neurology. M.: Izd-vo RUDN. 2006. 624 p.]
6. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией // Сеченовский вестник. 2010. № 2. С. 34–42.
[Shilov A.M., Melnik M.V., Osiya A.O. et al. Correction of risk factors in patients with excess body weight, coupled with hypertension // Sechenovsky vestnik. 2010; 2: 34–42.]
7. Литвицкий П.Ф. Общая этиология расстройств нервной деятельности. Нейрогенные патологические синдромы // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 4. С. 73–90.
[Litvitsky P.F. General etiology of disorders of the nervous activity. Neurogenic pathological syndromes // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013. 12; 4: 73–90.]
8. Joohon S., Yun-Mi S., Shah E. et al. Fasting Blood Glucose and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 812–819.
9. Williams L.S., Rotich J., Qi R. et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke // Neurology. 2002. Vol. 59(1). P. 67–71.

10. McCormick M.T., Muir K.W., Gray C.S. et al. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? // *Stroke*. 2008. Vol. 39(7) P. 2177–2185.
11. Alison S.P., Krista M. G. Effects of hyperglycemia on neurologic outcome in stroke patients // *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005. Vol. 37. № 3. P. 130–135.
12. Van Kooten F., Hoogerbrugge N., Naarding P. et al. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress // *Stroke*. Vol. 24(8). P. 1129–1132.
13. Kiers L., Davis S.M., Larkins R. et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992. Vol. 55(4). P. 263–270.
14. Fop van K., Nicoline H., Paul N. et al. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress // *Stroke*. 1993. Vol. 24(8). P. 1129–1132.
15. Gray C.S., French J.M., Bates D. et al. Increasing age, diabetes mellitus and recovery from stroke // *Postgraduate Medical Journal*. 1989. Vol. 65. P. 720–724.
16. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients, A Systematic Overview // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 2426–38.
17. Elgebaly M.M., Ogbi S., Li W. et al. Neurovascular injury in acute hyperglycemia and diabetes: A comparative analysis in experimental stroke // *Transl Stroke Res*. 2011. Vol. 2(3). P. 391–398.
18. Alvarez-Sabin J., Molina C.A., Montaner J. et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperused tissue plasminogen activator—treated patients // *Stroke*. 2003. Vol. 34(5). P. 1235–1241.
19. Alvarez-Sabin J., Molina C.A., Ribo M. et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion // *Stroke*. 2004. Vol. 35(11) 2493–2498.
20. Неведьева Д.Л., Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р. Нарушения углеводного обмена и ишемический инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. №3. С. 35–39.
[Nefedyeva D.L., Khasanova D.R., Vagapova G.P. Carbohydrate metabolism and ischemic stroke // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 3: 35–39.]
21. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T. et al. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2208–2214.
22. Guillermo E.U., Scott D.I., Niloofar B. et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. Vol. 87(3). P. 978–982.
23. Woo E., Chan Y.W., Yu Y.L. et al. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients // *Stroke*. 1988. Vol. 19. P. 185–191.
24. Cazzato G., Zorzon M., Mase G. et al. Hyperglycemia at ischemic stroke onset as prognostic factor // *Ital J Neurol Sci*. 1991. Vol.12. P. 283–288.
25. Bruno A., Biller J., Adams H.P. et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke // *Neurology*. 1999. Vol. 52. P. 280–284.
26. Moulin T., Tatu L., Crepin-Leblond T. et al. The Besançon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2500 consecutive patients // *Eur Neurol*. 1997. Vol. 38. P. 10–20.
27. Hamilton M.G., Tranmer B.I., Auer R.N. Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia // *J Neurosurg*. 1995. Vol. 82. P. 262–268.
28. Anderson R.E., Tan W.K., Martin H.S. et al. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra // *Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 160–170.
29. Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients. An underrecognized problem // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 792–797.
30. Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R. et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial // *Neurology*. 2002. Vol. 59(5). P. 669–674.
31. Garg R., Chaudhuri A., Munschauer F. et al. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke. A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy // *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 267–273.
32. Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. и др. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000. № 4. С. 22–27.
[Skvortsova V.I., Platonova I.A., Ostrovtshev I.V. et al. Effect of hormones of stress realizing system for a period of acute ischemic stroke // *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000; 4: 22–27.]
33. Голиков П.П. Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях. М.: Медицина, 2002. 312 с.
[Golikov P.P. Receptor mechanisms of antiglucocorticoid effect in case of emergency. М.: Medicina. 2002. 312 p.]
34. Ellger B., Debaveye Y., Van den Bergh G. Endocrine interventions in the ICU // *Eur. J. Intern. Med*. 2005. —№ 16 (2). P. 71–82.
35. Slowik A., Turaj W., Pankiewicz J. et al. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response // *J. Neurol. Sci*. 2002. Vol.15. —№196. P. 27–32.
36. Franceschini R., Tenconi G.L., Zoppoli F. et al. Endocrine abnormalities and outcome of ischaemic stroke // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2001. №55. P. 458–465.
37. Myers M.G., Norris J.W., Hachinski V.C. et al. Plasma norepinephrine in stroke // *Stroke*. 1981. Vol. 12. P. 200–204.
38. Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Гуляев М.М. ИЛ-1β, ИЛ-10, ИНФ-γ, ФНО-α, белок S100B, АМА-М2 и клеточный иммунный статус после острого нарушения мозгового кровообращения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011. № 1. С. 41–45.
[Sergeeva S.P., Erofeeva L.M., Gulyaev M.M. IL-1β, IL-10, IFN-γ, TNF-α, protein S100B, AMA-M2 and cel-

- lular immune status after acute stroke // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2011; 1: 41–45.]
39. Сапин М.Р., Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Коплик Е.В. Иммунные механизмы в развитии геморрагического инсульта // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008. № 11. С. 47–49.
- [Sapin M.R., Sergeeva S.P., Erofeeva L.M., Koplik E.V. Immune mechanisms in the development of hemorrhagic stroke // *Vestnik Rossijskoy akademii medicinskih nauk*. 2008; 11: 47–49.]
40. O'Neill P.A., Davies I., Fullerton K.J. et al. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly // *Stroke*. 1991. Vol. 22. P. 842–847.
41. Tanne D, Koren-Morag N, Goldbourt U. Fasting plasma glucose and risk of incident ischemic stroke or transient ischemic attacks: a prospective cohort study // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 2351–2355.
42. Sagar B., Debashish S., Kroy et al. Is post-stroke hyperglycemia a marker of stroke severity and prognosis: A pilot study // *Neurology Asia*. 2007. Vol. 12. P. 13–19.
43. Czlonkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke // *Acta Neurol Scand*. 1997. Vol. 95. P. 121–124.
44. Cronberg T., Rytter A., Asztely F. et al. Glucose but Not Lactate in Combination With Acidosis Aggravates Ischemic Neuronal Death In Vitro // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 753–757.
45. Mankovsky B.N., Metzger B.E., Molitch M.E. et al. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus // *J Diabetes Complications*. 1996. Vol. 10. P. 228–242.
46. Панкратова М.А., Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. и др. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом типа 2 с различной длительностью заболевания и разной степенью компенсации углеводного обмена // *Сахарный диабет*. 2006. № 2. С. 12–15.
- [Pankratova M.A., Pirozhkov S.V., Litvitsky P.F. et al. Oxidative stress in patients with type 2 diabetes with different disease duration and varying degrees of compensation of carbohydrate metabolism // *Sakharny diabet*. 2006; 2: 12–15.]
47. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke // *Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 34–39.

Д.А. Напалков,

д.м.н., заместитель директора НОКЦ
«Аритмология» по научной и инновационной
деятельности; заведующий научно-
исследовательским отделом аритмологии НИЦ,
профессор кафедры факультетской терапии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.А. Соколова,

врач-терапевт Клинического центра Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

D.A. Napalkov,

MD, deputy director of the Clinical Centre
«Arrhythmology» in research and innovation,
head of the Research Department of arrhythmology
of the Research Centre, professor of the chair
of the faculty therapy № 1 of the I.M. Sechenov
First MSMU

A.A. Sokolova,

physician of the Clinical Centre of the I.M. Sechenov
First MSMU

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

THE RATIONAL APPROACH TO SELECTION OF ANTICOAGULATION FOR STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION OF NON-VALVULAR ETIOLOGY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Дмитрий Александрович Напалков, заместитель
директора НОКЦ «Аритмология» по научной и ин-
новационной деятельности; заведующий научно-
исследовательским отделом аритмологии НИЦ,
профессор кафедры факультетской терапии № 1
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6
Телефон: 8 (499) 248–62–22
E-mail: noo@mmascience.ru
Статья поступила в редакцию: 25.02.2014
Статья принята к печати: 14.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Dmitry Aleksandrovich Napalkov, deputy director
of the Clinical Centre «Arrhythmology» in research and innovation,
head of the Research Department of arrhythmology
of the Research Centre, professor of the chair of the faculty
therapy № 1
Address: 6 B. Pirigovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–62–22
E-mail: noo@mmascience.ru
The article received: 25.02.2014
The article approved for publication: 14.03.2014

Аннотация. В данной работе анализируется вопрос о том, как максимально эффективно и безопасно использовать препараты из группы пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии.

Annotation. The question of how to use most effectively and safely drugs from the group of oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications (TEC) in patients with atrial fibrillation (AF) non-valvular etiology is analyzed in this paper.

Ключевые слова. Кардиология, профилактика инсультов, антикоагулянтная терапия.

Keywords. Cardiology, stroke prevention, anticoagulant therapy.

В настоящее время перед врачом общей практики часто стоит сложная задача: максимально эффективно и безопасно использовать препараты из группы пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии. Для сохранения равновесия между эффективностью тромбопрофилактики и риском серьезных кровотечений подход к выбору конкретного

антикоагулянта должен осуществляться на индивидуальной основе с учетом особенностей пациента, наличия различной сопутствующей патологии и возможности проведения лабораторного мониторингирования показателей свертываемости крови.

Итак, на приеме у врача пациент с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В такой ситуации, в первую очередь, надо ответить на вопрос, а необходимо ли данному пациенту назначение анти-

коагулянтов. Для этого рекомендуется учитывать то, что риск развития ТЭО существенно не зависит от формы течения ФП. А основное влияние на риск развития ТЭО оказывают другие клинические факторы, такие как возраст, наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета. Отраженные в оценочной шкалы CHA₂DS₂VASc для стратификации риска ТЭО у данной группы пациентов.

Таблица 1.

Клиническая оценочная шкала CHA₂DS₂-VASc

CHA2DS2-VASc		
C	Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка (Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction)	1
H	Артериальная гипертензия (Hypertension)	1
A ₂	Возраст от 64 до 74 (Age 65 to 74 yr)	1
	Возраст старше 75 лет (Age ≥ 75 yr)	2
D	Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1
S ₂	ОНМК или ТИА в анамнезе (Stroke or transient ischemic attack)	2
VASc	Перенесенный инфаркт миокарда, системный атеросклероз, атеросклероз аорты, женский пол (Previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque. Female)	По 1 баллу

Изменения, связанные с детализацией оценки риска ТЭО были включены в 2010 году в рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ФП [1] в виде вновь разработанной шкалы оценки CHA₂DS₂-VASc. Имея сходство с предшествовавшей шкалой для CHADS₂, новая шкала оценивает в 2 балла возраст больного с ФП старше 75 лет и дополнительно дает по 1 баллу за возраст 65–74 лет, сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты) и женский пол.

Таблица 2.

Шкала CHA2DS2VASc и величина риска инсульта

Число баллов	Число пациентов	Частота инсультов (% за год)
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Как отражено во второй таблице, чем больше баллов набирает пациент по данной шкале, тем выше риск развития у него ТЭО. Каждый дополнительный балл шкалы CHA₂DS₂VASc (см. табл. 2) сопровождается ежегодным увеличением частоты инсульта примерно на 2,0% (от 1,3% при 0 баллов до 15,2% при 9 баллах) [2]. Эффективность антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта не должна «перевешивать» безопасность данного вида лечения с учетом возможного риска так называемых «больших» кровотечений, особенно внутримозговых, нередко приводящих к смерти. Риск кровотечения зависит от свойств конкретных антитромботических препаратов и различных характеристик пациентов, которые представлены в оценочной шкале риска развития кровотечений HAS-BLED.

Таблица 3.

Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED

	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсТ/АлТ > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне < 60% времени)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Если сумма баллов более 3 — риск развития кровотечения считается высоким.

Как видно из двух таблиц, многие из факторов, определяющих риск развития инсульта у больных с ФП, одновременно являются прогностическими и для риска геморрагических осложнений. Однако кровотечения реже приводят к летальному исходу и с меньшей вероятностью оставляют необратимые последствия, чем ТЭО. Инсульты, связанные с ФП, часто бывают фатальными либо их следствием является стойкий серьезный неврологический дефицит. Только при низком риске инсульта в сочетании

с высоким риском кровотечения (например, у молодых пациентов с ФП без других факторов риска инсульта, но с высоким риском большого кровотечения из-за злокачественного новообразования, кровотечения в анамнезе, высокого риска травматизма) соотношение риск/польза не в пользу проведения антитромботической терапии. Кроме того, предпочтения пациента с ФП имеют большое значение в принятии решения о выборе способа терапии с целью профилактики ТЭО.

Придя к выводу о том, что пациенту показана антикоагулянтная терапия, встает вопрос о выборе препарата для проведения профилактики ТЭО. Среди основных препаратов, используемых врачами для проведения антикоагулянтной терапии, до сих пор в ряде случаев остаются такие препараты как аспирин (ацетилсалициловая кислота) и варфарин (антагонист витамина К). Также на российский фармацевтический рынок приходит и новое поколение антикоагулянтов — дабигатран, ривароксабан и апиксабан.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Уменьшает агрегацию, адгезию тромбоцитов и тромбообразование за счет подавления синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Использование аспирина для профилактики ТЭО у пациентов с ФП вызывает наибольшие сомнения. В том случае, когда риск развития ТЭО минимален (менее 1 балла по шкале CHA_2DS_2VASc) рекомендуется вообще воздержаться от использования антикоагулянтной терапии, во всех остальных случаях оправдано использование препаратов, обладающих большей антикоагулянтной активностью [4, 9].

ВАРФАРИН

Антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина. Подавляет синтез витамин К — зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени. Варфарин считается высокоэффективным препаратом для профилактики инсульта у пациентов с ФП, снижая риск осложнения на 68%, а общую смертность — на 26% [5]. Следует отметить, как показывает практика, более половины больных, которым показан варфарин, никогда его прежде не принимали, еще около половины пациентов, получавших этот антикоагулянт, отказались от его приема, а у продолжающих лечение примерно лишь в половине случаев МНО находится в терапевтическом диапазоне. Следовательно, только незначительная доля пациентов с ФП, адекватно лечится варфарином. Изменения МНО на фоне подобранной дозы варфарина порой непредсказуемо из-за многочисленных факторов, влияющих на фармакокинети-

ку и фармакодинамику препарата (сопутствующая терапия, продукты питания). Определение МНО с коррекцией дозы варфарина нередко требуется, по крайней мере, ежемесячно, чтобы с большей вероятностью поддерживать этот показатель в целевом диапазоне 2,0–3,0. Даже при тщательном контроле в хорошо организованных исследованиях терапевтический диапазон МНО выявляется примерно в 65% случаев, и у пациентов с ФП частота кровотечений составляет около 3% в год [6]. Именно этот факт и послужил толчком к поиску, разработке и синтезу новых препаратов.

Новые пероральных антикоагулянтов (НОАК) были созданы, чтобы избежать некоторых проблем, связанных с применением варфарина. Дабигатран (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), ривароксабан (Xarelto, Bayer) и апиксабан (Eliquis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer) оценивались в крупных клинических исследованиях и были признаны безопасными и эффективными [7–8]. Они оказывают антикоагулянтный эффект, обратимо ингибируя тромбин (дабигатран) или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан). Максимальные уровни концентрации в крови и антикоагулянтный эффект этих препаратов наблюдаются вскоре после приема внутрь. После отмены этих антикоагулянтов их действие быстро ослабевает. Рекомендуемые дозы мало варьируют у отдельных больных, мониторинга антикоагулянтного эффекта не требуется. Уменьшение дозы показано пациентам со сниженной функцией почек, пожилого возраста и при низком индексе массы тела. Все новые пероральные антикоагулянты имеют 2 недостатка: лабораторный контроль их антикоагулянтного эффекта является сложной задачей, средства быстрого устранения их потенциальной передозировки еще недоступны.

ДАБИГАТРАН

Прямой ингибитор тромбина. Дабигатран — первый антикоагулянт для приема внутрь, принятый за 50 лет после открытия варфарина. Благодаря высокой эффективности, способу приема (внутри) и прогнозируемой фармакокинетики, дабигатран является хорошей альтернативой другим антикоагулянтным препаратам. Конкурентно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, т. е. предотвращая образование тромба. Ингибирует как свободный, так и находящийся в составе вещества тромба тромбин, а так же индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. При приеме внутрь всасывается быстро и полностью гидролизруется в активную форму. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) — 0,5–2 часа после приема. Однако прием вместе с пищей замедляет достижение

пика концентрации. Обладает биодоступностью — 3–7%. На 35% связывается с белками. Большая часть препарата (~85%) выводится с мочой в виде неизмененного дабигатрана. Период полувыведения составляет 12–17 часов. Эффективность и безопасность дабигатрана признана в США, Канаде, Европе и России при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП и трепетанием предсердий.

В клиническом исследовании RE-LY проводилось исследование эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [7]. Было включено 18 113 пациентов (средний бал по шкале CHADS2 составил 2,1) которые были рандомизированы в группы дабигатрана (110 мг или 150 мг два раза в день двойным слепым методом) или варфарина (целевой уровень МНО — 2,0–3,0), применявшихся открытым способом в среднем 2,0 года. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном 110 мг и 1,11% в год — дабигатраном 150 мг. Частота больших кровотечений составляла 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% — дабигатрана 110 мг и 3,11% — дабигатрана 150 мг. Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, эмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или большого кровотечения оказалась 7,64% в год при лечении варфарином, 7,09% в год — дабигатраном 110 мг и 6,91% в год — дабигатраном 150 мг. У пациентов, получавших дабигатран, регистрировалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта, в два раза повышалась вероятность диспепсии [9].

РИВАРОКСАБАН

Пероральный ингибитор Ха фактора, характеризующийся быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме и предсказуемой фармакокинетикой. Является единственным зарегистрированным на сегодняшний день в США (FDA) пероральным антикоагулянтом, обладающим такими преимуществами, как однократный прием в сутки в фиксированной дозе и отсутствие необходимости в постоянном мониторинге параметров крови.

По механизму действия это прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора, фермента, выступающий в коагуляционном каскаде в качестве ключевой точки. Фармакокинетические свойства: быстро абсорбируется, что обеспечивает быстрое начало действия. С достижением максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}) через 2–4 ч после применения внутрь. Обладает высокой абсолютной биодоступностью при приеме в

дозе 10 мг (80–100%). Конечный период полувыведения составляет в среднем 7–11 ч. [10]

В исследовании II фазы по определению оптимальной дозы, выявлено, что ривароксабан обладает широким терапевтическим окном: отмечен большой интервал доз между возникновением антикоагулянтного эффекта и развитием кровотечения. Из положительных качеств можно отметить то, что препарат не накапливается при приеме повторных доз препарата, его можно применять независимо от приема пищи, так как pH желудка не влияет на абсорбцию. Отмечается минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами при их одновременном назначении, включая напроксен, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель [10], сохраняет эффективность при крайних значениях массы тела [11], не имеет значительной вариабельности в фармакокинетике в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [11,12]. Выводится двумя путями, не образует значимых активных циркулирующих метаболитов.

Ривароксабан одобрен в США, Канаде и Европе для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий. В двойном слепом исследовании ROCKET-AF [8] 14 264 пациентов с ФП (средний балл CHADS2 — 3,5) рандомизировали для приема ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарина (МНО — 2,0–3,0), контролируя результаты терапии в среднем на уровне 2,6 в течение 1,9 года. Основным показателем эффективности (инсульт плюс системная тромбоэмболия) составлял 2,2% в год у лечившихся варфарином и 1,7% в год — на фоне терапии ривароксабаном. Частота больших кровотечений была 3,4% в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана. Отмечалось значительно меньше внутричерепных, но больше желудочно-кишечных кровотечений при терапии ривароксабаном. Частота инфаркта миокарда оказалась 1,12% в год при приеме варфарина против 0,91% в год — ривароксабана (различия недостоверны). Общего клинического превосходства перед варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг в RE-LY, новый антикоагулянт не получил. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у лечившихся ривароксабаном.

АПИКСАБАН

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также ак-

тивность протромбиназы. Аписабан не оказывает непосредственное прямое влияние на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa аписабан предотвращает образование тромбина и тромбов. Механизм действия аписабана заключается в ингибировании активности FXa. В результате этого аписабан изменяет значения показателей системы свертывания крови: удлиняет ПВ, МНО и АЧТВ. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и индивидуальны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности аписабана не рекомендуется. Ингибирование аписабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации аписабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении Стах аписабана в плазме крови. Абсолютная биодоступность аписабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Аписабан быстро всасывается из ЖКТ, Стах достигается в течение 3–4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата. Связывание с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Около 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть — через кишечник. Почечная экскреция аписабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. T_{1/2} — около 12 ч. Нарушение функции почек не оказывает влияния на Стах аписабана. Однако отмечается повышение концентрации аписабана, на 16, 29 и 44% при снижении скорости клиренса креатинина от 51 мл/мин до 80 мл/мин, от 30 мл/мин до 50 мл/мин и от 15 мл/мин до 29 мл/мин соответственно.

В декабре 2012 г. еврокомиссия и FDA утвердили расширение показаний к применению препарата и одобрили его использование для профилактики ТЭО у пациентов страдающих фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Положительное решение основано на результатах клинических исследований III фазы ARISTOTLE и AVERROES.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE [9] 18 201 пациент с ФП (средний балл CHADS₂ — 2,1) был рандомизирован для приема аписабана по 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день у больных 80 лет и старше, с весом 60 кг и менее, креатинином плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина (МНО — 2,0–3,0) в среднем в течение 1,8 года. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 1,60% в год в группе варфарина против 1,27% в год — аписабана. Частота больших кровотечений была 3,09% в год при лечении варфарином против 2,13% — аписабаном

со статистически значимым снижением внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений. Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, больших кровотечений и смертности от любой причины оказалась 4,11% в год при лечении варфарином против 3,17% в год — аписабаном, а общая смертность 3,94% против 3,52% соответственно. Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год — аписабан. Никакой побочный эффект не встречался чаще у больных, принимавших аписабан.

В двойном слепом исследовании AVERROES [13] 5599 пациентов с ФП (средний балл CHADS₂ — 2,0), которым по разным причинам не мог быть назначен варфарин, были рандомизированы для лечения аписабаном по 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день у отдельных пациентов) или ацетилсалициловой кислотой (81–325 мг/сут) в среднем в течение 1,1 года. Исследование было прекращено досрочно из-за явных различий результатов терапии. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 3,7% в год у получавших ацетилсалициловую кислоту против 1,6% в год — аписабан (относительный риск 0,45; $p < 0,001$). Частота больших кровотечений была 1,2% в год при приеме ацетилсалициловой кислоты и 1,4% — аписабана без существенных различий частоты случаев внутричерепных, а также желудочно-кишечных кровотечений.

И в заключении стоит задуматься о вкладе сопутствующей патологии в риск развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. Влияние уровня артериального давления (АД) на риск геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов показано на примере данных исследований SPORTIF III и V [14]. У пациентов риск кровотечений достоверно возрастал с повышением уровня пульсового АД: при его среднем значении 10,0–46,7 мм рт.ст. риск крупных кровотечений составлял 1,95%, при 46,8–53,4 мм рт.ст. — 1,78%, при 53,5–60,7 мм рт.ст. — 2,29%, а при 60,8–110,0 мм рт.ст. он был максимальным — 2,72%. Кроме того, была отмечена корреляция между частотой геморрагического инсульта и уровнем систолического АД: так, в группе с уровнем систолического АД 84,0–122,6 мм рт.ст. риск кровоизлияния в мозг составлял 0,04% в год, а в группе 140,8–191,7 мм рт.ст. — 0,32% в год.

Печень является органом, в котором синтезируется множество факторов свертывающей системы крови. Поражения и заболевания печени могут вызывать различные нарушения гемостаза, в частности, увеличение протромбинового времени (ПВ) [15]. Так, в исследовании Landefeld et al. была предпринята попытка выявить предикторы крупных кровотечений у 411 пациентов, находящихся на дли-

тельной терапии антагонистом витамина К (АВК) варфарином. Геморрагические события достоверно коррелировали с ухудшением функции печени [16]. В другом исследовании Bridgen et al. в ходе наблюдения за пациентами, получающими варфарин, повышение показателя международного нормализационного отношения (МНО) свыше 6,0 (целевые значения 2,0–3,0) было зафиксировано у 65 человек; при этом была выявлена достоверная корреляция между выраженным повышением МНО и наличием поражения печени алкогольной или иной этиологии [17].

С учетом преимущественного выведения почками (на 80%) достаточно безопасным потенциалом у пациентов с нарушением функции печени, которым требуется проведение антикоагулянтной терапии, обладает прямой ингибитор тромбина дабигатран. Несмотря на то, что применение дабигатрана не приводит к гепатотоксичности, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени его необходимо применять с осторожностью. Следует также помнить о том, что пациенты с активным процессом в печени повышением уровня печеночных ферментов в 2 раза и более выше верхней границы нормы в исследовании не включались.

В исследовании, сравнивавшем концентрации НОАК в плазме у пациентов с умеренным нарушением функции печени, однократный прием ингибитора Ха фактора ривароксабана в дозе 10 мг увеличивал площадь под кривой (AUC) в 2,27 (!) раза, при приеме другого ингибитора Ха фактора апиксабана в дозе 5 мг AUC увеличивалась в 1,09 раза, а на дабигатране 150 мг — снижалась на 5,6%. Таким образом, ривароксабан имеет жесткие противопоказания к применению у пациентов с нарушениями функции печени и клиническими признаками коагулопатии, а также у пациентов с классом В и С по шкале Чайлд-Пью. Апиксабан может применяться у пациентов с классом В по Чайлд-Пью, но с осторожностью, а также у пациентов с повышением уровня трансаминаз не более чем в 2 раза выше нормы. Он, в свою очередь, не рекомендован у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и противопоказан при коагулопатиях и высоком риске кровотечений [18]. Таким образом, предпочтения при выборе НОАК у пациентов с умеренным нарушением функции печени можно расположить следующим образом: дабигатран > апиксабан > ривароксабан > варфарин.

Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов встречается довольно часто. По некоторым данным, у трети пациентов с ФП имеются умеренные или тяжелые нарушения функции почек, а примерно у 15% пациентов с ХБП выявляется ФП [19]. Что касается применения варфарина, то исторически считается, что контроль целевых

показателей МНО у пациентов с ХБП представляет определенные трудности. Однако, четких указаний на больших когортах пациентов на этот факт нет. Следует отдельно рассмотреть пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, которые включались в основные исследования, сравнивавшие новое и старое поколение пероральных антикоагулянтов. У пациентов с ХБП 3 стадии (СКФ 30–49 мл/мин), встречающейся в популяции возрастных больных наиболее часто, была отмечена большая частота кровотечений среди тех, кто получал варфарин, в сравнении с другими подгруппами пациентов. Однако остается не вполне ясным тот факт, сохранилась ли данная тенденция после корректировки показателей по возрасту и причине развития ХБП. Так, в исследовании ROCKET-AF крупные кровотечения были зафиксированы у 3,2% у пациентов с СКФ > 50 мл/мин (средний возраст — 71 год) и у 4,7% пациентов с СКФ 30–49 мл/мин, однако средний возраст в данной группе был существенно выше — 79 лет [20]. В исследовании ARISTOTLE число крупных кровотечений в когорте больных на варфарине с СКФ 25–50 мл/мин было в 2 раза больше у пациентов с более высоким расчетным почечным показателем (6,4% vs 2,5% в год) [21]. Аналогичная тенденция была отмечена и в когорте пациентов, получавших варфарин, в исследовании RE-LY: частота крупных кровотечений у пациентов с СКФ 30–49 мл/мин составила 5,4% в год, в то время как при СКФ 50 мл/мин и выше — 3,2% в год [22].

Что касается НОАК, то, например, по дабигатрану в исследовании RE-LY был сделан вывод о том, что, хотя препарат в дозе 110 мг оказался в целом более безопасным, чем варфарин, но в подгруппе пациентов с СКФ 30–49 мл/мин крупные кровотечения на дабигатране 110 мг и варфарине регистрировались с одинаковой частотой. Таким образом, дабигатран более безопасно представляется назначать у пациентов с сохраненной почечной функцией [23]. В исследовании ARISTOTLE у пациентов с СКФ 25–50 мл/мин в группе варфарина было зарегистрировано в 2 раза больше крупных кровотечений (6,7%), по сравнению с пациентами, у которых СКФ составляла более 50 мл/мин [21]. В исследовании ROCKET-AF у пациентов, имеющих ХБП, была отмечена одинаковая частота крупных и клинически значимых малых кровотечений в группе ривароксабана (пациентам с ХБП 3 стадии он назначался в сниженной дозе 15 мг/сутки) и варфарина с некоторой тенденцией, правда, не достигающей статистической достоверности, к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний у данной группы пациентов на ривароксабана [20].

В табл. 4 представлены подходы к антикоагулянтной терапии и дозировка препаратов у пациентов с ФП, имеющих ХБП.

Таблица 4.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ХБП

Стадия ХБП	Антикоагулянтная терапия
3 стадия (СКФ 30-59 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Дабигатран 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки Ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки (при СКФ 30-49 мл/мин) Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки (при СКФ 50-60 мл/мин)
4 стадия (СКФ 15-30 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Дабигатран 75 мг 2 раза в сутки (мнение экспертов FDA) Ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки
Терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин)	Первичная профилактика — антикоагулянты не нужны Вторичная профилактика — варфарин (целевое МНО 2-3)

Таким образом, предпочтения при выборе НОАК у пациентов с ХБП можно расположить следующим образом: апиксабан > ривароксабан > дабигатран=варфарин. Необходимо помнить о том, что, согласно рекомендациям, НОАК назначать у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин не целесообразно.

Возраст старше 75 лет у пациентов с ФП — увеличивает риск развития ишемического инсульта и большого кровотечения. В исследовании RE-LY эффективность дабигатрана в дозе 150 мг у больных в возрасте 75 лет и старше, а также младше 75 лет существенно не различалась, но новый антикоагулянт вызывал больше кровотечений в старшей возрастной группе [11]. Поэтому пациентам старше 75 лет целесообразно назначать дабигатран в дозе 110 мг. Ривароксабан и апиксабан демонстрировали сходную способность предупреждать тромбоэмболии и вызывать большие кровотечения у пациентов 75 лет и старше, а также младше 75 лет [8, 9]. Однако представляется разумным снижать дозу любого из новых антикоагулянтов, особенно дабигатрана, у больных в возрасте более 75 лет и, конечно, старше 80 лет.

Конкурентная борьба между пероральными антикоагулянтами динамично разворачивается под пристальным вниманием специалистов. Выводы на основании косвенных сравнений новых препаратов между собой [9] могут оказаться ошибочными, поскольку существуют значительные различия между проведенными исследованиями. В то же время прямые сравнения новых пероральных антикоагулянтов в крупных рандомизированных исследованиях не планируются. Поэтому следует принять во внимание вывод о том, что каждый из

новых антикоагулянтов значительно эффективнее варфарина при любом риске тромбоэмболии у больных с ФП, но их превосходство особенно заметно при более высоком количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [9]. Новые пероральные антикоагулянты вызывают меньше внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином. Вероятными кандидатами для лечения дабигатраном и ривароксабаном являются пациенты, не желающие принимать варфарин, больные, не получавшие прежде пероральных антикоагулянтов, а также лица с лабильным МНО на фоне лечения варфарином. Пациенты со стабильным МНО при терапии варфарином могут быть переведены на один из новых препаратов, но это нельзя рассматривать как основную стратегию антитромботической терапии в настоящее время. Самостоятельное определение МНО в домашних условиях самими больными, быстро набирающее популярность в Европе и США, является эффективным способом контроля и поддержания гипокоагуляции в терапевтическом диапазоне и должно привести к лучшим результатам лечения варфарином.

Использованные сокращения:

ФП — фибрилляция предсердий

НОАК — новые оральные антикоагулянты

ТЭО — тромбоэмболические осложнения

АГ — артериальная гипертензия

ХБП — хроническая болезнь почек

ПВ — протромбиновое время

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Список литературы

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al. // Eur Heart J 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.
2. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin / B.F. Gage, C. van Walraven, L. Pearce et al. // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 2287–2292.
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation: Focused update of the ESC Guidelines An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association/ A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina // Eur Heart J (2012) Vol. 33, P.2719–2747
4. Aspirin in stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation and stable vascular disease. An era of new anti-coagulants / M.K. Turagam, P. Velagapudi, M.A. Leal, A.G. Kocheril // Expert Rev Cardiovasc Ther 2012. Vol. 10. P. 433–439.

5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*. 2007. Vol. 146. P. 857–867.
6. New antithrombotic agents insights from clinical trials / J. S. Paikin, J. Eikelboom, J.A. Cairns, J. Hirsh // *Nat Rev Cardiol*. 2010. Vol. 7. P. 498–509.29
7. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf et al. // *N Eng J Med* 2009. Vol. 361. P. 1139–1151.
8. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg et al. // *N. Eng. J. Med*. 2011. Vol. 365. P. 883–891.
9. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a «real world» atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study / A. Banerjee, D.A. Lane, C. Torp-Pedersen et al. // *Thromb Haemost* 2012. Vol. 107. P. 584–589.
10. Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30_Sept_2008.pdf Arbit E. Goldberg M
11. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban — an oral direct Factor Xa inhibitor. *Blood* 2006;108:Abstract 905.
12. Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–21.
13. Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S. *et al*. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 159, 348–353 (2010).
14. Lip G.Y.H., Frison L. and Grind M. on behalf of the SPORTIF Investigators. Effects of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-759.
15. Mammen E.F. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-1257.
16. Landefeld C.S., Cook E.F., Flatley M. et al: Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987; 82: 703-713.
17. Brigden M.L., Kay C., Le A. et al. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am J Hematol* 1998; 59: 22-27.
18. Graff J., Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52 (4): 243-54.
19. Soliman E.Z. et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102-1107.
20. Fox K.A. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-2394.

Ю.В. Белов,

д.м.н., академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, директор НОКЦ аорты и инвазивной кардиологии, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Р.Н. Комаров,

д.м.н., заместитель директора НОКЦ аорты и инвазивной кардиологии по научной работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

И.А. Винокуров,

сотрудник Клиники хирургии сердца, аорты и сосудов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.V. Belov,

MD, academician of RAMS, honoured scientist of Russia, director of the Research and educational clinical centre of aorta and interventional cardiology, prof., head of the chair of cardiovascular surgery and interventional cardiology of the I.M. Sechenov First MSU

R.N. Komarov,

MD, deputy director in scientific work of the Research and educational clinical centre of aorta and interventional cardiology of the I.M. Sechenov First MSU

I.A. Vinokurov,

doctor of the Clinic of heart, aortic and vascular surgery of the I.M. Sechenov First MSU

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ К ОПЕРАЦИЯМ ПРИ АНЕВРИЗМАХ АОРТЫ

PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS FOR AORTIC ANEURYSM SURGERY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Владимирович Белов, директор НОКЦ аорты и инвазивной кардиологии, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 708–39–57

E-mail: decanat_fppv@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 27.02.2014

Статья принята к печати: 05.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Yuriy Vladimirovich Belov, director of the Research and educational clinical centre of aorta and interventional cardiology, prof., head of the chair of cardiovascular surgery and interventional cardiology

Address: 8–2 Trubetskaya str., Moscow, 119048

Tel.: 8 (495) 708–39–57

E-mail: decanat_fppv@mail.ru

The article received: 27.02.2014

The article approved for publication: 05.03.2014

Аннотация. В работе в практическом представлены современные знания о патогенезе послеоперационных осложнений в хирургии аорты. Даны рекомендации по тактике ведения пациентов и их предоперационной подготовке.

Annotation. The paper presents the current practical knowledge of the pathogenesis of postoperative complications in aortic surgery. Recommendations on the tactics of treating patients and on their preoperative preparation are given in this article.

Ключевые слова. Аорта, предоперационная подготовка, осложнения, патогенез.

Keywords. Aorta, preoperative complications, pathogenesis.

При операциях на аорте пациенты подвергаются множеству рисков и патофизиологических изменений в организме. Для здоровых людей такие изменения не являются фатальными, так как организм имеет огромные компенсаторные резервы. Однако, большинство пациентов, подвергающихся таким операциям, имеют различные сопутствующие заболевания, которые в послеоперационном периоде могут обостряться и приводить к тяжелым осложнениям. Наиболее частые осложнения после операции наблюдаются со стороны почек, легких и сердца, поэтому считаем, что необходима предоперационная коррекция сопутствующих заболеваний этих.

Для уменьшения рисков осложнений необходимо хорошо ориентироваться в патофизиологических сдвигах и изменениях в органах во время пережатия аорты и искусственном кровообращении.

ТАКТИКА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Основным гемодинамическим изменением во время пережатия аорты (не зависимо от уровня пережатия) является повышение артериального давления и соответственно увеличение нагрузки на все органы и системы. Исходя из этого необхо-

димо компенсировать цифры артериального давления в дооперационном периоде и поддерживать их в пределах контрольных значений (до 140/80 мм рт. ст.). Это позволит уменьшить сосудистый стресс во время и после операции. Кроме того, во время наложения зажима на аорту наблюдается уменьшение сердечного выброса, хотя некоторые исследования показывают, что сократительная функция сердца не изменяется [10].

Сосудистый стресс приводит к активации катехоламинов, что приводит к спазму вен, а это в свою очередь уменьшает их вместимость. Если пережатие происходит выше уровня отхождения чревного ствола, то резко увеличивается преднагрузка объемом на сердце, легкие и головной мозг. При пережатии аорты ниже уровня отхождения чревного ствола изменения объема крови зависят в первую очередь от тонуса и вместительной способности вен портальной системы в дооперационном периоде.

Повышение пред- и постнагрузки приводит к увеличению силы сокращений сердца для поддержания адекватного сердечного выброса. Соответственно, повышается потребление кислорода, коронарный кровоток должен увеличиваться, что не всегда возможно, особенно у пациентов с коронарной недостаточностью. Как результат, развивается левожелудочковая недостаточность.

В дистальном отделе аорты происходит, наоборот, снижение кровотока, который осуществляется за счет коллатерального кровоснабжения и полностью зависит от уровня давления в проксимальном отделе. Избежать осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы помогает применение во время операции ИК и кардиopleгии [50]. До операции следует использовать различные комбинации препаратов, действующих как непосредственно на патогенез развития аневризм аорты (АнА), так и на функцию сердечно-сосудистой системы в целом. Препаратами выбора являются: β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина-2, а так же статины.

β -АДЕРЕНОБЛОКАТОРЫ

Препараты группы β -адреноблокаторов являются препаратами выбора в сердечно-сосудистой хирургии при наличии сопутствующей патологии сердца. В рандомизированных исследованиях показано, что эти препараты уменьшают ишемию сердечной мышцы в периоперационный период у пациентов с коронарной патологией [14]. Основными механизмами такой защиты считают уменьшение потребности миокарда в кислороде и уменьшение преднагрузки на миокард, а так же увеличение времени диастолы, что способствует лучшему наполнению кровью.

Кроме того, β -адреноблокаторы урежают частоту сердечных сокращений, что способствует профилактике развития послеоперационных аритмий.

На сегодняшний день проведенные рандомизированные исследования, а так же большие мета-анализы показывают преимущество применения β -адреноблокаторов для профилактики кардиальных осложнений после операций на сердце, уменьшения риска развития инфаркта и жизнеугрожающих брадикардий [12, 41].

Наиболее оптимальным считается использование препаратов пролонгированного действия, которые способны длительно поддерживать стабильный уровень своей концентрации в крови. Это способствует снижению нагрузки на стенку сосуда [7, 15, 31, 44]. Ada W.Y. Chung et al. считают, что β -адреноблокаторы повышают стабильность архитектоники стенки аорты за счет перекрестного связывания эластина и коллагена [4].

Использование β -адреноблокаторов у пациентов с АнА приводит к снижению числа сердечно-сосудистых осложнений и улучшает выживаемость больных.

Преимущества терапии β -адреноблокаторами были показаны в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в которое вошли 70 пациентов с самой сложной категорией больных (генетически подтвержденный синдром Марфана) в возрасте старше 12 лет, получавших терапию пропранололом в течение 10 лет. Частота оцениваемых исходов (смерть, расслоение аорты, расширение аорты более 60 мм или развитие аортальной регургитации) в группе пациентов, получавших терапию пропранололом, была статистически ниже, чем в контрольной группе [48].

Основная цель патогенетического лечения заключается в поддержании частоты сердечных сокращений в покое менее 70 уд/мин и после физической нагрузки — менее 100 уд/мин. В настоящее время рекомендуют титровать дозу β -адреноблокаторов у пациентов до достижения стабильного АД менее 130/80 мм рт.ст. [52]. β -Адреноблокаторы короткого действия обычно используются для подбора дозы, в то время как применение пролонгированных форм препаратов (1 раз в сутки) способствует минимизации побочных эффектов и более высокой приверженности пациентов к лечению [19]. Слабый ответ на терапию может быть обусловлен более распространенной дегенерацией эластических волокон, связанной с более серьезной мутацией или запущенностью заболевания [46, 51].

β -адреноблокаторы необходимо назначать на ранней стадии заболевания (с момента постановки диагноза), в адекватной дозе и с максимально потенциальной пользой для больного. Избыточная масса тела пациента или конечный диастолический

диаметр аорты более 40 мм являются прогностическими факторами плохого ответа на консервативное лечение [52].

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

При невозможности использования β -адреноблокаторов следует назначать терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК) [48]. Они могут улучшать баланс между доставкой и потребностью кислорода в миокарде за счет своего отрицательного инотропного и хронотропного эффектов, а так же способствуют уменьшению преднагрузки на миокард. В рандомизированном исследовании [57] продемонстрировано явное уменьшение количества эпизодов развития послеоперационного инфаркта миокарда и нарушения ритма, однако, статистически значимого снижения смертности получено не было.

Для непосредственной профилактики расширения аорты при толерантности к β -адреноблокаторам целесообразно назначать верапамил или дилтиазем. Не показано использование короткодействующих дигидропиридиновых БКК из-за риска развития рефлекторной тахикадии. Целесообразно назначение пролонгированных форм (например, амлодимины), обладающих меньшим риском развития рефлекторной тахикардии, но при условии адекватно подобранной дозы β -адреноблокаторов [48].

СТАТИНЫ

Применение статинов оказывает положительный эффект при вторичной профилактики осложнений перед оперативными вмешательствами [18]. Они способны стабилизировать атеросклеротические бляшки [1]. Эффект развивается за счет снижения уровня липидов в крови, а так же за счет дополнительных противовоспалительных, антиоксидантных, протекции эндотелия). Стабилизация коронарных бляшек способствует уменьшению рисков развития послеоперационного ИМ [47].

При изучении влияния дооперационной терапии аторвастатином на показатели окислительно-нитрозинового стресса было установлено, что высокодозная терапия аторвастатином в предоперационном периоде у больных с мультифокальным атеросклерозом снижает уровень исходного окислительно-нитрозинового стресса и обуславливает меньшую его интенсивность в раннем послеоперационном периоде, в результате чего уменьшается количество кардиальных осложнений [3].

Кроме того, выявлена способность статинов ингибировать синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), что способствует патогенетическому лечению АНА атеросклеротического типа. Большое мультиклиническое рандомизированное исследование показало явное снижение риска летального

исхода в сосудистой хирургии (на 59%) при применении статинов в дооперационном периоде [22].

Однако не стоит забывать, что при использовании препаратов этой группы существует риск развития статин-индуцированной миопатии или рабдомиолиза. При использовании статинов в периоперационный период необходимо учитывать наличие патологии почек, а так же их повреждения в во время операции, что может привести к ухудшению клиренса препаратов из крови. Развитие рабдомиолиза способствует острому повреждению почечных канальцев, и, следовательно, приводит к вторичной почечной недостаточности.

За счет снижения уровня а-ФНО, ИЛ-6, противовоспалительных цитокинов, статины уменьшают ишемические/реперфузионные повреждения почек, смягчают спазм почечных артерий. Этому способствует выработка NO и в результате чего улучшается почечная фильтрация. Welten et al. обнаружил, что применение статинов связывают с ранним восстановлением почечных повреждений после операций на сосудах нижних конечностей и брюшной аорты [56]. В другом исследовании при анализе операций на крупных сосудах какой-либо нефропротективной активности обнаружено не было [28]. Таким образом, вопрос об использовании статинов только для нефропротекции в дооперационном периоде остается дискуссионным.

АНТОГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-2

В исследованиях причин развития АНА важное место отведено ангиотензину-2 и ряду его ингибиторов [9], которые эффективны при АНГ2-зависимых формах АНА и чье действие основано на снижении АД и уменьшении воспалительной реакции внутри стенки сосуда [21, 33].

Более изученным эффектом обладает лозартан — препарат из группы блокаторов рецепторов ангиотензина 2 типа. Препарат показал эффективность на экспериментальных моделях с СМ, предотвращая активацию TGF- β сигнального пути [20] и сокращая скорость образования аневризм. Кроме этого, у лозартана наблюдаются эффекты стабилизации экстрацеллюлярного матрикса стенки аорты.

При исследовании на мышах лозартан уменьшал степень расширения аорты и предотвращал дегенерацию эластических волокон, предположительно как через влияние на TGF- β , так и за счет гемодинамических эффектов [25]. Проведено сравнение эффектов терапии в течение 3 лет β -адреноблокаторами и антагонистами рецепторов ангиотензина-2 у пациентов с СМ в возрасте от 6 мес до 25 лет. Лечение лозартаном способствовало замедлению расширения аорты и нормализации архитектоники ее стенки [29].

Другой препарат этой группы — валсартан — способен предотвращать прогрессирование АНА, за счет ингибирования активности NFκB и экспрессии ММП макрофагами в ходе инфильтрации стенки сосуда [13, 37]. Применение препаратов группы иАПФ не желательны, так как они способствуют увеличению ренина в плазме крови, что ведет к ухудшению микроциркуляции в почках, а, следовательно, к увеличению риска развития ПН во время оперативного лечения.

ПРЕПАРАТЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Патогенез развития АНА связывают с синтезом тканевых протеаз (ММП, эластазы и другие) [2]. Современные исследования показывают возможность ингибирования уровня в крови этих протеаз, тем самым уменьшая скорость расширения аорты. На сегодняшний день такая стратегия является наиболее перспективной.

Одним из основных патоморфологических признаков АНА является хроническое воспаление и обильная инфильтрация макрофагами в стенке сосуда, которая постепенно приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса. Активация макрофагов является важным звеном в гиперэкспрессии циклооксигеназы (ЦОГ), представленной у человека двумя изоформами (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Обе изоформы регулируют цикл арахидоновой кислоты, что в свою очередь, приводит к воздействию на простагландин E2 и тромбаксан A2. Активность простагландинов в стенке аорты зависит от ЦОГ-2, тогда как ЦОГ-1-зависимые простагландины не несут в себе опасности развития АНА [23, 26]. Усиленная активность простагландина E2 способствует синтезу ММП, которые играют важную роль в ремоделировании сосудистой стенки. Несмотря на то, что в настоящий момент не существует надежной терапии аневризм, НПВС способствуют уменьшению скорости расширения АНА, а сам терапевтический эффект НПВС приписывают способности ингибировать ЦОГ-2.

Значимые результаты по задержке развития АНА получены не на всех моделях АНА. Модели, связанные с деструкцией эластина, не отвечают на действие НПВС, тогда как АНГ2-зависимые модели, резко замедляют скорость прогрессирования [26].

Еще одним важным фактором в использовании НПВС как терапевтической модели АНА является способность некоторых препаратов увеличивать систолическое давление. Такой эффект наблюдается при действии рофекоксиба, но отсутствует у целекоксиба. Данный факт необходимо учитывать в подборе терапии, чтобы уберечь стенку аорты от избыточного давления.

Необходимо отметить, что длительное применение и применение непосредственно перед опера-

цией препаратов группы НПВС нежелательно. Однако, исходя из вышеописанных данных, курсовое применение вполне оправдано, как способ уменьшения скорости роста аневризмы.

Доксициклин способен ингибировать широкий спектр ММП. При этом замедлялось расширение аорты, уменьшалась частота расслоения у мышей, что в результате приводило к лучшей выживаемости [40, 42].

Для доксициклина установлена также способность стабилизировать сократительную функцию гладкомышечных клеток сосудов. Это свойство, по мнению исследователей, способствует уменьшению оксидативного стресса, инициируя при этом протеолиз про-ММП [17].

Еще одним свойством доксициклина является эффективное подавление препаратом активности TGF-β сигнального пути, что дает эффект при аневризмах, причиной образования которых является СМ. При длительной терапии доксициклином сосудистая стенка сохраняет большое количество эластических волокон, что приводит к хорошим терапевтическим результатам [43].

ТАКТИКА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

У пациентов, которым выполняется операция на торакоабдоминальном отделе (ТАА) и дуге аорты (с использованием циркуляторного арреста) имеется наиболее высокий риск послеоперационной почечной недостаточности (ПН), которая, зачастую приводит к летальному исходу [38]. В результате пережатия аорты снижается, или полностью прекращается почечный кровоток, уменьшается почечная фильтрация, а у некоторых пациентов может развиваться острый некроз канальцев. В то же время происходит увеличение выработки ангиотензина-2, что приводит к спазму и увеличению сопротивления сосудов.

В результате уменьшения почечного кровотока начинают развиваться повреждения мозгового вещества почек, которое очень чувствительно к гипоксии [54]. Даже после восстановления кровотока ишемические повреждения продолжают развиваться еще некоторое время [39]. Кроме того, ишемические повреждения мышц так же способствуют повреждению почек в результате развития миоглобинемии [27].

Предоперационное повреждение почек способствует увеличению рисков развития ПН в послеоперационном периоде [54]. Оптимизация объема жидкости в организме в дооперационном периоде может способствовать снижению рисков развития ПН в результате уменьшения вазоконстрикции почечных сосудов [39].

Профилактика гиповолемии является важнейшим компонентом терапевтической тактики лечения таких пациентов. Необходимо учитывать, что у многих пациентов повреждение почек в доопера-

ционном периоде не являются клинически выраженным, но о них можно подозревать, т.к. с возрастом развиваются атеросклеротические поражения брюшной аорты и артериальная гипертензия, которые могут способствовать снижению функциональной массы нефронов. В связи с этим, выявление уровня креатинина является приоритетным у этой группы пациентов [5].

Распространенной ошибкой является применение у пациентов в дооперационном периоде кроме гидротационной стратегии еще и диуретиков. Послеоперационная ПН развивалась только в 11 % случаев у пациентов с гидратацией, в 28% случаев при применении гидротации+маннит и в 40% случаев при применении к гидратационной терапии фуросемида [53].

В современной практике имеются различия в тактике гидротационной терапии. Наиболее распространенным способом является рекомендация пациентам употреблять больше жидкостей в течение дня (оральная гидротация). Другим методом является внутривенное капельное введение объема жидкостей. Этот способ показал большую эффективность с точки зрения развития послеоперационных осложнений, причем введение бикарбонатов дает лучшие результаты, чем применение солевых растворов [35].

Оральную гидратационную терапию возможно применять пациентам, у которых операция планируется только через длительный срок, таким образом постепенно улучшать наполняемость перфузии почек. Применение капельного введения оправдано при поступлении пациента в стационар перед операцией, как этап массивной предоперационной подготовки.

ТАКТИКА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Легочные осложнения наиболее опасны в хирургии ТАА [5]. Часто такие пациенты до операции имеют ХОБЛ, большой стаж курения или коронарную патологию [31]. Послеоперационная дыхательная недостаточность может достигать 20–76% после операций на грудной аорте [6, 30].

Причинами большинства легочных осложнений является мультифакторность поражения, как в результате патофизиологических изменений, так и других факторов операции.

Патогенез повреждения легких во время операции на ТАА изучен на сегодняшний день плохо. Наиболее частой причиной называют повышение сопротивляемости в легочной артерии и уменьшение кровотока по бронхиальным ветвям. Интересным фактом является то, что давление в легочной артерии повышается как результате пережатия аорты, так и после снятия зажима, что может быть обусловлено микроэмболией в малом круге кровообращения, и соответственно, микроинфарктом в легкого.

Патогенез микроэмболии объясняют выделением тромбосана во время всего периода пережатия аорты и реперфузии, дальнейшим усилением спазма в сосудах, секвестрацией нейтрофилов и повышением сосудистой проницаемости легких. Нейтрофилы вырабатывают активные формы кислорода и эластазу, которая так же повышает сосудистую проницаемость и усиливает повреждения. В результате происходит активация анафилотоксинов системы комплемента (C3a и C5a), которая играет важную роль в патогенезе повреждения легких за счет повышения спазма крупных сосудов и увеличения проницаемости капилляров, а так же за счет активации тучных клеток, что ведет к дальнейшему повреждению в легких [11].

Кроме патофизиологических изменений существуют чисто хирургические проблемы, к ним относятся интраоперационная травма, массивная кровопотеря, а так же возможное повреждение диафрагмального нерва [8].

Еще одним важным фактором, который влияет на развитие послеоперационных осложнений является курение. Warner et al [55] показал, что пациенты, которые курят или бросили курить менее чем за 2 месяца до операции имеют риск легочных осложнений в четыре раза выше, чем те, кто бросил курить сроком более 8 недель до операции.

Минимизировать осложнения помогает дооперационная оценка функции внешнего дыхания, при ее снижении показано применение бронходилатирующих препаратов. Они способствуют восстановлению оксигенирующей способности легких и снижают риск осложнений [8, 49].

Для этого используются β-адреномиметики, антихолинергические препараты и ингаляционные курсы стероидов. Пациентам с ХОБЛ могут применяться короткие курсы оксигенотерапии, что приводит к снижению давления в легочной артерии, а так же улучшает течение заболеваний сердца. Применение дыхательной гимнастики может быть оправдано, и приводит к улучшению результатов лечения [16, 24].

При выявлении расширения аорты необходимо начать применение β-адреноблокаторов и антагонистов рецепторов ангиотензина-2, как базисной патогенетической терапии заболевания. Вторым этапом необходимо проконсультировать пациента с сердечно-сосудистым хирургом для принятия решения об оперативном лечении.

Список литературы

1. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов — данные фундаментальных исследований // Сердце. 2006; 5: 228–237. [Vasyuk Yu.A., Atroschenko E.S., Yuschuk E.N. Pleiotropic effects of statins — Basic Research under data // Serdce. 2006; 5: 228–237.]

2. Винокуров И.А., Богопольская О.М., Чарчян Э.Р. и др. Молекулярные инструменты в ранней (донозологической) диагностике аневризм крупных сосудов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 2: 39–45. [Vinokurov I.A., Bogopolskaya O.M., Charchyan E.R. et al. Molecular tools in the early (prenosological) diagnosis of aneurysms of large vessels // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2010; 2: 39–45.]
3. Щукин Ю.В., Вачев А.Н., Медведева Е.А. и др. Профилактика кардиальных осложнений при выполнении аортоподвздошных реконструкций посредством коррекции окислительно-нитрозинового стресса // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 6: 16–19. [Schukin Yu.V., Vachev A.N., Medvedeva E.A. et al. Prevention of cardiac complications due to aortoiliac reconstruction by correcting oxidative stress // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2010; 6: 16–19.]
4. Ada W.Y., Chung H. H., Clarice Yang, Marek W., Radomski. Long-Term Doxycycline Is More Effective Than Atenolol to Prevent Thoracic Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome Through the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. *Circ. Res.* 2008;102:e73–e85.
5. Bertrand M., Godet G., Fleron M.H. et al. Lumbar muscle rhabdomyolysis after abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 1997;85:11–15.
6. Boisseau N., Rabary O., Padovani B., et al. Improvement of 'dynamic analgesia' does not decrease atelectasis after thoracotomy. *Br J Anaesth.* 2001;87(4):564–9.
7. Boucek R.J., Gunja-Smith Z., Noble N.L., Simpson C.F. Modulation by propranolol of the lysyl cross-links in aortic elastin and collagen of the aneurysm-prone turkey. *Biochem Pharmacol.* 1983;32:275–280.
8. Cartin-Ceba R., Sprung J., Gajic O., Warner D.O. The aging respiratory system: anesthetic strategies to minimize perioperative pulmonary complications. In: Silverstein J.H., Rooke G.A., Reves J.G., McLeskey C.H. *Geriatric anesthesiology*, 2nd edn. Springer, New York, 2007, pp 149–164.
9. Daugherty A., Manning M.W., Cassis L.A. Antagonism of AT2 receptors augments angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001;134:865–870.
10. Devereaux P.J., Chan M., Eikelboom J. Major vascular complications in patients undergoing noncardiac surgery: the magnitude of the problem, risk prediction, surveillance, and prevention. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ et al (eds) *Evidence based cardiology*, 3rd edn. BMJ Books, London, 2009, pp 47–6.
11. Etz C.D., Di Luozzo G., Bello R. et al. Pulmonary complications after descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair: predictors, prevention, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2007;83:870–876.
12. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. ACC/AHA Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707–1732.
13. Fujiwara Y., Shiraya S., Miyake T. et al. Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysm in a rat model by an angiotensin receptor blocker, valsartan. *Int J Mol Med* 2008;22:703–708.
14. Fochi O., Bignami E. et al. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia* 2009;4:34–43.
15. Gadowski G.R., Pilcher D.B., Ricci M.A. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg.* 1994;19:727–731.
16. Gal T.J. Pulmonary function testing. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 4th edn. Churchill Livingstone, New York, 1994, vol I, ch 26, Roizen MF, Fleisher LA. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 4th edn. Churchill Livingstone, New York, 1994, vol I, ch 27.
17. Golub L.M., Lee H.M., Ryan M.E., Giannobile W.V., Payne J., Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple nonantimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res.* 1998;12:12–26.
18. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
19. Jondeau G., Delorme G., Milleron O., Wilson J. Medical Aspect of the aortic disease: the follow up and its warnings. *Thoracic aortic diseases.* Springer 2006.
20. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M. et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 5770: 117–121.
21. Hackam D.G., Thiruchelvam D., Redelmeier D.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet* 2006;368:659–665.
22. Hindler K., Shaw A.D., Samuels J. et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260–1272.
23. Holmes D.R., Wester W., Thompson R.W., Reilly J.M. Prostaglandin E2 synthesis and cyclooxygenase expression in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997;25:810–815.
24. Jelcar J.M., Guitti C.S., Marson A.C., et al. Preoperative physiotherapy in prevention of pulmonary complications in pediatric cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23(3): 383–388.
25. Judge D.P., Dietz H.C. Therapy of Marfan syndrome. *Annual Review of Medicine* 2008; 59: 43–59.
26. King V.L., Trivedi D.B., Gitlin J.M., Loftin C.D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib decreases angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 1137–1143.
27. Koksoy C., LeMaire S.A., Curling P.E. et al. Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold

- crystalloid is superior to normothermic blood. *Ann Thorac Surg* 2002;73:730–738.
28. Kor D.J., Brown M.J., Iscimen R. Peri-operative statin therapy and renal outcomes after major vascular surgery: a propensity-based analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:210–216.
 29. Lacro R.V., Dietz H.C., Wruck L.M. Pediatric Heart Network Investigators. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 4: 624–631.
 30. Lawrence V.A., Hilsenbeck S.G., Mulrow C.D. et al. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *Journal of General Internal Medicine* 1995;10(12):671–8.
 31. Lawrence V.A., Cornell J.E., Smetana G.W. Strategies to reduce postoperative complications after noncardiac surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:596–608.
 32. Leach S.D., Toole A.L., Stern H. et al. Effect of beta-adrenergic blockade on the growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1988;123:606–609.
 33. Liao S., Miralles M., Kelley B.J. et al. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg* 2001;33: 1057–1064.
 34. Matt P., Habashi J., Carrel T. Recent advances in understanding Marfan syndrome: should we now treat surgical patients with losartan? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008; 135: 2: 389–394.
 35. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al. Simonton CA 3rd Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:2328–2334, 2004.
 36. Rittase R.A., Norton H.J., Kennedy T.P.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:2328–2334, 2004.
 - Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M., et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity–mortality study. *Lancet* 2007;369: 1431–1439.
 37. Naka T., Jones D., Baldwin I. et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care* 2005;9:R90–95.
 38. O'Brien M.M., Gonzales R., Shroyer A.L. et al. Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery. *Kidney Int* 2002;62:585–592.
 39. Petrincec D., Liao S., Holmes D.R. et al. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg.* 1996;23:336–346.
 40. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92–137.
 41. Powell J.T., Worrell P., MacSweeney S.T. et al. Smoking as a risk factor for abdominal aortic aneurysm. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;800:246–248.
 42. Prall A.K., Longo G.M., Mayhan W.G. et al. Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice. *J Vasc Surg.* 2002;35:923–929.
 43. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2002;35:72–79.
 44. Qaseem A., Snow V., Fitterman N. et al. Clinical efficacy assessment subcommittee of American College of Physicians. risk for and reduction of pulmonary complications in patients undergoing noncardiothoracic surgery: an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med* 2006;144:575–580.
 45. Rios A.S., Silber E.N., Bavishi N. Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J* 1999; 137: 6: 1057–1061.
 46. Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643–1650.
 47. Rossi-Foulkes R., Roman M.J., Rosen S.E. et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium agonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83:1364–1368.
 48. Rudra A., Sudipta D. Postoperative pulmonary complications. *Indian J Anaesth* 2006;50(2):89–98.
 49. Schouten A., Dunkelgrun O., Feringa M. et al. Myocardial damage in high-risk patients undergoing elective endovascular or open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:544–549.
 50. Sharkey A.M. Cardiovascular Management of Marfan Syndrome in the Young. *Current Treatment Options of Cardiovascular Medicine* 2006; 8: 5: 396–402.
 51. Shores J., Berger K.R., Murphy E.A., Pyeritz R.E. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330 . 1335–1341.
 52. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416–1420.
 53. Srodon P., Matson M., Ham R. Contrast nephropathy in lower limb angiography. *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:187–191.
 54. Warner D.O., Warner M.A., Offord K.P. et al. Airway obstruction and perioperative complications in smokers undergoing abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999;90:372–379.
 55. Welten G.M., Chonchol M., Schouten O. et al. Statin use is associated with early recovery of kidney injury after vascular surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3867–3873.
 56. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97:634–641.

И.В. Озерская,
аспирант кафедры детских болезней лечебного
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.А. Геппе,
д.м.н., заслуженный врач РФ, директор НОКЦ
«Здоровый ребенок», профессор,
заведующая кафедрой детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

У.С. Малявина,
к.м.н., врач-оториноларинголог, заведующая
оториноларингологическим отделением клиники
детских болезней, ассистент кафедры болезней уха
горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г. Чакроборти,
к.м.н., докторант кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

I.V. Ozerskaya,
post-graduate student of the the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

N.A. Geppe,
MD, honoured doctor of Russia, director of the Research
and educational clinical centre «Healthy Child»,
prof., head of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

U.S. Malyavina,
PhD, doctor-otolaryngologist, head of the Otorhinolaryn-
gology department of children's diseases clinic,
assistant lecturer of the chair of ear, nose and throat
diseases of the I.M. Sechenov First MSU

G. Chakroborti,
PhD, lecturer of the the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

ОСОБЕННОСТИ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

MUCOCILIARY SYSTEM OF THE RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Наталия Анатольевна Геппе, директор НОКЦ «Здо-
ровый ребенок», профессор, заведующая кафе-
дрой детских болезней

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

Статья поступила в редакцию: 27.02.2014

Статья принята к печати: 11.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Nataliya Anatolievna Geppe, director of the Research and educational
clinical centre «Healthy Child», prof., head of the chair of childhood
diseases

Address: 19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

The article received: 27.02.2014

The article approved for publication: 11.03.2014

Аннотация. В патогенезе бронхолегочных заболеваний важное место отводится нарушениям работы мукоцилиарной системы. В статье приведены предварительные результаты исследования функции мукоцилиарной системы у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Оценка функционального состояния назального цилиарного эпителия проводилась с помощью цифрового видеокомплекса. Полученные данные свидетельствуют в пользу выраженных изменений структуры и функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Annotation. Mucociliary system disturbances play a significant role in the pathogenesis of bronchopulmonary diseases. Preliminary results of our research concerning mucociliary system functioning in children with asthma and allergic rhinitis are listed. Digital videocomplex was used to assess functioning of nasal ciliary epithelium. Our data suggest significant structural and functional abnormalities of ciliary epithelium in asthma and allergic rhinitis.

Ключевые слова. Цилиарный эпителий, бронхиальная астма, аллергический ринит.

Keywords. Ciliary epithelium, asthma, allergic rhinitis.

Мукоцилиарная система (МЦС) является важнейшей составной частью врожденной защитной системы респираторного тракта. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) — естественный процесс очищения

дыхательных путей. В патогенезе бронхолегочных заболеваний важное место отводится нарушениям МЦК, что обуславливает мукоцилиарную недостаточность (МЦН). Дисфункция МЦС является

характерной чертой хронических заболеваний респираторного тракта. Нарушение МЦК — одно из ведущих звеньев в патогенезе многих бронхолегочных заболеваний.

Ключевую роль в осуществлении МЦК, помимо координированной работы ресничек, играет частота биения ресничек (ЧБР). По данным разных авторов, ЧБР респираторного тракта человека в норме составляет от 3 до 15,5 Гц, у детей ЧБР по данным большинства авторов находится в пределах 9–15 Гц. По-видимому, такая неоднородность данных связана с особенностями методик и условиями внешней среды, при которых проводились исследования. Значения ЧБР по данным разных авторов приведены в табл.

Таблица.

Частота биения ресничек слизистой оболочки носа человека в норме

Источник	Частота биения ресничек, Гц	Комментарии
Rutland, 1982	13,1±1,9	ННР
Chilvers, 2000	13,2	ННР, от 3 до 38 лет, 37 °С
Low, 1984	14,3	37 °С
Shaari, 2006	12,6±2,9	Взрослые, 37 °С
de Iongh, 1995	9,6–15,3	от 1 до 76 лет
Sisson, 1995	9,4±0,4 9,8±1,1	Взрослые, 37 °С
Chilvers, 2003	12,8	6 мес–18 лет, ННР, 37 °С
Chilvers, 2003	11,5	18–45 лет, ННР, 37 °С
Jorissen, 1998	7±2,6	1–76 лет
Шиленкова В.В., 2008	3,19±1,71 6,95±2,36	7–17 лет, ННР 7–17 лет, СНР
J Yager, 1978	11±1,3 13,8±1,8	23 °С 37 °С
Di Benedetto, 1989	7,3±0,4 7,8±0,4	20–35 лет, 22,5 °С, ННР 2–15 лет, 22,5 °С, ННР
Косяков С.Я. и соавт., 2008	8,2 7,1	Взрослые, СНР ННР

Сокращения: ННР — нижняя носовая раковина, СНР — средняя носовая раковина

Большинство исследователей полагают, что с возрастом ЧБР изменяется: у детей ЧБР выше, чем у взрослых [1]. Однако в некоторых работах было показано, что ЧБР не зависит от возраста [2]. В периферических дыхательных путях ЧБР ниже, чем в полости носа, трахее и крупных бронхах [3]. Понижение температуры приводит к замедлению движения ресничек. Максимальная двигательная активность ресничек в эксперименте наблюдалась при 37 °С [4].

Мукоцилиарная недостаточность возникает при различных повреждениях работы мукоцилиарного аппарата. Они могут быть врожденными (напри-

мер, при первичной цилиарной дискинезии) или вторичными на фоне действия повреждающих агентов (например, инфекции), и в этом случае они обратимы. Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо полной неподвижностью ресничек, либо снижением частоты биения ресничек, либо изменением паттерна биения ресничек. При первичной цилиарной дискинезии это приводит к рецидивирующим синуситам и бронхитам, образованию бронхоэктазов.

Вторичная цилиарная дискинезия — это нарушение работы ресничек, связанная с появлением ультраструктурных дефектов после перенесенного заболевания (например, инфекции). Изменения в этом случае локальны и полностью обратимы. Характерно, что ультраструктурные дефекты исчезают после культивирования эпителия (в отличие от дефектов при первичной цилиарной дискинезии). Чаще встречаются дефекты периферических микротрубочек. Метаболические нарушения также могут приводить к нарушению работы ресничек. Вторичные ультраструктурные дефекты могут сохраняться до 12 недель после перенесенной острой респираторной инфекции [1, 5].

Предполагается, что нарушения в работе мукоцилиарного аппарата могут иметь большое значение в формировании и поддержании аллергического воспаления дыхательных путей. Мукоцилиарный клиренс является одним из основных механизмов очищения дыхательных путей от неспецифических триггерных факторов и аллергенов, а также продуктов гиперсекреторной деятельности клеток слизистой оболочки и подслизистых желез. При аллергическом рините (АР) происходят довольно выраженные изменения структуры и функции слизистой оболочки: метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, в соскобе слизистой носа снижено количество клеток с подвижными ресничками, отмечается потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой оболочки клетками воспаления, утолщение базальной мембраны, патологические изменения сосудов. Выраженность патологических изменений напрямую зависит от длительности аллергического ринита [6]. Ультраструктурные изменения ресничек при АР неспецифичны [7]. Наиболее частым морфологическим признаком при АР является потеря ресничек (облысение эпителия) [8].

Было показано, что при АР снижается ЧБР и нарушается их координированная работа, а также изменяются свойства и объем слизи. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных с персистирующим среднетяжелым/тяжелым АР [9].

Нарушения МЦК отмечены и у больных бронхиальной астмой (БА). Было показано, что даже в состоянии клинической ремиссии сохраняются нарушения МЦК, что ставит под сомнение саму воз-

можность полной ремиссии при БА. Степень МЦН коррелирует с активностью воспалительного процесса, тяжестью течения и является существенным фактором бронхиальной проходимости [10].

При БА происходят гиперплазия бокаловидных клеток, что ведет к нарушению соотношения бокаловидных и реснитчатых клеток, к замещению реснитчатых клеток. Усилено слушивание эпителия, а при его восстановлении происходит неадекватная реакция организма, что может проявляться ремоделированием стенки бронхов. Признаки повреждения эпителия выявляют даже у больных с легкой астмой [11].

В настоящее время большое внимание уделяется роли эпителия в патогенезе БА. Важно отметить, что функциональные и морфологические изменения эпителия возникают гораздо раньше клинических проявлений. Уменьшается количество ресничек и реснитчатых клеток, нарушается ориентация ресничек, они имеют разную длину, утраченные реснички замещаются цитоплазматическими выростами [12].

Большую роль в патогенезе астмы играют метаболиты арахидоновой кислоты, в т.ч. цистеиновые лейкотриены. Они способствуют не только бронхоконстрикции, но и нарушению МЦК вследствие снижения активности реснитчатого эпителия, усиления секреции слизи и нарушения координированной работы ресничек.

Изучение состояния МЦК проводят различными методами. К ним относятся: сахариновый тест, угольный тест, тест с окрашенными полимерными пленками, радиоаэрозольный метод, непосредственное изучение двигательной активности мерцательного эпителия в соскобах слизистых оболочек.

Наиболее доступным источником получения образцов мерцательного эпителия является слизистая оболочка носа. Материал можно получить с помощью цитологической щеточки, но удобнее выполнять соскоб с помощью специальной пластиковой одноразовой ложечки (например, RhinoPro®, производство Arlington scientific, США). К ее преимуществам относятся: нетравматичность, возможность забора материала без анестезии, возможность получения материала из конкретного участка слизистой (диаметр рабочей поверхности всего 2 мм), получение достаточного количества клеток, получение более цельных пластов эпителия. Благодаря способности цилиарного эпителия к автономному существованию, возможно его изучение *ex vivo*.

В настоящее время на кафедре детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова проводится работа по изучению состояния МЦА верхних дыхательных путей у детей с БА и АР. Некоторые предварительные результаты будут приведены ниже.

Было обследовано 30 детей от 6 до 17 лет с БА в сочетании с АР. БА легкого течения была у 21 ребен-

ка, среднетяжелого течения — у 9 детей. АР легкого течения был у 19 детей, среднетяжелого — у 11 детей, ремиссия АР была отмечена у 14 детей, обострение — у 16 детей.

В ходе проводимого исследования был апробирован цифровой видеокомплекс для регистрации, просмотра и хранения видеороликов движения ресничек мерцательного эпителия для последующей оценки функционального состояния мерцательного эпителия. Цифровой видеокомплекс состоит из медицинского светового микроскопа с тринокулярной насадкой, цифровой высокоскоростной видеокамеры для микроскопа, ПК с достаточной мощностью процессора и видеокартой и специального программного обеспечения.

Соскобы мерцательного эпителия производились ложечкой RhinoPro® с нижней носовой раковины, отступая около 1 см от ее переднего конца. Полученный материал немедленно помещали в пробирку с физиологическим раствором при температуре 22–24 °С. Полученный материал переносили на предметное стекло, добавляли несколько капель физиологического раствора и покрывали покровным стеклом. Исследование проводилось в течение первых 15–30 мин. Микроскопию нативных неокрашенных соскобов проводили в светлом поле с затемнением при увеличении $\times 400$. Интересующие области записывали в архив в виде видеороликов длительностью 2 секунды.

Алгоритм оценки функционального состояния мерцательного эпителия следующий: проводится оценка общей картины движения ресничек: число подвижных клеток в поле зрения, характер их расположения — единичные, группами, пластами. Проводится подсчет средней частоты биения ресничек и определение максимальной частоты биения. Проводится оценка синхронности движения ресничек и оценка амплитуды движения ресничек. Оценивается характер движения (ундулирующий, маятникообразный, спастический). Дальнейший более детальный анализ (например, длина ресничек, количество ресничек на клетке, угол их отклонения, размер клеток и т. д.) может быть проведен с помощью специальных программ, позволяющих провести морфометрический анализ.

Кроме того, проводился сахариновый тест. Таблетку пищевого сахара разделяли на 4 части, придавали кусочкам сахара округлую форму. Кусочки сахара помещали на нижнюю носовую раковину, отступая около 1 см от ее переднего конца. Ребенку предлагали не сморкаться, по возможности не чихать, периодически сглатывать слюну. Засекали время до появления сладкого ощущения во рту. По данным разных авторов в норме у детей сахариновое время составляет от 10 до 15 мин.

По данным сахаринового теста время МЦК у подавляющего большинства детей с БА и АР было в

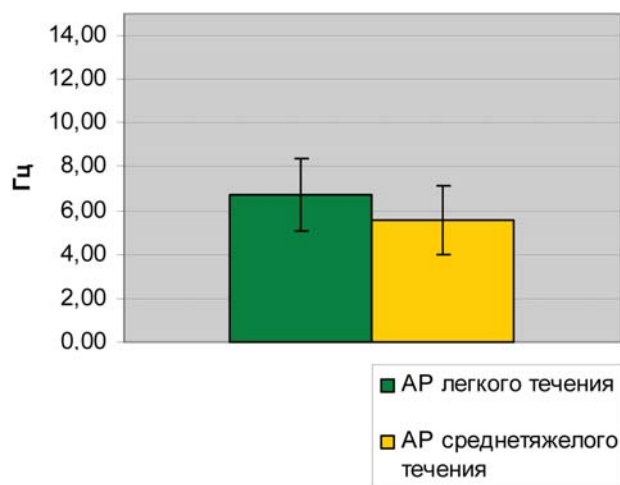


Рис. 1. Средняя ЧБР при АР легкого и среднетяжелого течения

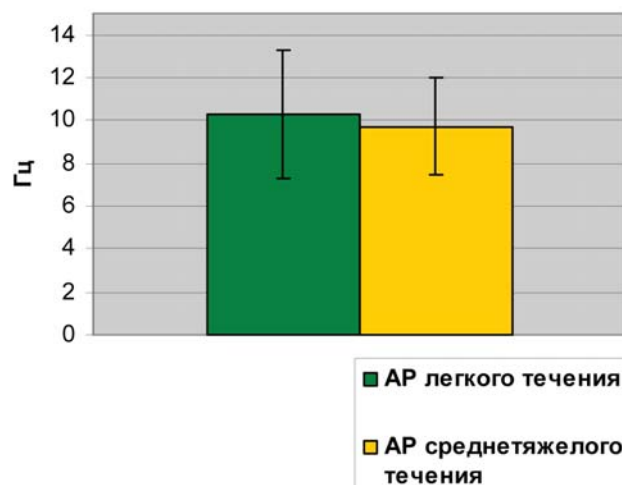


Рис. 2. Максимальная ЧБР при АР легкого и среднетяжелого течения

пределах нормы и даже ускорено. В среднем этот показатель оставил $5,7 \pm 3$ мин. Отмечалась тенденция к сокращению времени сахаринового теста до 1-2 мин, что может быть связано с наличием жидкого водянистого секрета, смывающего сахарин в ротоглотку.

Средняя ЧБР у детей с БА легкого течения составила $6,02 \pm 1,25$ Гц, максимальная ЧБР $9,95 \pm 2,37$ Гц. При БА среднетяжелого течения показатели были соответственно $6,72 \pm 2,13$ Гц и $9,7 \pm 3,35$ Гц. Статистически значимых различий показателей у детей с БА легкого и среднетяжелого течения не выявлено.

Средняя ЧБР у детей с БА и сопутствующим АР легкого течения составила $6,72 \pm 1,63$ Гц, у детей с АР среднетяжелого течения $5,53 \pm 1,58$ Гц. Различия статистически недостоверны. (Рис.1) Также значительно не отличалась и максимальная ЧБР в этих двух группах: $10,28 \pm 3,02$ Гц и $9,72 \pm 2,28$ Гц соответственно (рис. 2).

При сравнении ЧБР в стадии ремиссии и обострения АР также не было выявлено существен-

ных различий. В стадии ремиссии АР средняя ЧБР составила $7,00 \pm 1,89$ Гц, в стадии обострения $5,58 \pm 1,09$ Гц (рис. 3). Максимальная ЧБР соответственно $11,29 \pm 2,75$ Гц и $8,86 \pm 2,19$ Гц (рис. 4).

Полученные данные позволяют предположить, что даже в стадии ремиссии АР не происходит полного восстановления морфофункциональных свойств цилиарного эпителия. Тяжесть течения АР существенно не влияет на ЧБР. Даже при АР легкого течения имеются достаточно выраженные нарушения структуры и функции цилиарного эпителия.

Характерными особенностями цилиарного эпителия у детей с БА и АР в нашем исследовании были следующие:

Отсутствие подвижных ресничек более чем в 50% полей зрения

Большое количество слущенного эпителия

Большое количество частично или полностью «оголенного» эпителия без ресничек («лысеющий» эпителий)

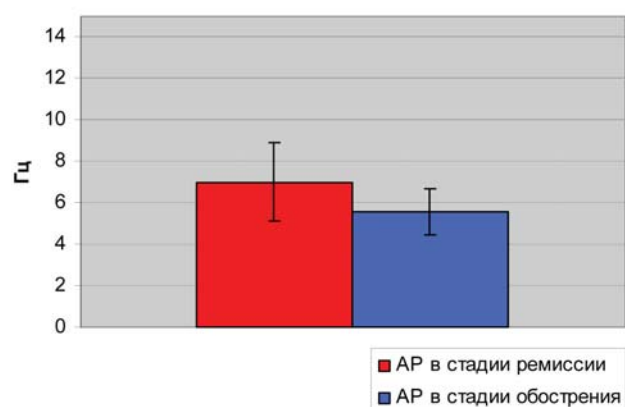


Рис. 3. Средняя ЧБР при АР в стадии ремиссии и обострения

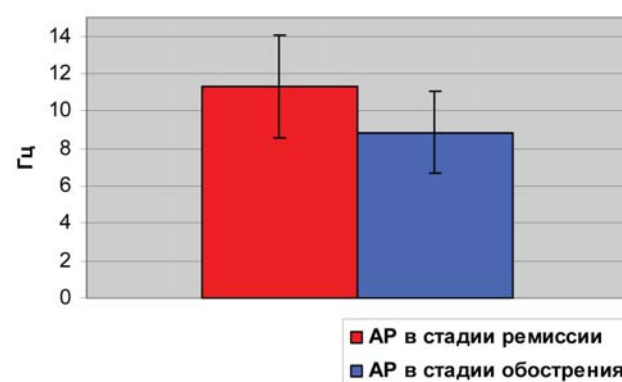


Рис. 4. Максимальная ЧБР при АР в стадии ремиссии и обострения

Часто встречаются конгломераты клеток в виде глобулы с оголенным эпителием (слущенный эпителий, свернувшийся в виде клубка)

Относительно синхронное движение ресничек в пласте клеток сохранено лишь в отдельных участках, их не более 10%

В большинстве полей зрения движение ресничек лишь местами (отдельные подвижные клетки или группы клеток)

Часто патологический характер движения ресничек (маятникообразный, спастический или пульсирующий)

Асинхронное движение ресничек как на соседних клетках, так и ресничек одной клетки

Амплитуда движения ресничек снижена

Ритм движения сбивается

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу выраженных изменений структуры и функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Список литературы

1. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults // *Thorax* 2003; 58: 333–338.
2. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. Nasal ciliary beat frequency is age independent // *Laryngoscope*. 1998. Jul; 108(7):1042–7.
3. Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways // *Am Rev Respir Dis*. 1982. Jan; 125(1):100–5.
4. Yager J., Chen T.M., Dulfano M.J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium // *Chest* 1978; 73:627–633.
5. Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract // *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000; 54(3):309–16.
6. Liu Y.H., Tao Z.Z. Effect of intranasal glucocorticoid on the pathological change of nasal mucosa in rats with allergic rhinitis // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2009 Nov; 44(11): 935–40.
7. Maurizi M., Paludetti G., Todisco T. et al Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis // *Rhinology*. 1984. Dec; 22(4): 233–240.
8. Yang P.C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1990; 25(2): 95–96, 126.
9. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis // *Laryngoscope*. 2009. Aug; 119(8): 1458–1462.
10. Ошур Л.Ю. Мукоцилиарный клиренс и бронхиальная проходимость при стандартной базисной терапии у больных бронхиальной астмой. Дисс. ... канд. мед. н. Благовещенск. 2004.
[Oshur L.Yu. Mucociliary clearance and bronchial permeability at standard basic therapy in patients with bronchial asthma. PhD diss. Blagoveshensk. 2004.]
11. White S.R., Dorscheid D.R. Corticosteroid-Induced Apoptosis of Airway Epithelium // *Chest*. 2002; 122: 278–284.
12. Загорулько А.К., Аскара Т.А., Загорулько А.А. и др. Комплексная электронно-микроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте // *Украинский пульмонологический журнал*. 2002. № 2: 51–53.
[Zagorulko A.K., Askara T.A., Zagorulko A.A. et al. Integrated electron-microscopic evaluation of changes in the ultrastructure of the epithelium of the bronchial tubes in asthma in the experiment // *Ukrainsky pulmonologicheskyy zhurnal*. 2002. 2: 51–53.]

А.В. Витебская,
заведующая детским эндокринологическим
отделением Университетской детской клинической
больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.V. Vitebskaya,
head of Children's endocrinology department of the Uni-
versity Children's Hospital of the I.M. Sechenov
First MSU

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДАУНА

THE ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS OF DOWN'S SYNDROME

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 119435, г. Москва, Б. Пироговская ул., д. 19,
стр. 1–3

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 21.02.2014

Статья принята к печати: 14.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Address: 1–3/19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

The article received: 21.02.2014

The article approved for publication: 14.03.2014

Аннотация. В статье дается характеристика роли эндокринолога в лечении пациента с синдромом Дауна. Особое внимание уделяется вопросам диагностики и терапии, комплексному подходу к лечению сложных пациентов с учетом особенностей течения заболевания.

Annotation. The article considers the role of the endocrinologist in the treatment of patients with Down syndrome. Particular attention is paid to the diagnosis and therapy, an integrated approach to the treatment of complex patients taking into account features of the disease.

Ключевые слова. Эндокринология, детские болезни, синдром Дауна.

Keywords. Endocrinology, childhood diseases, Down syndrome.

Синдром Дауна (ДС) — наиболее часто встречающееся заболевание, в основе которого лежит хромосомная аномалия. До середины XX в. для обозначения этого состояния применялись термины «монголоидная идиотия» и «монголизм». Монголизм был описан Джоном Лэнгдоном Дауном в 1866 г. как один из вариантов этнической классификации пациентов с умственной отсталостью [1]. В начале XX в. многие ученые пришли к выводу, что это название неправильно характеризует заболевание, так как пациенты антропологически не являются монголами. Генетическая причина этого состояния — трисомия по 21-й хромосоме — была открыта в 1958 г. Жеромом Леженом [2, 3]. Более поздние исследования частичной трисомии 21-й хромосомы человека позволили выделить регион 21q22.1~21q22.3, в котором расположены гены, отвечающие за развитие отдельных симптомов данного заболевания [4–6]. И в 1965 г., принимая во внимание заявление представителя Народной Республики Монголия о неэтичности термина «монголизм» и учитывая вклад Дж.Л. Дануна в описание синдрома и разработку методов его терапии, Всемирная организация здравоохранения присвоила

заболеванию новое название «синдром Дауна» и ввела его в международную классификацию болезней [7].

Несмотря на активное внедрение в развитых странах пренатальной диагностики ДС, частота его в популяции не снижается. Это обусловлено несколькими социо-культурологическими факторами.

ДС выявляется в среднем у 10 из 10 000 живых новорожденных. Современная тенденция увеличения возраста рожениц, типичная для развитых стран, значительно повышает вероятность рождения ребенка с ДС. В странах, где запрещены аборты, таких как Ирландия и Объединенные Арабские Эмираты, больше новорожденных с ДС. В противоположность этому, во Франции, где отмечен высокий процент прерывания беременностей в связи с результатами пренатального скрининга на ДС, его распространенность ниже [8, 9].

Наряду с этим, большинство исследователей отмечает улучшение показателей выживаемости новорожденных с ДС. В частности, в Нидерландах неонатальная смертность при ДС снизилась с 7% в 1992 г. до 4% в 2003 [10]. К факторам, повышающим распространенность ДС в популяции в целом, сле-

дует также отнести увеличение продолжительности жизни пациентов с ДС. В США, например, средний возраст смерти при ДС с 1983 г. к 1997 г. вырос с 25 до 49 лет [11].

Учитывая полиорганный характер поражения при этом заболевании, все пациенты с ДС нуждаются в медицинской помощи целого ряда специалистов. В табл. приведена распространенность поражения различных органов и систем, типичных для ДС.

Таблица.

Распространенность медицинских проблем у детей с ДС

Медицинская проблема	Распростра- ненность
Врожденные пороки сердца	44–58
Нарушение зрения	38–80
Нарушение слуха	38–78
Синдром обструктивного апноэ во сне	57
Обструктивные заболевания дыхательных путей	30–36
Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта	4–10
Целиакия	5–7
Ожирение	30–35
Транзиторные миелопролиферативные заболевания	10
Нарушения функции щитовидной железы	28–40
Атлanto-аксиальная нестабильность	10–30
Аномалии мочевыделительной системы	3,2
Кожные заболевания	1,9–39,2
Поведенческие нарушения	18–38

Из таблицы видно, что пациенты с ДС чаще всего направляются к эндокринологу в связи с заболеваниями щитовидной железы и ожирением. Кроме этого, они могут обращаться по поводу задержки роста.

РОСТ И ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Показатели роста детей с ДС не всегда соответствуют популяционным, в связи с чем рекомендуется оценивать их данные по специально разработанным для этого заболевания ростовым таблицам. Незначительное отставание в росте отмечается при ДС с первых лет жизни, в дальнейшем оно становится более выраженным, и конечный рост в среднем оказывается на 10 см ниже, чем у сверстников без хромосомных аномалий [12, 13]. Причины низкорослости окончательно не установлены. Известны исследования, изучавшие целесообразность терапии препаратами генноинженерного гормона роста (гГР). Во время лечения отмечалось увеличение скорости роста по сравнению с пациентами, не получавшими гГР. После прекращения лечения скорость роста падала. Интересно также отметить,

что изменений в психо-моторном развитии пациентов на фоне терапии гГР отмечено не было [14]. В настоящее время терапия гГР официально не рекомендована пациентам с ДС, если у них не доказан дефицит ГР. Для разработки подобных рекомендаций требуются дальнейшие серьезные исследования [15].

Сроки наступления полового созревания, порядок появления вторичных половых признаков и уровень половых гормонов у девочек и мальчиков с ДС соответствуют нормальным показателям [16].

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нарушения функции щитовидной железы выявляются у детей с ДС по данным различных авторов в 28–40% случаев, а с возрастом отмечается рост этого показателя до 54% [17, 18, 19]. Согласно российским исследованиям, нарушение тиреоидной функции типично для 50% детей с ДС, причем лишь 3,2% пациентов имеет тиреотоксикоз (гипертиреоз), а 46,8% страдают от клинического и субклинического гипотиреоза [20]. Отечественные данные согласуются с зарубежными, согласно которым врожденный гипотиреоз выявляется в 1,8–3,6% случаев, гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита – в 0,3–1,4% случаев, субклинический гипотиреоз – в 25,3–32,9%, а тиреотоксикоз (гипертиреоз) – в 0–2% случаев [18].

Субклинический гипотиреоз – наиболее неоднозначный вопрос в терапии пациентов с ДС. В некоторых работах высказывается мнение, что гипертиреотропинемия (изолированное повышение тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне тироксина (Т4)) является одной из типичных характеристик ДС. В частности в одной из недавних работ при обследовании 428 пациентов в возрасте 0,5 – 64 лет, не получавших терапию тиреоидными гормонами, были выявлены более высокие значения ТТГ и свободного Т4 по сравнению со здоровыми людьми в группе контроля. В связи с этим рекомендуется не назначать заместительную терапию тиреоидными препаратами при нормальном уровне свободного Т4, пока ТТГ не превысит 95-ю центиль для данного возраста [21].

Еще одна причина направления к эндокринологу пациентов с ДС – наличие антитиреоидных антител. Известно, что при их появлении вероятность развития нарушения функции щитовидной железы, как гипо-, так и гипертиреоза, составляет 30% [18]. Наиболее точным предиктором развития тиреоидных нарушений является одновременное выявление антител с повышенным уровнем ТТГ, что требует более частого лабораторного мониторинга. И наоборот, если и ТТГ и антитела имеют низкие уровни в первом десятилетии жизни, то вероят-

ность нарушения функции щитовидной железы во второй десятилетии минимальна [18].

По данным российских авторов примерно в половине случаев нарушения функции щитовидной железы выявляются на первом году жизни (10,8% – до 3 месяцев, 37,6% – от 3-х месяцев до года), еще 36,6% выявляется в возрасте до 3-х лет [20]. Гипотиреоз можно заподозрить по типичным клиническим симптомам: в два раза чаще отмечается затяжное течение желтухи (17% vs 8%) и запоры (54% vs 27%) и в три раза чаще – мышечная гипотония (33% vs 10%) [20].

ИЗБЫТОК МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ

Дети с ДС склонны к избытку массы тела и ожирению, причем риск ожирения выше при более низком интеллекте. При легкой умственной отсталости ожирение выявляется у 17,5% пациентов с ДС, а при умеренной – в 50% [22]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ДС, следует обращать особое внимание на сниженное насыщение пациентов и связанное с этим избыточное потребление пищи [16]. Кроме этого для пациентов с ДС типичен низкий уровень физической активности, что также повышает риск ожирения [23].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Пациенты с ДС имеют также повышенный риск развития сахарного диабета, который выявляется в 1% случаев [9, 16, 24]. Сахарный диабет при ДС носит аутоиммунный характер, однако отличается от сахарного диабета 1 типа, так как при HLA-типировании выявляются другие предрасполагающие генотипы [24]. Терапевтические подходы к диабету при ДС не отличаются от таковых при сахарном диабете 1 типа.

РОЛЬ ЭНДОКРИНОЛОГА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ДС

Несмотря на задержку роста, высокий риск развития гипотиреоза, ожирения и сахарного диабета у пациентов с ДС, согласно различным клиническим рекомендациям, эндокринолог не включен в перечень специалистов, ежегодно наблюдающих таких пациентов [9, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Принимая во внимание высокий риск нарушений функции щитовидной железы, что может замедлять психо-моторное развитие пациентов с ДС, российские рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с ДС [25, 26, 27], наряду с зарубежными [9, 28, 29, 30, 31], рекомендуют проводить исследование тиреоидных гормонов на первом месяце жизни и далее ежегодно. Предполагается, что при отклонении показателей от нормы пациент

должен быть направлен на консультацию к эндокринологу для решения вопроса о необходимости назначения терапии или дальнейшего обследования и наблюдения. Учитывая задержку психо-моторного развития, типичную для ДС, многие врачи склонны к более раннему назначению заместительной терапии тироксином. Однако это не всегда оправданно, так как преимущества от лечения субклинического гипотиреоза при ДС остаются недоказанными.

К сожалению, какие-либо рекомендации по терапии других эндокринных заболеваний при ДС отсутствуют. Лечение задержки роста обычно не проводится ввиду отсутствия данных о преимуществах такой терапии с точки зрения психо-моторного развития.

Снижение интеллекта, типичное для ДС, должно оказывать существенное влияние на методы лечения. При лечении ожирения необходимо, чтобы диета контролировалась окружающими. Учитывая мышечную гипотонию, необходимо стимулировать физическую активность пациентов.

В последние годы в мировой научной литературе все чаще говорится, что для лечения пациентов с синдромальной патологией необходимо создавать мультидисциплинарные команды, включающих врачей различных специальностей. Цель такого взаимодействия – комплексный подход к лечению сложных пациентов с учетом особенностей течения заболевания. Это актуально и при ДС. И хотя эндокринолог не является основным специалистом в данном случае, компенсация эндокринной патологии может повышать качество жизни пациентов и способствовать улучшению течения других сопутствующих заболеваний.

Список литературы

1. Down J.L. Observations on an Ethnic Classification of Idiots // London Hospital Reports. 1866;3:259–62.
Lejeune J., Gautier M., Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children // C R Hebd Seances Acad Sci. 1959;248:1721–2.
2. Булгакова А.И., Грозная Н.С. Жером Лежен: благая весть о жизни // Синдром Дауна. XXI век. 2009; 2(3): 3–4.
[Bulgakova A.I., Groznaya N.S. Jerome Lejeune: gospel about life // Sindrom Dauna. XXI vek. 2009; 2(3): 3–4.]
3. McCormick M.K., Schinzel A., Petersen M.B. et al. Molecular genetic approach to the characterization of the «Down syndrome region» of chromosome 21 // Genomics. 1989;5:325–31.
4. Korenberg J.R., Kawashima H., Pulst S.M. et al. Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype // Am J Hum Genet. 1990;47:236–246.
5. Delabar J.M., Theophile D., Rahmani Z. et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21 // Eur J Hum Genet. 1993;1:114–24.

6. Ригина Н.Ф. Кто Вы, доктор Даун? // Синдром Дауна. XXI век. 2010; 1(4): 3-8.
[Rigina N.F. Who are you, Doctor Down? // Sindrom Dauna. XXI vek. 2010; 1(4): 3-8.]
7. Irving C., Basu A., Richmond S. et al. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome // *Eur J Hum Genet.* 2008 Nov;16(11):1336-40. doi: 10.1038/ejhg.2008.122. Epub 2008 Jul 2.
8. Weijerman M.E., Winter J.P. The care of children with Down syndrome // *Eur J Pediatr.* 2010 Dec;169(12):1445-52. doi: 10.1007/s00431-010-1253-0. Epub 2010 Jul 15.
9. Weijerman M.E., van Furth A.M., Vonk Noordegraaf A. et al. Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: a national study // *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):15-9. Epub 2007 Nov 19.
10. Yang Q., Rasmussen S.A., Friedma J.M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study // *Lancet.* 2002 Mar 23;359(9311):1019-25.
11. Cremers M.J., van der Twee I., Boersma B. et al. Growth curves of Dutch children with Down syndrome // *J Intellect Disabil Res.* 1996 Oct;40 (Pt 5):412-20.
12. Cronk C., Crocker A.C., Pueschel S.M. et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age // *Pediatrics.* 1988 Jan;81(1):102-10.
13. Annerén G., Tuvemo T., Carlsson-Skwirut C. et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development // *Arch Dis Child.* 1999 Apr;80(4):334-8.
14. Annerén G., Tuvemo T., Gustafsson J. Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader-Willi syndromes // *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S87-91.
15. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome // *Lancet.* 2003 Apr 12;361(9365):1281-9.
16. Kishnani P.S., Crissman B.G. Special issue: current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 Aug 15;142C(3):127-30.
17. Gibson P.A., Newton R.W., Selby K. et al. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades // *Arch Dis Child.* 2005 Jun;90(6):574-8.
18. Unachak K., Tanpaiboon P., Yupada Pongprot Y. et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome // *J Med Assoc Thai* 91:56-61.
19. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Румянцева В.А. Патология щитовидной железы у детей с синдромом Дауна // Синдром Дауна. XXI век. 2010; 1(4): 9-12.
[Chubarova A.I., Semenova N.A., Rumyantseva V.A. Thyroid disease in children with Down syndrome // Sindrom Dauna. XXI vek. 2010; 1(4): 9-12.]
20. Meyerovitch J., Antebi F., Greenberg-Dotan S., Bar-Tal O., Hochberg Z. Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months to 64 years: a comparative analysis // *Arch Dis Child.* 2012 Jul;97(7):595-8.
21. Jankowicz-Szymanska A., Mikołajczyk E., Wojtanowski W. The effect of the degree of disability on nutritional status and flat feet in adolescents with Down syndrome // *Res Dev Disabil.* 2013 Nov;34(11):3686-90. doi: 10.1016/j.ridd.2013.08.016. Epub 2013 Sep 5.
22. Izquierdo-Gomez R., Martínez-Gómez D., Tejero-Gonzalez C.M. et al. Are poor physical fitness and obesity two features of the adolescent with Down syndrome? // *Nutr Hosp.* 2013 Jul-Aug;28(4):1348-51. doi: 10.3305/nh.2013.28.4.6566.
23. Aitken R.J., Mehers K.L., Williams A.J. et al. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome // *Diabetes Care.* 2013 May; 36(5):1181-5. doi: 10.2337/dc12-1712. Epub 2012 Dec 28.
24. Семенова Н.А. Позаботимся о здоровье! // Вестник Даунсайд Ап. Сделай шаг. 2001; 2(43).
[Semenova N.A. Let's take care of health! // Vestnik Daunside Up. Sdelaj shag. 2001; 2(43).]
25. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское сопровождение взрослых с синдромом Дауна // Синдром Дауна. XXI век. 2011; 1(6): 11-5.
[Chubarova A.I., Semenova N.A., Katyukhina A.V. Medical follow-up of adults with Down syndrome // Sindrom Dauna. XXI vek. 2011; 1(6): 11-5.]
26. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское наблюдение за ребенком с синдромом Дауна. Опыт зарубежных стран // Синдром Дауна. XXI век. 2010; 2(5): 11-3.
[Chubarova A.I., Semenova N.A., Katyukhina A.V. Medical supervision for a child with Down syndrome. Experience of foreign countries // Sindrom Dauna. XXI vek. 2010; 2(5): 11-3.]
27. Wexler I.D., Abu-Libdeh A., Kastiel Y. et al. Optimizing health care for individuals with Down syndrome in Israel // *The Israel Medical Association Journal.* 2009. Nov; 11(11):655-9.
28. Bull M.J., Saal H.M., Braddock S.R. et al.; Committee on Genetics from the American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome // *Pediatrics.* 2011 Aug;128(2):393-406. doi: 10.1542/peds.2011-1605. Epub 2011 Jul 25.
29. Van Cleve S.N., Cohen W.I. Clinical Practice Guidelines with Down Syndrome from birth to 12 years // *J Pediatr Health Care.* 2006 Jan-Feb;20(1):47-54.
30. Smith D.S. Health Care Management of Adults with Down Syndrome // *Am Fam Physician.* 2001 Sep 15;64(6):1031-8.

Н.А. Геппе,*д.м.н., заслуженный врач РФ, директор НОКЦ «Здоровый ребенок», профессор, заведующая кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***А.Б. Малахов,***д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***И.К. Волков,***д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***И.А. Дронов,***к.м.н., доцент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***N.A. Geppe,***MD, honoured doctor of Russia, director of the Research and educational clinical centre «Healthy Child», prof., head of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU***A.B. Malakhov,***MD, prof. of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU***I.K. Volkov,***MD, prof. of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU***I.A. Dronov,***PhD, associate prof. of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU*

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

DISCUSSION QUESTIONS ABOUT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Наталья Анатольевна Геппе, директор НОКЦ «Здоровый ребенок», профессор, заведующая кафедрой детских болезней

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

Статья поступила в редакцию: 27.02.2014

Статья принята к печати: 11.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Nataliya Anatolievna Geppe, director of the Research and educational clinical centre «Healthy Child», prof., head of the chair of childhood diseases

Address: 19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

The article received: 27.02.2014

The article approved for publication: 11.03.2014

Аннотация. В статье рассматриваются методы диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей, обсуждаются практические вопросы этиологии и симптоматики заболевания.

Annotation. This article discusses methods of diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children, focuses on the practical issues of etiology and symptoms of the disease.

Ключевые слова. Детские болезни, внебольничная пневмония, диагностика и лечение.

Keywords. Childhood diseases, community-acquired pneumonia, diagnosis and treatment.

Внебольничная пневмония (ВП) — острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной этиологии, развившееся во внебольничных условиях или в первые 48–72 ч после госпитализации, сопровождаемое симптомами поражения нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, одышка и физикальные изменения), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [1]. Незрелость иммунной системы и анатомо-физиологические особенности органов дыхания обуславливают высокую частоту пневмонии у детей, прежде всего в первые годы жизни.

Ранняя диагностика и своевременно начатое правильное лечение определяют течение и прогноз заболевания. Однако, в реальной практике диагноз пневмонии при обращении к педиатру своевременно устанавливается менее чем у 30% пациентов [2–3]. Этиология ВП в амбулаторных верифицируется только в 10% случаев, что связано со сложностью получения мокроты у детей, недостаточной доступностью бактериологических исследований [1].

В 2010 г. была подготовлена научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» при участии 65 экспертов из России и

стран СНГ. За прошедшие 4 года с момента первого издания программы появились новые клинические и эпидемиологические исследования, касающихся ВП у детей. С 2012 года отмечается рост заболеваемости пневмонией в разных возрастных группах. В этой связи целесообразна активная дискуссия по актуальным проблемам, связанным с ВП. Особый интерес представляет вопросы АБТ и вакцинопрофилактики ВП у детей.

Этиология ВП имеет принципиальные возрастные особенности. Согласно существующим исследованиям в возрасте от 1 до 3 месяцев частыми возбудителями ВП являются различные вирусы, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*. У детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет основным возбудителем заболевания является *Streptococcus pneumoniae*, определенное место в этиологической структуре занимают также *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. В возрасте старше 5 лет увеличивается роль атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*), при этом также сохраняется большое значение *S. pneumoniae* [1].

В нашей стране основными препаратами для АБТ при ВП у детей остаются пенициллины, цефалоспорины и макролиды. В современном руководстве по лечению ВП у детей американского общества по инфекционным заболеваниям в качестве одного из антибактериальных препаратов назван также левофлоксацин [4]. В России все зарегистрированные в настоящее время фторхинолоны противопоказаны до 18 лет (кроме ципрофлоксацина, который разрешен для применения в детском возрасте по отдельным показаниям), и, кроме того, не зарегистрированы формы левофлоксацина для детей. В отдельных случаях рекомендуются препараты других групп — карбапенемы, линкозамиды, оксазолидиноны, гликопептиды (табл. 2) [1].

Основным антибактериальным препаратом для лечения детей от 3 месяцев до 5 лет является амоксициллин, который сохраняет высокую активность в отношении основного возбудителя ВП в этом возрасте — пневмококка [1]. Вышедшие в 2011 г. руководства по лечению ВП у детей американского общества по инфекционным заболеваниям и британского торакального общества также рассматривают амоксициллин в качестве препарата выбора [4]. Высокая эффективность амоксициллина при ВП у детей, в том числе при тяжелой, была показана в нескольких систематических обзорах, опубликованных в 2013–2014 гг. [5–6]. По данным ряда включенных в эти обзоры исследований амоксициллин не уступает по эффективности парентеральным антибиотикам. Амоксициллин в форме диспергируемой таблетки (Солютаб) по сравнению с амоксициллином в виде капсул и таблеток имеет лучшую биодоступность — более 95% против 70–90%, что дает ряд значимых преимуществ по сравнению с другими формами амоксициллина, особенно в педиатрической практике.

В научно-практической программе ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения ВП у детей в ряде определенных случаев — у детей возрасте 1–3 мес., при наличии фоновых заболеваний или если ребенок получал антибиотики в последние 3 месяца.

Определенной проблемой является выбор дозы амоксициллина (в том числе в составе ингибиторозащищенных пенициллинов) для лечения ВП. В научно-практической программе в качестве обычной дозы амоксициллина для лечения ВП у детей было указано 45 мг/кг в сутки. Рост уровня резистентности пневмококка к пенициллину отмечается повсеместно в течение последних десятилетий. Резистентность пневмококков к β-лактамам обусловлена модификацией пенициллинсвязыва-

Таблица 1.

Выбор антибиотика для лечения ВП у детей в зависимости от возбудителя

Возбудитель	Препараты выбора		Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, Макролиды	Ампициллин (парентерально), Амоксициллин/клавуланат, ЦС II–IV поколения, Карбапенемы, Линкозамиды
<i>H. influenzae</i>		Амоксициллин/клавуланат, Азитромицин, Кларитромицин, Цефуроксим	Ампициллин (парентерально), Амоксициллин/клавуланат, ЦС II–IV поколения, Карбапенемы
<i>M. pneumoniae</i>	Макролиды		-
<i>S. pneumoniae</i>			
<i>C. trachomatis</i>			
<i>E. coli</i>	Амоксициллин/клавуланат		ЦС II–IV поколения, Карбапенемы
<i>S. aureus</i>			Линезолид, Ванкомицин

вающего белка, и что преодоление данного механизма резистентности достигается путем повышения дозы амоксициллина до 80-90 мг/кг в сутки. В связи этим было рекомендовано использовать данные дозы амоксициллина для лечения ВП у детей в регионах с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину, а также у пациентов с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом пневмококка — возраст до 2 лет, посещение дошкольных образовательных учреждений и нахождение в детских учреждениях с круглосуточным пребыванием, использование АБТ в последние 3 месяца.

По данным российского мультицентрового исследования, проведенного в 2006-2009 гг., доля штаммов пневмококка с высокой резистентностью к пенициллину составила 2,1%, с промежуточной резистентностью — 9,1% [7]. При этом уровень резистентности пневмококка к амоксициллину составлял всего 0,4%. Эти данные позволяли отказаться от широкого применения высоких доз амоксициллина. В тоже время, опубликованное недавно исследование, анализировавшее резистентность пневмококка в США в период с 1998 по 2011 годы, показало существенный рост резистентности возбудителя к амоксициллину — до 18,9% [8].

Определенную проблему представляет выбор режима применения амоксициллина и ингибиторозащищенных аминопенициллинов. Согласно инструкции эти препараты допустимо использовать как 3, так и 2 раза в сутки. Все β -лактамы антибиотки являются препаратами с эффектом, зависым от времени превышения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для возбудителя [9]. При этом для достижения надежного эффекта концентрация β -лактама должна превышать МПК не менее 40% от времени между приемами препарата (Т), а максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ более 50% [10]. Данные ряда исследований показали, что значение $T > \text{МПК}$ для пневмококка существенно выше в том случае, если одинаковая суточная доза амоксициллина или амоксициллина/клавуланата разделена на 3 приема, а не на 2 [11-12]. Поэтому, для лечения тяжелой ВП у детей рекомендуется разделять суточную дозу амоксициллина или амоксициллина/клавуланата (при пероральном использовании) на 3 приема.

Высокую актуальность в АБТ при ВП у детей сохраняют макролидные антибиотики, что было отмечено в заключении заседания экспертного совета, прошедшего в феврале 2014 года под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Препараты данной группы обладают активностью как в отношении пневмококка, так и в отношении атипичных возбудителей ВП. Уровень

резистентных штаммов *S.pneumoniae* к макролидным антибиотикам в Российской Федерации составляет менее 8% [7]. Макролиды — единственная группа антибиотиков, которая используется у детей для лечения ВП, вызванной микоплазмами и хламидиями. При ВП пневмококковой этиологии эти препараты рекомендуются использовать у пациентов с аллергией на пенициллины. Отдельно следует отметить азитромицин и кларитромицин, которые обладают активностью в отношении гемофильной палочки. В ряде случаев (тяжелая ВП, недостаточная эффективность стартовой терапии амоксициллином, ВП смешанной этиологии) целесообразно использование комбинации β -лактамных антибиотиков (цефалоспоринов и пенициллинов) в комбинации с макролидами [1].

Продолжительность АБТ зависит от наличия сопутствующей патологии, тяжести заболевания и в большинстве случаев составляет от 7 до 14 дней [1]. Эффективность 3-дневного курса АБТ у детей с нетяжелой пневмонией в возрасте от 2 месяцев до 5 лет была показана в Кохрановском систематическом обзоре 2008 года [13]. Обзор включал 3 крупных рандомизированных исследования (почти 6 тысяч пациентов), проведенных в развивающихся странах. Диагноз «пневмония» в этих исследованиях выставлялся на основании клинических данных — лихорадка, кашель, тахипное. Анализ результатов рентгенографии грудной клетки в одном из включенных в данный обзор исследований (почти 2 тысячи детей), показал, что только у 14% пациентов были выявлены рентгенологические изменения, характерные для пневмонии [14]. Недавнее доказательное исследование, включавшее детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с рентгенологически подтвержденной нетяжелой ВП, показало низкую эффективность 3-дневного курса АБТ (60%). В тоже время 5-дневный и 10-дневный курсы демонстрировали одинаково высокую эффективность (100%) [15]. В целом, анализ имеющихся в настоящее время научных данных показывает, что длительность АБТ при подтвержденной ВП у детей должна составлять не менее 5 дней.

Также необходимо отметить, что в настоящее время имеются возможности для обоснованного сокращения длительности курсов АБТ у детей, госпитализированных по поводу ВП. В 2011 и 2013 гг. были опубликованы два клинических исследования, в которых вопрос о назначении и длительности применения АБТ при ВП у детей решался с учетом уровня прокальцитонина (ПКТ) крови [16-17]. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы на две группы: в основной группе АБТ проводилась при уровне ПКТ более 0,25 нг/мл, в контрольной — по клиническим показаниям. Основные результаты этих исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2.

**Результаты исследований по проведению АБТ при ВП
у детей под контролем уровня ПКТ крови**

Исследование	Esposito S., et al. (2011) [16]	Baer G., et al. (2013) [17]
Число пациентов с ВП	310	215
Возраст пациентов	1 месяц— 14 лет	1 месяц— 18 лет
Частота назначения АБТ в основной и кон- трольной группе (%)	85,8 vs 100 ($p < 0,05$)	71 vs 79
Длительность АБИ в ос- новной и контрольной группе (дни)	5,37 vs 10,96 ($p < 0,05$)	5,7 vs 9,1 ($p < 0,001$).

Как видно из результатов указанных исследований, назначение АБТ под контролем уровня ПКТ позволяет значительно сократить частоту назначения антибиотиков и длительность их применения.

В целом, проведенные в последние годы исследования показали, возможность сокращения в 1,5–2 раза длительности курса АБТ при ВП у детей в случае контроля уровня ПКТ крови, что дает очевидные экономические преимущества за счет сокращения потребления антибиотиков, сокращения сроков госпитализации, уменьшения расходов на лечение нежелательных лекарственных явлений, сдерживания роста резистентности бактериальных возбудителей. Однако, определение уровня ПКТ в настоящее время включено только в стандарт оказания медицинской помощи больным с тяжелой пневмонией [18]. Целесообразно определение уровня ПКТ крови всем госпитализированным детям с ВП с использованием приборов для определения ПКТ с функциональной чувствительностью не более 0,1 нг/мл.

В 2014 г. в российский национальный календарь включена прививка против пневмококковой инфекции [19]. Данное нововведение предполагает вакцинацию детей первых лет жизни, для которых пневмококк представляет наибольшую опасность. С этой целью могут быть использованы вакцины, конъюгированные с белком, эффективные у детей с двух месяцев жизни. По данным кохрановского систематического обзора, включавшего 11 сравнительных исследований в разных странах (более 113 000 детей), вакцинация ПКВ7 значительно снижает бремя пневмококковой инфекции у детей, в том числе достоверно уменьшает частоту рентгенологически подтвержденной пневмонии [20].

Однако, на фоне значительного снижения общего числа случаев заболевания после массового внедрения ПКВ7, был отмечено увеличение количества случаев инфекции, в том числе тяжелой, вызванной серотипами пневмококка, которые не входят в состав ПКВ7 — 19А, 1, 3, 6А, 7F и некоторых дру-

гих [21]. С целью решения данной проблемы был расширен антигенный состав конъюгированных вакцин — созданы 10-валентная (ПКВ10) и 13-валентная (ПКВ13) вакцины. Указанные вакцины показали высокую иммуногенность, что дает основания предполагать их эффективное влияние на дальнейшее снижение частоты пневмококковых инфекций, но для окончательной оценки потребуются долгосрочные клинические исследования [22].

Внедрение конъюгированных пневмококковых вакцин не исключает применение ППСВ23, которая уже более 30 лет успешно используется в клинической практике у детей из группы риска. В частности, Американский консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует после курса плановой иммунизации ПКВ13 использование ППСВ23 у детей в возрасте 2–18 лет с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают риск пневмококковой инфекцией или ее осложнений (интервал между последней дозой конъюгированной вакцины и ППСВ23 должен составлять не менее 8 недель) [23].

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М.: «Оригинал-макет», 2010. 64 с.
[Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment, prevention. Scientific and practical program. М.: «Original-maket». 2010. 64 p.]
2. Морозова О.И., Морозова Н.В., Островская О.В., Козлов В.К. Применение молекулярно-генетического метода диагностики при бронхолегочных заболеваниях у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 2. С. 48–50.
[Morozova O.I., Morozova N.V., Ostrovskaya O.V., Kozlov V.K. Application of molecular genetic diagnostic method in bronchopulmonary diseases in children // Dalnevostochnyj medicinskiy zhurnal. 2010; 2: 48–50.]
3. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Самсыгиной Г.А. М.: Пульс, 2013. 260 с.
[Respiratory tract infections in infants / Ed. by Samsygina G.A. М.: Puls. 2013. 260 p.]
4. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2011 Vol. 53, N 7 p. 25–76.
5. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children//Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Vol. 6 CD004874.
6. Lassi Z.S., Das J.K., Haider S.W., et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age//Arch. Dis. Child. 2014 Epub. ahead.of print

7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2010. Т. 12. № 4: 329–341.
[Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia for the period of 1999–2009 years // *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Khimioter.* 2010. Vol. 12; 4: 329–341.]
8. Jones R.N., Sader H.S., Mendes R.E., Flamm R.K. Update on antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2011) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013 Vol. 75, N 1 p. 107–109.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
[Practical guidance on anti-infective chemotherapy / Ed. By Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Smolensk: MAKMAX, 2007. 464 p.]
10. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996 Vol. 25, N 4 p. 213–217.
11. Jacobs M.R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2004 Vol. 10, Suppl. 2 p. 18–27.
12. Fonseca W., Hoppu K., Rey L.C., et al. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 Vol. 47, N 3 p. 997–1001
13. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Vol. 16, N 2 CD005976
14. Hazir T., Nisar Y.B., Qazi S.A., et al. Chest radiography in children aged 2–59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan // *BMJ* 2006 Vol. 333 p. 629.
15. Greenberg D., Givon-Lavi N., Sadaka Y., et al. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014 Vol. 33, N 2 p. 136–142.
16. Esposito S., Tagliabue C., Picciolli I., et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105, N 12 p. 1939–1945.
17. Baer G., Baumann P., Buettcher M., et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial // *PLoS One* 2013 Vol. 8, N 8 e68419.
18. Стандарт специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 741н).
[Standard of specialized medical care for pneumonia in severe complications (Order of MH RF from November 9, 2012 N 741n).]
19. Федеральный закон от 21.12.2013 N 368-ФЗ «О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
[Federal Law of 21.12.2013 N 368-FZ «On Amendments to Article 9 of the Federal Law «On immunoprophylaxis of infectious diseases».]
20. Lucero M.G., Dulalia V.E., Nillos L.T. et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Vol. 7, N 4 CD004977.
21. Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I., et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective // *BMC Infect. Dis.* 2012 Vol. 12 207.
22. Musher D.M. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2013 Vol. 27, N 1 p. 229–241.
23. Nuorti J.P., Whitney C.G.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm. Rep.* 2010 Vol. 59 p. 1–18.

Г.А. Лыскина,
д.м.н., профессор кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

О.Г. Ширинская,
к.м.н., старший научный сотрудник НИО педиатрии
НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

G.A. Lyskina,
MD, prof. of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

O.G. Shirinskaya,
PhD, senior researcher of the Department of researches
in pediatrics of the Research Centre of the I.M. Sechenov
First MSU

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ СЛИЗИСТО-КОЖНОГО ЛИМФОНОДУЛЯРНОГО СИНДРОМА (СИНДРОМА КАВАСАКИ)

A MODERN VIEW ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE MUCOCUTANEOUS LYMPHONODULAR SYNDROME (KAWASAKI SYNDROME)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Афанасьевна Лыскина, профессор кафедры
детских болезней

Адрес: 119001, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: liskina@mma.ru

Статья поступила в редакцию: 14.03.2014

Статья принята к печати: 17.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Galina Afanasievna Lyskina, prof. of the chair of childhood
diseases

Address: 19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: liskina@mma.ru

The article received: 14.03.2014

The article approved for publication: 17.03.2014

Аннотация. В данной статье рассматривается проблема диагностики и лечения синдром Кавасаки у детей. Приведены данные современных исследований, сделаны выводы о тактике и стратегии лечения заболевания.

Annotation. The article under review considers the problem of diagnostics and treatment of Kawasaki syndrome in children. The data of modern research, conclusions about the tactics and strategy of treating a disease are given and discussed.

Ключевые слова. Детские болезни, синдром Кавасаки, клиническая диагностика.

Keywords. Childhood diseases, Kawasaki syndrome, clinical diagnostics.

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (Кавасаки) — остро протекающее системное заболевание характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. Несмотря на то, что клиническая картина и течение болезни напоминает инфекционный процесс, ее на основании морфологических изменений относят к васкулитам.

В литературе и в практической медицине заболевание называют по имени автора, впервые его описавшего в 1967 г., — «синдром Кавасаки» или «болезнь Кавасаки» [1]. В настоящее время синдром Кавасаки (СК) признан ведущей причиной приоб-

ретенных заболеваний сердца у детей — прежде всего патологии коронарных артерий, которая в ряде случаев может сохраняться у пациента всю жизнь, приводя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [2, 6, 11]. Возрастает число взрослых с поражением коронарных артерий в результате СК перенесенной в детском возрасте, которых госпитализируют по поводу острого инфаркта миокарда для аортокоронарного шунтирования или интервенционных процедур.

Расширение или аневризмы коронарных артерий (КА) развиваются у 25% детей, не получавших адекватной терапии. Применение иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) в первые 7–10 дней болезни снижает риск повреждения КА в 5 и более раз. Поэтому необходимо установить диагноз и назначить лечение не позже 10-го дня болезни для

снижения риска поражения коронарных артерий. Важным является многолетнее наблюдение и лечение реконвалесцентов СК с аневризмой коронарных артерий для профилактики и лечения ишемических поражений сердца.

В то же время в России до сих пор заболевание недостаточно известно широкому кругу врачей и нередко проходит под «маской» других более распространенных заболеваний. Судя по нашим наблюдениям, заболеваемость СК гораздо выше, чем частота реально диагностируемых случаев. Лечение чаще начинают позже 10-го дня болезни и используют дозы ниже рекомендуемых. В связи с этим мы публикуем данные опыта наблюдения 180 детей с синдромом Кавасаки в университетской детской клинической больнице ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» и данные литературы касающиеся диагностики и лечения пациентов с СК.

Синдром Кавасаки (СК) встречается чаще у детей от первых месяцев жизни до 5-летнего возраста (среди наблюдаемых нами пациентов — 91%) и признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей — прежде всего, патологии КА. До настоящего времени причина болезни не установлена, но предполагают, что существует неидентифицированный микробный или вирусный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям. Признано, что в патогенезе большую роль может играть иммунная активация [4], что подтверждают, в частности, выявлением отложений иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для СК характерно циклическое течение с чередованием трех стадий: острая лихорадочная стадия протяженностью 1-2 нед (иногда до 4-5 нед), подострая стадия — 3-5 недель и выздоровление — через 6-10 недель с момента начала болезни [3,6]. Болезнь называется слизисто-кожный лимфонулярный синдром по основным клиническим проявлениям острой и подострой стадий болезни.

Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до высоких цифр (38-40°C). Характерна возбудимость больного, выраженная в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях у детей. Больные страдают от высокой температуры, нередко им причиняет мучение боль в мелких суставах, животе. Продолжительность лихорадки может достигать 7 — 14 (иногда до 36) дней. На фоне выраженной лихорадки появляются симптомы поражения слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, которые и учитывают как основ-

ные диагностические критерии при установлении диагноза:

Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы.

Изменения губ и ротовой полости (сухость, эритема, трещины губ; «малиновый язык»;

диффузная эритема слизистой полости рта или глотки).

Изменения периферических отделов конечностей (эритема ладоней и подошв; плотный отек кистей и стоп; шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2 — 3 нед. заболевания).

4. *Сыпь* — появляется в первые несколько дней болезни; часто диффузная и полиморфная и угасает через неделю.

5. *Увеличение лимфатического узла* >1.5 см без нагноения, чаще всего обнаруживается одиночный, болезненный подчелюстной лимфоузел.

Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, могут встречаться и другие клинические проявления, которые не противоречат диагнозу «синдром Кавасаки». К ним относятся: боль в суставах (по данным разных авторов у 15—50% больных), гастро-интестинальные симптомы в 40-60% случаев, нередко встречаются признаки поражения печени, мочевыделительной системы, реже развиваются признаки поражения ЦНС [2,5]. Считают, что эти неспецифические симптомы могут быть как проявлением системного васкулита, так и следствием действия инфекционного триггера СК или сопутствующей инфекции [6, 7].

Лабораторные изменения. В острой стадии заболевания отмечают нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, может быть кратковременное повышение уровня трансаминаз, билирубина. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение СОЭ и СРБ очень характерны для СК и обычно возвращаются к норме к 4 — 8 нед. от начала заболевания. Характерная черта болезни — тромбоцитоз, который обычно появляется на 2-ой нед., достигает пика на 3-ей нед., постепенно возвращается к норме на 6 — 10 нед. Изменения анализов мочи регистрируются у трети больных в виде небольшой протеинурии, стерильной лейкоцитурии. В ликворе возможны признаки асептического менингита. К выздоровлению все клинические и лабораторные проявления синдрома Кавасаки проходят. Через 1-2 месяца могут появиться глубокие поперечные бороздки на ногтях [3,5].

Поражение сердечно-сосудистой системы. Наиболее серьезным и прогностически значимым проявлением синдрома Кавасаки является возможное поражение сердечно-сосудистой системы, которое встречается в среднем у 1/3 больных, может определять тяжесть течения заболевания в острой стадии и является ведущей причиной отсроченной заболеваемости и смертности. В острой стадии в патоло-

гический процесс могут быть вовлечены перикард, миокард, эндокард, клапанный аппарат и коронарные артерии. Наибольшее значение для прогноза имеет поражение коронарных артерий с образованием аневризм коронарных артерий (АКА).

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА КАВАСАКИ

Существует 2 варианта диагноза — полный и неполный синдром Кавасаки [9,11]. Среди наших больных полный СК наблюдался у 81,1%, неполный — у 18,9%.

Для установления диагноза требуется выявить ряд основных (классических) клинических симптомов, которые в 1990 и 2004 гг. разработал и опубликовал комитет по ревматизму, эндокардиту и болезни Кавасаки при Американской Ассоциации Сердца 1990 и 2004 гг. [9]. Для постановки диагноза СК должны присутствовать: лихорадка не менее 5 дней, резистентная к антибактериальной терапии и наличие четырех основных критериев СК. Если при ЭхоКГ выявлено поражение коронарных артерий, то для постановки диагноза будет достаточно трех признаков. Обычно не все симптомы представлены одновременно, следовательно, для постановки диагноза может быть необходимо наблюдение в динамике. Наличие других вышеперечисленных симптомов не должно уводить диагностический поиск в сторону от синдрома Кавасаки и быть причиной позднего диагноза. При меньшем количестве основных критериев при наличии признаков поражения сердца, состояние классифицируют как «неполный синдром Кавасаки». При *неполном СК* обычно наблюдаются лихорадка, сыпь, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, часто встречаются признаки поражения сердца и стерильная лейкоцитурия. Редкими симптомами являются отек и гиперемия кистей и стоп, увеличение шейных лимфатических узлов. Чаше по сравнению с полным СК формируются коронарные аневризмы. Неполный СК наиболее часто встречается у детей младше 1 года и старше 5 лет. Поскольку у детей раннего возраста часто имеется неполный набор клинических симптомов и у них наиболее высок риск кардиальных осложнений, пациентам первых мес и лет жизни с лихорадкой длительностью 7 дней и более показаны лабораторные исследования, а при наличии признаков системного воспаления — ЭхоКГ даже в отсутствие других клинических признаков СК.

В Московском регионе в последние годы наблюдается тенденция к улучшению диагностики СК. Тем не менее, до сих пор нередко диагноз устанавливают после 10 дня болезни. Среди наших больных наблюдаются 11 детей с гигантскими коронарными аневризмами, у всех (кроме одного, которому диагноз поставлен на 10 сутки) до установления диа-

гноза прошло от 21 дн до 5 лет. У всех больных с гигантскими аневризмами был полный СК, причиной поздней диагностики явилось незнание врачей об этой болезни. Следует подчеркнуть, что наличие гигантской АКА сопряжено с высоким риском последующего тромбоза и/или стеноза коронарных артерий: у 8 из 11 пациентов обнаружены тромбы в аневризмах, у 2 — гемодинамически значимый стеноз КА, 1 больной 4-х лет перенес инфаркт миокарда.

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА КАВАСАКИ В ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ СТАДИЯХ

Так как этиология неизвестна, терапия имеет неспецифический характер. Она направлена на модуляцию иммунного ответа и ингибирование активации тромбоцитов. Известно, что лечение антибиотиками не эффективно. Достоверно помогает предупредить формирование АКА только лечение с использованием иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ), а предотвратить тромботические осложнения — использование ацетилсалициловой кислоты. Расширение или аневризмы коронарных артерий развиваются у 25% детей, не получавших адекватной терапии. Лечение ИГВВ, начатое в первые 7 — 10 дней заболевания, Применение ИГВВ в первые 7-10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз. Поэтому так важно установить диагноз и начать лечение ИГВВ не позднее 10-го дня болезни.

Первое сообщение об эффективности ИГВВ при синдроме Кавасаки появилось в 1984 году. За прошедшие с этого времени годы использовались различные дозы и режимы введения ИГВВ. Наибольший опыт накоплен в Японии и США. Два мета-анализа, опубликованные в 1995 и 1997 гг., убедительно показали дозозависимый эффект ИГВВ (повышение эффективности лечения с повышением общей курсовой дозы препарата и дозы в одной инфузии). Стандартом признана курсовая доза 2 г/кг. Возможный механизм действия ИГВВ при использовании их при СК прежде всего противовоспалительный, иммуномодулирующий. При введении больному ИГВВ регулируют иммунный и воспалительный ответ, блокируют или связывают Fc — рецепторы, нейтрализуют микробные антигены или суперантигены, индуцируют выведение иммунных комплексов, предотвращают адгезию тромбоцитов на эндотелии. В 2003г. опубликован кохрейновский обзор, посвященный оценке эффективности применения ИГВВ при СК [8]. В группе детей, получавших ИГВВ, отмечено значительное снижение частоты образования коронарных аневризм к 30 дню болезни по сравнению с группой, получавшей плацебо, показан дозозависимый эффект ИГВВ. По данным мета-анализа, однократное введение

ИГВВ в дозе 2 г/кг было достоверно эффективнее (значительное снижение частоты образования АКА к 30 дню болезни) по сравнению со схемой введения ИГВВ по 400 мг/кг в день на протяжении пяти дней. Заключение авторов Кохрейновского обзора: больных с синдромом Кавасаки следует лечить одномоментным введением ИГВВ 2 г/кг в первые 10 дней заболевания [9,10].

ИГВВ назначают *в высокой курсовой дозе* (2 г на кг массы тела ребенка) в одной инфузии желательно в первые 7-10 дней, пока не начали формироваться АКА. ИГВВ назначают также и после 10 дня болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них продолжается немотивированная лихорадка или имеется поражение коронарных артерий и сохраняется ускорение СОЭ или СРБ [9,11]. Высокие дозировки чужеродного белка содержащегося в ИГВВ необходимы для достижения нужного эффекта у пациентов с СК и в силу этого целесообразно применять безопасные, высокоочищенные препараты с целью исключения нежелательных реакций и побочных эффектов. ИГВВ вводится подогретым до комнатной температуры, медленно (начальная скорость введения не должна превышать 20 кап в мин). Инфузия продолжается в среднем 10 — 12 часов. Важно наблюдение за пациентом во время инфузии и 1-2 часа после, контроль уровня трансаминаз, азотистых шлаков у пациентов с исходной патологией печени и почек [6].

Использование **ИГВВ** в лечении больного с СК, приводит к быстрому (через 1–2 сут после введения) снижению температуры тела, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности; достоверно уменьшает риск формирования аневризм коронарных артерий, улучшает самочувствие и сокращает период нормализации лабораторных показателей воспалительной активности. Однако необходимо подчеркнуть, что даже при лечении высокими дозами ИГВВ в первые 7-10 дней болезни 5 % детей с СК развивают, по крайней мере, кратковременную дилатацию коронарных артерий и 1% — гигантские аневризмы. Полученные нами результаты подтверждают эти данные [6]. Мы проанализировали эффективность лечения 90 больных с СК в зависимости от сроков назначения ИГВВ. В случае применения ИГВВ после 10 дня заболевания процент формирования АКА составлял 53,3%, гигантские аневризмы сформировались только у пациентов с поздно установленным диагнозом и началом лечения после 10 дня болезни. У больных, получивших ИГВВ в первые 7 дней болезни АКА обнаружены в 16,7%, в течение 1-2 лет они исчезли

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие. При на-

значении пациенту с СК аспирин снижает высокую температуру, облегчает конъюнктивит, положительно воздействует на суставной синдром, общее самочувствие, предупреждает тромбообразование в условиях васкулита и гипертромбоцитоза [5]. В острой стадии болезни аспирин назначают 4 раза в день в суточной дозе 30-100 мг/кг. В США более приняты высокие начальные дозы аспирина (80 — 100 мг/кг/день), в Японии используют средние дозы (30 — 50 мг/кг/день), опасаясь гепатотоксического эффекта. В то же время доказано, что поражение коронарных артерий зависит от дозы ИГВВ и не зависит от величины упомянутых выше доз аспирина. Дозу аспирина снижают после того, как ребенок не лихорадит 48-72ч. В дальнейшем высокие дозы аспирина заменяют на низкие (3-5 мг/кг/сут) и продолжают лечение в случае отсутствия коронарных изменений до 6-8 недель от дебюта болезни, а у детей с коронарными аневризмами — длительно, до их исчезновения [11, 12].

Лечение больных, не отвечающих на начальную терапию. Примерно у 10%-20% больных с СК повторно повышается температура через ≥ 36 ч после инфузии ИГВВ или сохраняется упорная рецидивирующая лихорадка. Большинство экспертов рекомендуют в таких случаях повторное введение ИГВВ в дозе 2 г/кг. Изучается эффективность однократного использования инфликсимаба в дозе 5 мг/кг (в течение 2 часов) для лечения больных с резистентной к ИГВВ СК [13]. По предварительным данным использование инфликсимаба у резистентных к ИГВВ пациентов уменьшает продолжительность лихорадки, но не предотвращает поражения коронарных артерий. Авторы исследования полагают, что более эффективным может оказаться применение инфликсимаба в ранние сроки болезни в качестве стартовой терапии в сочетании с ИГВВ [14]. Исследование безопасности и эффективности такой терапии проводится в настоящее время в США. Есть сообщения об успешном применении циклоспорина и использовании плазмафереза для лечения ИГВВ-резистентных пациентов [6,14]. До настоящего времени нет единой точки зрения о целесообразности применения глюкокортикоидов. Известно, что при СК, в отличие от других системных васкулитов, глюкокортикоиды не оказывают выраженного терапевтического действия. Имеются исследования, свидетельствующие как о положительном, так и об отрицательном влиянии этих препаратов на состояние КА при СК. Сторонники применения глюкокортикоидов полагают, что благодаря мощному противовоспалительному и иммуносупрессивному эффекту, они могут уменьшить степень выраженности коронарного васкулита. Однако есть данные о возможности нарушения процессов репарации в стенке КА у больных, получавших глюкокортикоиды, что приводит к нарушению регресса аневризм и

даже к увеличению их размеров в отдаленном периоде. Кроме того, известно, что применение глюкокортикоидов повышает риск тромбообразования, поэтому есть рекомендации о назначении этих препаратов больным СК одновременно с гепарином [15]. При лечении больных, резистентных к ИГВВ, до использования иммуносупрессивной терапии необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику для исключения других причин лихорадки (онкопатология, алергосептический синдром, сепсис).

Ведение пациентов после клинического выздоровления требует участия врачей разных специальностей: педиатра, кардиолога, ревматолога, кардиохирурга. Риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти максимален у больных с тяжелым поражением КА. Однако необходим контроль реконвалесцентов, даже если у них никогда не обнаруживались АКА, т. к. известно, что нарушения функции эндотелия и морфологические изменения стенки КА могут выявляться у них спустя годы после разрешения болезни.

Реконвалесценты без АКА. Повод для наблюдения: последствия болезни и лечения (в первые мес. возможны субфебрилитет, трофические изменения ногтей, тромбоцитоз, аллергические реакции), вероятность подострого/хронического васкулита прежде всего — коронарных артерий [16]. Учитывая последнее раз в год целесообразно проведение холтеровского мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ, осмотр врача.

Реконвалесценты с аневризмами коронарных артерий. Целью лечения пациентов с изменениями коронарных артерий является предотвращение окклюзии коронарных артерий и развития инфаркта миокарда, путем воздействия на систему свертывания крови. Пациенты длительно получают аспирин в низких дозах (2-3 мг/кг). В дополнение к нему, при наличии гигантских (более 8 мм) или множественных аневризм к терапии добавляется антикоагулянтная терапия варфарином либо низкомолекулярными гепаринами. При наличии АКА, стеноза и тромбоза КА симптомы долгое время могут отсутствовать. Задачи инструментальных методов состоят в определении наличия дилатации КА, размеров АКА, динамики их размеров в процессе наблюдения; обструктивных изменений КА и их степени (тромбоза, стеноза, окклюзии); признаков ишемии миокарда в покое и при нагрузке. Кратность обследования зависит от тяжести коронарного поражения и возраста ребенка. Используют различные инструментальные методы: ЭКГ, стресс-тесты, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ с исследованием коронарных артерий, коронарная ангиография, МСКТ, МРТ. При тромбозе, гигантских аневризмах обязательно исследование генетических факторов тромбофилий, оценка показателей системы свертывания крови.

При развитии гемодинамически значимого стеноза КА применяют *хирургические методы лечения*, к которым относят аортокоронарное шунтирование и эндоваскулярные интервенционные методы лечения. В группе наших пациентов стентирование коронарных артерий было проведено 2 больным (у второго ребенка через 10 мес после имплантации стента при коронароангиографии была обнаружена окклюзия передней нисходящей артерии, в связи с чем проведено аортокоронарное шунтирование с использованием внутренней грудной артерии) в возрасте 4 лет. После операции (в течение 5 лет и 3 лет) дети регулярно наблюдаются амбулаторно с использованием клинко-инструментальных методов обследования, Получают антитромботическую терапию.

Прогноз СК чаще благоприятный. Большинство пациентов выздоравливают. В отдельных (редких) случаях в течение 12 мес возможны рецидивы. Неблагоприятные факторы прогноза обусловлены вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и прежде всего — КА. При длительном наблюдении больных с АКА встречаются разные варианты осложнений и компенсаторных процессов: возможно исчезновение, развитие локального стеноза, тромбоз с последующей реканализацией, развитие коллатеральных артерий. Летальность вследствие СК после введения в практику лечения высокими дозами ИГВВ снизилась с 1-2 до 0,1–0,2% [4], а в Японии, по данным общенационального исследования 2005–2006 гг., она составила всего 0,01% [17]. Непосредственной причиной смерти в остром периоде болезни является миокардит или аритмия, в подостром — разрыв коронарной аневризмы или острая сердечно-сосудистая недостаточность, в периоде реконвалесценции — инфаркт миокарда. Отдаленный прогноз заболевания до сих пор не ясен. Гигантские аневризмы в подавляющем большинстве случаев сохраняются, являясь фактором риска коронарного тромбоза, стеноза коронарных артерий и ранней ишемической болезни сердца. Внезапная смерть от инфаркта миокарда может наступить спустя многие годы у лиц, имеющих аневризмы и стенозы коронарных артерий.

Таким образом, патогномичных симптомов синдрома Кавасаки нет, однако заболевание имеет столь характерный клинический симптомокомплекс, что в типичных случаях диагноз устанавливается опытными педиатрами и инфекционистами в первые дни болезни, а своевременное лечение позволяет снизить риск тяжелых кардиальных осложнений. Установление диагноза может быть сложным в случае неполного СК. Однако главное препятствие на пути своевременной диагностики СК — недостаточная информированность врачей об этом заболевании. Считая СК чрезвычайно редким, «эк-

зотическим» заболеванием, многие педиатры не готовы к встрече с ним в своей повседневной работе, а потому, встретившись, не узнают его. В заключении необходимо подчеркнуть, что:

В настоящее время в мире принята точка зрения, что синдром Кавасаки — не диагноз исключения.

У детей первых лет жизни с длительной лихорадкой в дифференциально-диагностический ряд всегда нужно включать синдром Кавасаки.

Высокая лихорадка неясного генеза у ребенка первых месяцев и лет жизни в течение 7 дн и более — показание к ЭхоКГ.

Список сокращений

СК — синдром Кавасаки

КА — коронарные артерии

АКА — аневризма коронарной артерии

ИГВВ — иммуноглобулин для внутривенного введения

ЭхоКГ — эхокардиография

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

МРТ — магнитнорезонансная томография

Список литературы:

1. Kawasaki T., Kosaki F., Okawa S. et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54: 271–276.
2. Burns J.C. The riddle of Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 659–661.
3. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. М.: «Видар-М». 2008.
[Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnosis and treatment. M.: «Vidar-M». 2008.]
4. Rowley A.H., Shulman S.T. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 197–203.
5. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г. Синдром Кавасаки в клинической практике: клиника и лечение дебюта заболевания / Под ред. Геппе Н.А. М.: «Планида», 2012. 36 с.
[Lyskina G.A., Vinogradova O.I., Shirinskaya O.G. Kawasaki syndrome in clinical practice: clinical features and treatment of onset of the disease. Ed. by Geppe N.A. M.: «Planida». 2012. 36 p.]
6. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2013; 1(12): 63–73.
[Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. The clinical picture, diagnosis and treatment of the syndrome Kawasaki: known facts and unsolved problems // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013; 1(12): 63–73.]
7. Baker A.L., Lu M., Minich L.L. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2009; 154: 592–595
8. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004000.
9. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708–33.
10. Sakata K., Namaoka K., Ozawa S. et al. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 565–571.
11. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г., Виноградова О.И., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Дж. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Рекомендации клинические. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийской общественной организации Ассоциации детских кардиологов России, Департамента здравоохранения Москвы, сотрудниками Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Иркутской ГМАПО при участии сотрудников Научного центра по изучению болезни Кавасаки США. М., 2012. 55 с.
[Lyskina G.A., Shirinskaya O.G., Vinogradova O.I., Bregel L.V., Subbotin V.M., Burns J. Clinical features, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome. Clinical recommendations. Developed by the Committee of Experts-Russian Public Organization of Association of pediatric cardiologists of Russia, Moscow Department of Health, the staff of the First MSMU named after I.M. Sechenov, Irkutsk SMAPO involving employees of the Scientific Center for the Study of Kawasaki disease in United States. M. 2012. 55 p.]
12. Hsieh K.S., Weng K.P., Lin C.C., Huang T.C., Lee C.L., Huang S.M. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics*. 2004; 114(6): 689–693.
13. Burns J.C., Mason W.H. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *The J. of Pediatr.* 2005; 146: 662–667.
14. Джейн Бернс. Методы лечения острой стадии болезни Кавасаки. *Доктор Ру* 2013; 9(87): 2–3.
[Jane Burns. Methods for the treatment of acute stage of Kawasaki disease. *Doktor Ru*. 2013; 9(87): 2–3.]
15. Furukawa T., Kishiro M., Akimoto K. et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93: 142–146.
16. Orenstein J.M., Shulman S.T., Fox L.M., Baker S.C., Takahashi M., et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One* 7: e3899, 2012.
17. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) — digest version. *Circ. J.* 2010; 74: 1989–2020.

А.В. Кудрявцева,
д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО педиатрии
НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Т.Н. Короткова,
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

A.V. Kudryavtseva,
MD, leading researcher of the Department of researches
in pediatrics of the Research Centre of the I.M. Sechenov
First MSU

T.N. Korotkova,
FSBI «Scientific Centre of Children Health» under
the RAMS (Moscow)

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

RISK FACTORS FOR PROGRESSIVE ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ася Валерьевна Кудрявцева, ведущий научный со-
трудник НИО педиатрии НИЦ
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская,
д. 19, стр. 1–3
Тел.: 8 (909) 992–64–32
E-mail: kudassia@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 14.03.2014
Статья принята к печати: 17.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Asya Valerievna Kudryavtseva, senior researcher of the Department of
researches in pediatrics of the Research Centre
Address: 1–3/19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991
Tel.: 8 (909) 992–64–32
E-mail: kudassia@gmail.com
The article received: 14.03.2014
The article approved for publication: 17.03.2014

Аннотация. В статье представлены данные изучения факторов риска прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков. В ходе проведенной работы было обследовано 350 детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет с АтД различной степени тяжести. Средний индекс СКОРАД при легком течении был равен $20,2 \pm 2,8$, при среднетяжелом $48,7 \pm 2,8$ и при тяжелом течении АтД $78,5 \pm 3,8$. Определено, что АтД возможно будет иметь тяжелое течение в случаях, если ребенок имеет наследственную отягощенность по аллергическим заболеваниям, особенно если аллергические болезни прослеживаются по материнской линии и/или АтД страдает один из ближайших родственников пробанда. Также неблагоприятным прогностическим критерием для развития тяжелых форм АтД является ранний, до 3-х месячного возраста, дебют заболевания, особенно, если он имеет тяжелое течение. На формирование тяжелых форм АтД оказывают влияние условия жизни ребенка. Нет различий в уровнях общего IgE у больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям у детей с различными проявлениями АтД. Уровень общего IgE достоверно выше при тяжелом течении заболевания ($p < 0,01$). При тяжелом течении АтД с возрастом возрастает частота случаев выявления сенсибилизации к основным группам пищевых и ингаляционных аллергенов по сравнению с больными со среднетяжелым течением болезни.

Annotation. The article presents the research data on risk factors for progressive AD in children and adolescents. The study enrolled 350 children and adolescents aged 1 month to 18 years with AD of varying severity. The average SCORAD index equal to $20,2 \pm 2,8$ was regarded as mild, $48,7 \pm 2,8$ — as moderate and $78,5 \pm 3,8$ — as severe AD. It has been established that AD is more likely to develop into a severe form if the child has a hereditary allergy history, especially if allergic diseases can be traced through the maternal line and/or one of the proband's closest relatives suffers from AD. Another adverse prognostic criterion for severe AD progression is its early onset, at the age of 3 months and earlier, especially if the disease acquires a severe form from the very beginning. The child's living conditions also make for developing severe AD forms. There can be traced no differences in the levels of total IgE in patients with various AD who have a hereditary allergy history and the others who have not such a hereditary component. The total IgE level is significantly higher in severe forms ($p < 0,001$). In severe AD the frequency of sensitization to the main groups of food and inhalant allergens increases with aging as compared to patients with moderate AD.

Ключевые слова. Атопический дерматит, дети, прогрессирующее течение, сенсибилизация.

Keywords. Atopic dermatitis, children, progressive disease, sensitization.

Атопический дерматит — хроническое аллергическое заболевание кожи, дебют которого более чем в 70% случаев приходится на ранний детский возраст. Это заболевание начинается атопический марш, вклю-

чающий в себя развитие таких аллергических заболеваний как бронхиальная астма (БА) и полиноз (П). Относительно недавно первые проявления атопического дерматита (АтД) расценивали не как дебют

аллергического заболевания, а как проявления нарушенной конституции ребенка и верифицировали его как экссудативно-катаральный диатез (ЭКД)

Течение atopического дерматита в дебюте заболевания	Течение atopического дерматита в момент исследования		
	легкое (n=100)	среднетяжелое (n=100)	тяжелое (n=150)
Легкое	68	33	37(25%)
Среднетяжелое	30	63	80(53%)
Тяжелое	2	4	33(22%)
В дальнейшем:			
Прогрессирование болезни	0	49	147(98%)
Наличие ремиссий	95	47	23(15%)

В исследовании проведена оценка уровня и спектра сенсibilизации больных с тяжелым и среднетяжелым течением АТД.

В первую очередь изучили средние значения общего IgE в группах больных в зависимости от тяжести течения болезни. Максимально высокие значения выявлены у детей с легкими проявлениями АТД — 1034 ± 431 МЕ/мл. Это можно было объяснить наличием среди этих больных большого числа детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями, сопровождающимися высоким уровнем общего IgE. Дети с тяжелым течением АТД имели достоверно более высокий уровень IgE по сравнению со среднетяжелым течением болезни ($670,6 \pm 206,6$ МЕ/мл и $239,3 \pm 145,7$ МЕ/мл, $p < 0,01$).

Дети с тяжелым течением АТД имели достоверно более высокий уровень IgE по сравнению со среднетяжелым течением болезни ($670,6 \pm 105,1$ МЕ/мл и $239,3 \pm 73,98$ МЕ/мл соответственно; различия достоверны — $p < 0,001$). Уровень общего IgE у детей с тяжелым течением АТД был повышен независимо от того, болели или нет родственники пробанда аллергическими болезнями ($560 \pm 96,9$ и $451 \pm 168,4$ МЕ/мл соответственно; при среднетяжелом течении заболевания они были практически равны $235,4 \pm 75,5$ и $164,3 \pm 38,2$ МЕ/мл соответственно).

При тяжелом течении болезни доля пациентов с нормальным значением IgE была незначительной и составила всего $7,9 \pm 3,5\%$ ($n=7$), при среднетяжелом таких больных было достоверно больше — $26 \pm 6,7\%$ ($n=26$) (различия достоверны, $p < 0,001$). Причем из них 80% больных с тяжелым течением и все больные со среднетяжелым течением имели наследственное отягощение либо по отцовской, либо по материнской линии. По данным литературы нормальные значения уровня общего IgE у больных с АТД обнаруживается в 23,7% случаев [8], в других источниках процент таких детей еще меньше [9]. Отмечено, что данная группа больных не всегда может быть отнесена к IgE-независимому варианту течения заболевания, так как нередко в дальнейшем уровень сенсibilизации может нарастать даже при сохраняющихся нормальных значениях общего IgE [10].

С целью оценки структуры сенсibilизации в различном возрасте при среднетяжелом и тяжелом течении АТД были проанализированы результаты исследования уровней специфических IgE в сыворотке крови. За наличие сенсibilизации принима-

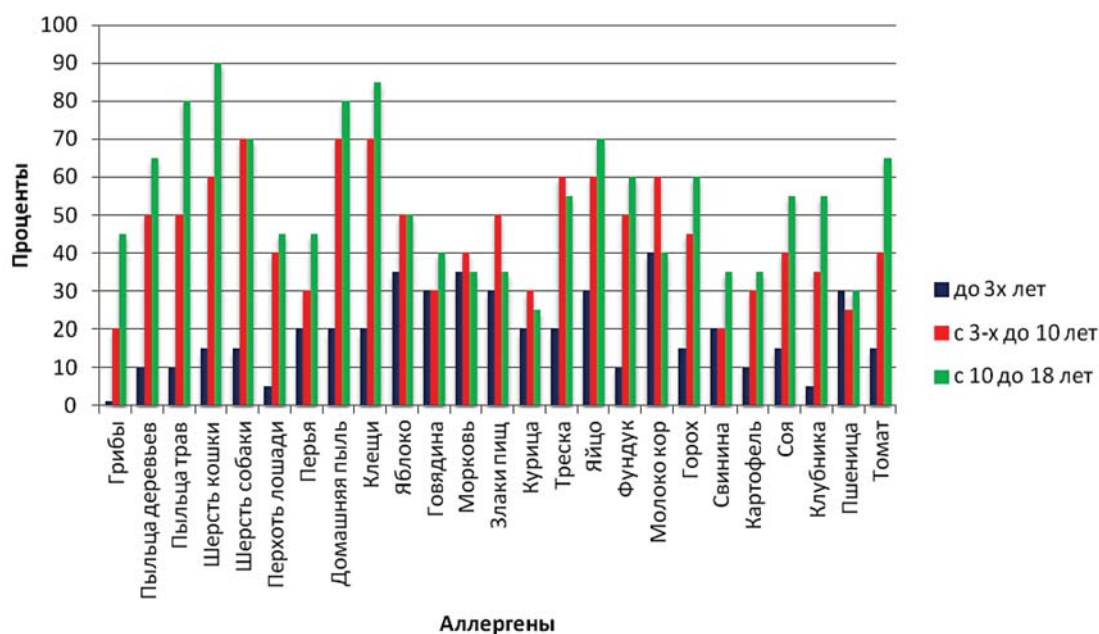


Рис. 1. Частота выявленной сенсibilизации к неинфекционным аллергенам у больных с тяжелым течением atopического дерматита

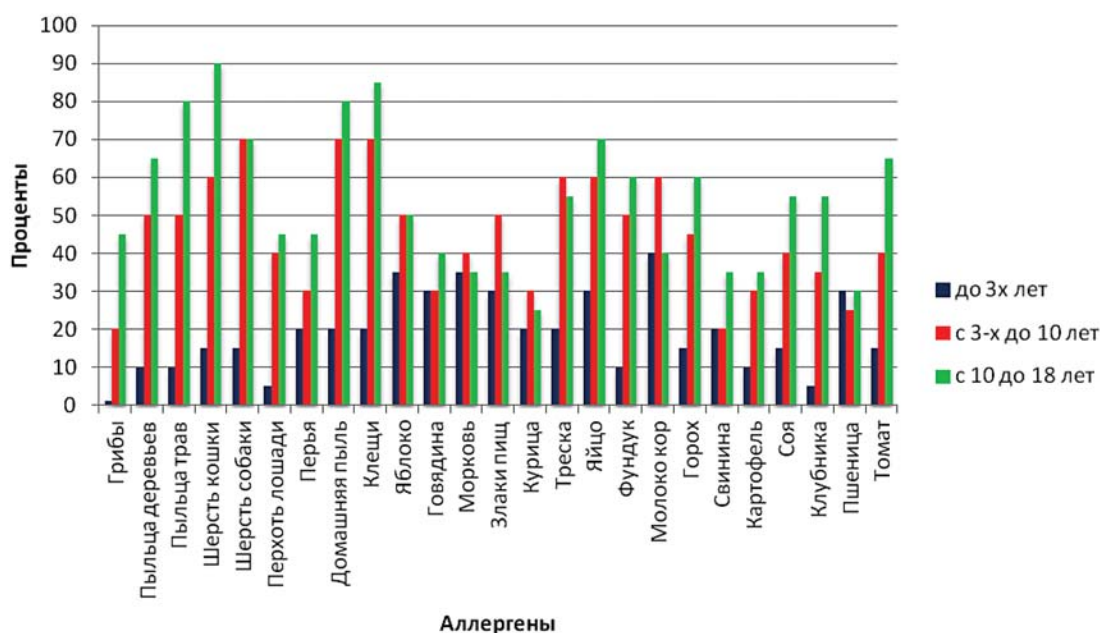


Рис. 2. Частота выявленной сенсibilизации к неинфекционным аллергенам у больных со среднетяжелым течением атопического дерматита

лись уровни показателей, превышающие значения, соответствующие оценке на 2-4 плюса.

При тяжелом течении АтД (см. рис. 1) отмечен рост с возрастом ребенка числа больных с сенсibilизацией к различным пищевым и ингаляционным аллергенам (кроме аллергенов пшеницы, где имелось снижение с 30 до 25% случаев и аллергенов свинины и говядины, где данные не изменялись). Отсутствие у детей с тяжелым течением заболевания клинической ремиссии АтД, вероятно, связано с тем, что в организме не вырабатываются естественные компенсаторные механизмы, способные предотвратить расширение спектра сенсibilизации.

Только у детей старшего возраста выявлено снижение частоты сенсibilизации к аллергенам белков коровьего молока с 60 до 40%, пищевых злаков с 50 до 35% и незначительное снижение — на 5% — для аллергенов моркови, курицы и трески (см. рис. 1).

Как видно на рис. 2, при среднетяжелом течении у больных раннего возраста имела место сенсibilизация к аллергенам шерсти собаки, домашней пыли, клещам домашней пыли, коровьему молоку и яйцу; в отличие от больных с тяжелым течением АтД частота сенсibilизации к некоторым пищевым аллергенам снижалась к 3–10 годам и повышалась к ингаляционным аллергенам. Вероятно, этот факт связан со снижением проницаемости кишечного барьера по мере роста ребенка и формированием компенсаторных возможностей, уменьшающих антигенную стимуляцию иммунной системы.

В дальнейшем (у больных от 10 до 17,5 лет) частота случаев выявления сенсibilизации к пищевым

аллергенам вновь возрастала. Можно предположить, что некоторые больные из второй группы, у которых наблюдалось снижение уровня сенсibilизации, с возрастом смогут достигнуть либо стойкой клинической ремиссии АтД, либо будут иметь более легкое течение заболевания.

Таким образом, АтД возможно будет иметь тяжелое течение, если ребенок имеет наследственную отягощенность по аллергическим заболеваниям, особенно если аллергические болезни прослеживаются по материнской линии и/или АтД страдает один из ближайших родственников пробанда. Неблагоприятным прогностическим критерием для развития тяжелых форм АтД является ранний, до 3-х месячного возраста, дебют заболевания, особенно, если он имеет тяжелое течение. На формирование тяжелых форм АтД оказывают влияние условия жизни ребенка. Нет различий в уровнях общего IgE у больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям с различными проявлениями АтД. Уровень общего IgE достоверно выше при тяжелом течении заболевания ($p < 0,001$). При тяжелом течении АтД с возрастом возрастает частота случаев выявления сенсibilизации к основным группам пищевых и ингаляционных аллергенов по сравнению с больными со среднетяжелым течением болезни.

Список литературы

1. Аллергические заболевания у детей / Под ред. проф. М.Я. Студеникина, проф. Т.С. Соколовой. М.: Медицина, 1986. 287 с.

- [Allergic diseases in children / Ed. by prof. M.Ya. Studenikin, prof. T.S. Sokolova. M.: Medicina. 1986. 287 p.]
2. Иванов Н.Р., Горчаков Л.Г., Астафьева Н.Г. Распространенность аллергических заболеваний у детей и некоторые вопросы организации специализированной помощи // Педиатрия. 1979; 11: 47–48.
[Ivanov N.R., Gorchakov L.G., Astafieva N.G. The prevalence of allergic diseases in children and some questions of the organization of specialized care // *Pediatrica*. 1979; 11: 47–48.]
 3. Гапеев С.И., Мушкетов А.В., Сурков В.Д. и др. К вопросу распространенности аллергических заболеваний среди организованных детей // Тезисы всесоюзной конференции "Аллергические заболевания у детей". Махачкала, 1991. С. 13.
[Gapeev S.I., Mushketov A.V., Surkov V.D. et al. On the question of the prevalence of allergic diseases among organized detey // *Tezisy vsesoyuznoj konferencii "Allergic diseases in children"*. Makhachkala. 1991: 13.]
 4. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(2): 252–262.
 5. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy* 2013; 69 (1): 3–16.
 6. Мачарадзе Д.Ш., Тарасова С.В. Динамика распространенности симптомов аллергических заболеваний по данным ISAAC (1997–2000 гг., М.) // Аллергология и иммунология. 2002; 3: 300–302.
[Macharadze D.Sh., Tarasova S.V. Dynamics of prevalence of symptoms of allergic diseases according to ISAAC (in 1997 and 2000 years, M.) // *Allergologiya i immunologiya*. 2002; 3: 300–302.]
 7. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999. 240 с.
[Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N. Atopic dermatitis in children. M.: Medicina. 1999. 240 p.]
 8. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты атопического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013; 3: 6–13.
[Balabolkin I.I., Sadikova T.E. The clinical and immunological variants of atopic dermatitis in children and adolescents and the effectiveness of pathogenetic therapy // *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2013; 3: 6–13.]
 9. Kerschenlohr K., Decard S., Darsow U. et al. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in «intrinsic» atopic dermatitis patients // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003; 111: 195–197.
 10. Bardana E.J. Immunoglobulin E (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) // *Allergy*. 2004; 59(78): 25–29.

Б.Л. Лихтерман,
д.м.н., профессор кафедры истории медицины,
истории Отечества и культурологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

B.L. Lichterman,
MD, prof. of the chair of medical history,
national history and culture studies of the I.M. Sechenov
First MSU

СТАНОВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ НЕЙРОХИРУРГИИ). ЧАСТЬ III. ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР

THE EMERGENCE OF A MEDICAL SPECIALTY (WITH PARTICULAR REFERENCE TO NEUROSURGERY). PART III. INSTITUTIONAL FACTOR

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Болезлав Леонидович Лихтерман, профессор
кафедры истории медицины, истории Отечества и
культурологии
Адрес: 119435, г. Москва, Б. Пироговская ул., 2, стр. 2
Телефон: 8 (499) 248–57–22
E-mail: lichterman@hotmail.com
Статья поступила в редакцию: 27.05.2013
Статья принята к печати: 20.06.2013

CONTACT INFORMATION:

Boleslav Leonidovich Lichterman, prof. of the chair of medical
history, national history and culture studies
Address: 2-2 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–57–22
E-mail: lichterman@hotmail.com
The article received: 27.05.2013
The article approved for publication: 20.06.2013

Аннотация. В третьей части работы рассматривается институциональный фактор становления нейрохирургии как специальности, который включает появление нейрохирургических школ, подготовку кадров, создание специализированных отделений, кафедр и институтов, профессиональных обществ и журналов. В заключение делается вывод, что нейрохирургия как специальность в СССР, Великобритании, Франции, Германии, США и Канаде сформировалась в период между двумя мировыми войнами (1920–1930-е гг.). Концепция дисциплинообразующих факторов может быть использована для изучения и развития других медицинских дисциплин и феномена специализации в медицине.

Annotation. The third part of this paper is focused on institutional factor of emergence of neurosurgery as a medical specialty. This factor includes setting up neurosurgery schools, postgraduate neurosurgical training, specialized departments, chairs and institutes, neurosurgical societies and journals. It is concluded that in the interwar period (1920–1930-s) became neurosurgery a separate medical specialty in USSR, Great Britain, France, Germany, USA and Canada. The theory of discipline-making factors might be used for study of emergence of other medical specialties and the phenomenon of specialization in medicine.

Ключевые слова: специализация в медицине, научные школы, история нейрохирургии, медицина XX-ого века, дисциплинообразующие факторы.

Keywords: specialization in medicine; scientific schools; history of neurosurgery; medicine of the 20-th century; discipline-making factors.

ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Данный фактор включает в себя появление лидеров со своим стилем клинической и научной деятельности, создание ими хирургических школ, системы подготовки кадров нейрохирургов, возникновение специализированных отделений, кафедр и институтов, обществ и журналов.

ШКОЛЫ НЕЙРОХИРУРГОВ

Понятие «научная школа» не имеет однозначной трактовки [1, 2]. Нами взято за основу следующее

определение: «Школа — это возникшее в процессе совместной деятельности и состоящее как минимум из двух поколений сообщество людей, выработавшее обладающую рядом особенностей эпистемологическую систему и обеспечившее ее наследование» [3]. Под «эпистемологической системой» понимаются новые знания и умения. Далее понятие «школа» подразделяется Д.Ю. Гузевичем на два подкласса: школы как учебные заведения и школы как формы деятельности. В свою очередь, последние делят на локальные и глобальные. Среди локальных школ выделяют: 1) сообщества, возникающие вокруг каких-л. центров кристаллизации (учите-

ля, лидера, журнала, мастерской и т. п.) — школы-фракции и 2) региональные школы, завязанные на определенные географические точки (напр., Новгородская школа иконописи). Применительно к нейрохирургии мы можем говорить как о глобальных (напр., школа Кушинга), так и локальных школах (напр., московская и ленинградская нейрохирургические школы).

Подводя итоги развития русской хирургии первой четверти XX в., А. Мельников посвящает отдельный раздел школам русской хирургии [4]. Автор различает, во-первых, «школы для всех хирургов» — съезды и хирургические общества и, во-вторых, «школы, руководимые лицами исключительных дарований». К «школам крупных университетских центров, которые задают тон всей русской научной хирургии» относятся, во-первых, школы больничного типа (школы научно-больничного склада), во-вторых, школы хирургов академического направления (школы научно-клинического склада). «Эти школы избирают определенные области, например, нервную систему, почему и накапливается большое число случаев, которые обрабатываются многочисленными помощниками. В этих школах изучаются малоизвестные области, производятся эксперименты на животных и трупах, создаются новые теории и выясняются новые подходы. К их числу относится школа Н.Н. Бурденко», — пишет ученый. В-третьих, школы научно-теоретического склада (создающие новое учение) — школы В.Н. Шевкуненко и В.А. Опделя.

В нач. XX в. появляются как хирурги-невропатологи (хирургические неврологи) из неврологов, так и неврологические хирурги (нейрохирурги) из общих хирургов. Первыми хирургами-невро(пато)логами стали: ученик В.М. Бехтерева Л.М. Пуссеп — в России, ученик Ж. Бабинского Кловис Венсан — во Франции, а в Германии — невро(пато)лог Отфрид Ферстер, самостоятельно начавший оперировать на нервной системе. В Великобритании и США пионерами нейрохирургии были хирурги, такие как Джеффри Джефферсон, Гарвей Кушинг, Чарльз Фразье и др. Именно с того момента, когда первые нейрохирурги стали передавать опыт ученикам, готовя подобных себе специалистов, начался важнейший этап профессиональной подготовки. Особенно велика здесь роль Кушинга, подготовившего учеников не только из Америки, но и других стран: Великобритании (Cairns H., Dott N. и др.), Австрии (Schlesinger B.) и т. д. Обычно обучение заключалось в годичной стажировке в клинике Кушинга в Бостоне, во время которой не только шло освоение хирургической техники, но и выполнялась исследовательская работа. Он создал первую международную (или глобальную — см. выше) нейрохирургическую школу.

Естественно, что раскрывая роль основоположников нейрохирургии в становлении ее как клинической дисциплины, важно изложить их биографии с учетом личностных качеств, повлиявших на воспитание учеников и создание нейрохирургических школ. Именно личностными качествами можно объяснить, почему одни лидеры нейрохирургии (например, Кушинг и А.Л. Поленов) создали свои школы, а другие, не менее талантливые (В. Денди и Л.М. Пуссеп), не сумели этого сделать.

Система подготовки нейрохирургических кадров сформировалась в 1930-е гг. Появление нейрохирургических отделений требовало постоянного притока специалистов. Отсюда возникла необходимость создания системы последиplomной специализации. Первый в мире приват-доцентский курс по хирургической невропатологии был организован Бехтеревым на базе Психоневрологического института в Петербурге в 1908 г.; возглавил его Л.М. Пуссеп [5].

Однако широкая специализация по нейрохирургии началась гораздо позже (в 1930-е гг.), когда появились кафедры нейрохирургии при Институтах усовершенствования врачей в Ленинграде (1935 г.) и Москве (1938 г.), кафедра нейрохирургии в Сорбонне (1938 г.). В это же время в СССР создаются клиническая ординатура и аспирантура по нейрохирургии, а также стажировка на рабочих местах на базе Центрального (Московского) и Ленинградского институтов нейрохирургии, кафедре нервных болезней Ростовского медицинского института.

Здесь же, учитывая масштабность нейрохирургической патологии, особенно в военное время, следует отметить важность нейрохирургической подготовки смежных специалистов (хирургов, невропатологов и травматологов). В СССР это являлось функцией московского и ленинградского институтов нейрохирургии, а также кафедр нейрохирургии ЦИУ и ленинградского ГИДУВа путем организации циклов первичной специализации. Таким образом, была обеспечена подготовка достаточного количества специалистов, что явилось одной из главных предпосылок для превращения нейрохирургии в самостоятельную клиническую дисциплину.

При анализе выделения в самостоятельные специальности многих клинических разделов терапии и хирургии на протяжении XX в. (кардиологии, кардиохирургии, травматологии и ортопедии, эндокринологии, гастроэнтерологии, онкологии и др.) также прослеживается решающее значение подготовки специалистов. Поэтому мы вправе считать оформившуюся в 1930-е гг. систему подготовки кадров нейрохирургов ключевым критерием появления данной специальности [6].

СОЗДАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ, КЛИНИК И ИНСТИТУТОВ НЕЙРОХИРУРГИИ

Нейрохирургия смогла стать самостоятельной дисциплиной только после того, как была развернута достаточно широкая клиническая база. Длительное время нейрохирургические больные размещались в хирургических или неврологических отделениях. Однако специфика диагностики, лечения и выхаживания таких больных наилучшим образом могли решаться только в условиях их концентрации в специализированных нейрохирургических клиниках.

Первое подобное отделение было создано в Петербурге в 1910 г. Л.М. Пуссепом [7]. Первая мировая война способствовала развертыванию специализированных отделений в военных госпиталях воевавших стран (Франция, Германия, Россия, Великобритания, США), где сосредотачивались раненые в голову и позвоночник (см. Ч. I).

Следующим шагом явилась организация плановых нейрохирургических отделений для лечения, прежде всего, опухолей головного и спинного мозга. В Советской России подобные отделения возникают в Петрограде (клиника А.Л. Поленова, 1921 г.), Москве (клиника Н.Н. Бурденко и В.В. Крамера, 1929 г.), Ростове-на-Дону (клиника П.И. Эмдина, 1925 г.) и др.

В СССР впервые в мире организуются научно-исследовательские институты нейрохирургии: Институт хирургической невропатологии в Ленинграде (1926 г.), преобразованный в 1938 г. в Ленинградский нейрохирургический институт, и Институт нейрохирургии в Москве (1932 г.), преобразованный в 1934 г. в Центральный нейрохирургический институт (ЦНХИ). Особенности отечественных институтов нейрохирургии была комплексность организации с включением в их структуру специалистов разного профиля, исследовательских лабораторий, наличие мощной клинической базы (напр., в 1936 г. в ЦНХИ насчитывалось 100 нейрохирургических коек). Это позволяло охватывать все основные направления нейрохирургии (нейроонкология, нейротравма, водянка мозга, эпилепсия, паразитарные заболевания ЦНС, заболевания вегетативной и периферической нервной системы и др.).

В 1930-е гг. сеть нейрохирургических отделений и клиник была создана в ряде крупных промышленных центров СССР (Харькове, Киеве, Свердловске, Горьком и др.).

В США первое нейрохирургическое отделение фактически было создано Кушингом в 1912 г., когда он возглавил хирургическую клинику в Бостоне, которую заполнял плановыми нейрохирургическими больными, прежде всего с опухолями головного и спинного мозга. Это значительно увеличило не

только количество оперированных больных, но и улучшило исходы. В Канаде в 1934 г. открылся Монреальский неврологический институт, возглавляемый У. Пенфильдом.

Ученик Денди Герберт Оливекрона (Oliverson H.) в 1920-е гг. создает нейрохирургическую клинику в Стокгольме (Швеция); в ней оперировали больных со всей Европы, и стажировался по нейрохирургии ряд европейских хирургов.

В 1933 г. во Франции появляется первое нейрохирургическое отделение в системе муниципального здравоохранения Парижа, организованное Венсаном.

В 1934 г. в Вюрцбурге появляется первое нейрохирургическое отделение в Германии, которое возглавил Вильгельм Теннис (Tönnis W.).

Подготовка к открытию первого нейрохирургического отделения в Англии велась в Национальной неврологической больнице в Лондоне. В 1933 г. Хью Кернс (Cairns H.) и Джеффри Джефферсон в специальном меморандуме подробно изложили требования для организации полноценного нейрохирургического отдела, уделяя внимание всем сторонам его будущей деятельности, включая уход за больными, подготовку медицинских кадров, экспериментальные исследования. Однако из-за бюрократических и финансовых препятствий реализация этого проекта стала возможной лишь после Второй мировой войны [8].

Таким образом, в 1920-е и особенно в 1930-е гг. в ведущих странах мира возникает сеть специализированных нейрохирургических отделений и клиник, где концентрировались больные с нейрохирургической патологией и применялись специальные методы диагностики и лечения очаговых заболеваний головного и спинного мозга, а также периферических нервов. Это явилось одним из необходимых условий обретения нейрохирургией своей самостоятельности.

СОЗДАНИЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ И ЖУРНАЛОВ

Преследуя цель объединить нейрохирургов, обеспечить возможность обсуждения научных и клинических вопросов, познакомиться с опытом ведущих специалистов, нейрохирургические общества в США и Европе возникали, опираясь на традиции и условия той или иной страны.

Первое заседание Общества неврологических хирургов состоялось в Бостоне 26–27 ноября 1920 г. в клинике Г. Кушинга. На нем присутствовало 11 человек. Ведущие члены Общества устраивали встречи два раза в год в стенах своих клиник. Они включали утренние показательные операции и послеобеденные научные сессии, на которых выступали с докладами сотрудники клиники. На таких

встречах присутствовали члены Общества и гости, из которых выбирали новых членов.

По образу американского Общества неврологических хирургов в декабре 1926 г. было основано Общество британских неврологических хирургов. Следуя национальным традициям, британское Общество функционировало как закрытый джентльменский клуб, в котором, согласно уставу, должно было быть не более 15 членов. Другой особенностью Общества были регулярные выездные заседания в других европейских странах (Франции, Германии, Нидерландах и др.).

В СССР роль научного общества нейрохирургов первоначально играл Нейрохирургический совет, основанный в 1934 г. при ЦНХИ по инициативе Н.Н. Бурденко. В него входили ведущие нейрохирурги и неврологи тех регионов страны, где имелись нейрохирургические отделения. Начиная с 1935 г., Совет проводил ежегодные сессии, на которых присутствовали сотни специалистов, шло многодневное обсуждение актуальных проблем нейрохирургии.

Формирование научных обществ нейрохирургов в 1920–1930-е гг. явилось существенным признаком институционального дисциплинообразующего фактора в США, Великобритании и СССР. Вместе с тем этот признак не относится к числу обязательных для становления нейрохирургии как клинической дисциплины; во Франции, Германии и Австрии нейрохирургические общества возникли только после Второй мировой войны.

Важную роль в обсуждении нейрохирургических проблем в межвоенный период также играли психоневрологические и хирургические съезды и конференции. Например, на съезде немецких хирургов в 1936 г. один день был посвящен обсуждению нейрохирургических вопросов. Дискуссия о мозговой хирургии развернулась также на I съезде Немецкого общества невропатологов и психиатров в 1935 г. Проблема локализации нервно-психических функций была программным вопросом I Украинского съезда невропатологов и психиатров (Харьков, 19–24 июня 1934 г.). Среди основных проблем II Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров (Москва, 25–29 декабря 1936 г.) были травма нервной системы и опухоли головного мозга. Междисциплинарный диалог, несомненно, способствовал развитию нейрохирургии как открытой динамической системы.

Накопление опыта в области нейрохирургии и необходимость его распространения порождают появление в конце XIX в. в Германии, Франции, США и России специальных монографий и руководств.

Однако к 1930-м гг., когда нейрохирургия стала обретать черты самостоятельной клинической дисциплины, возросла потребность более оператив-

ного представления, обсуждения и передачи опыта в среде профессионалов. Такую роль могли играть периодические издания, обычно в виде журналов.

Первым нейрохирургическим журналом стал «Zentralblatt für Neurochirurgie», основанный в 1936 г. В. Теннисом и выходивший ежеквартально. Журнал был задуман как международное издание, в котором публиковались статьи на немецком, английском и французском языках. Состав редколлегии также был международным. Именно невозможность получения этого журнала в условиях Второй мировой войны послужила толчком к созданию в 1944 г. «Journal of Neurosurgery» в США. В 1937 г. в СССР появился журнал «Вопросы нейрохирургии», также издаваемый четырежды в год.

Появление профессиональных периодических изданий, несомненно, свидетельствовало о становлении нейрохирургии как клинической дисциплины. В свою очередь, специализированные периодические издания становились катализаторами данного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специализация и дифференциация клинических дисциплин в медицине — объективный и необходимый процесс, связанный с ее развитием. Однако применительно к каждой конкретной клинической специальности ему свойственны своеобразие и различные (главные и второстепенные) дисциплинообразующие факторы и их составляющие. Так, например, главным дисциплинообразующим фактором для рентгенологии явилось открытие К. Рентгеном X-лучей. В развитии офтальмологии решающую роль сыграло изобретение Гельмгольцем офтальмоскопа, а в урологии — появление цистоскопа.

Что касается нейрохирургии, ситуация представляется более сложной и опосредуется суммой трех проанализированных факторов (социально-исторического, естественнонаучного и институционального). Можно было бы, конечно, связать становление этой специальности с появлением специфических методов диагностики (таких как вентрикулография, пневмоэнцефалография, ангиография и т. д.). Однако, не отрицая их существенной роли, мы полагаем, что нейрохирургия и без них могла бы стать самостоятельной клинической дисциплиной. Такой значимый социально-исторический фактор, как масштабные войны (особенно Первая мировая война 1914–1918 гг.) сам по себе требовал разработки клиники, диагностики и методов этапного лечения раненых в голову и позвоночник.

Трудно отыскать такую нейрохирургическую операцию, которую можно было бы назвать дисциплинообразующей. В данном вопросе можно,

с одной стороны, опираться на аналогии в других медицинских дисциплинах, и, с другой, — следует учитывать нейрохирургическую специфику.

Казалось бы, дисциплинообразующей операцией применительно к нейрохирургии является трепанация черепа, которая выполнялась еще в доисторические времена. Но такое утверждение ошибочно, поскольку трепанация использовалась для лечения повреждений черепа и его покровов, а отнюдь не мозговой ткани. На роль дисциплинообразующей операции могло бы претендовать намеренное вскрытие твердой мозговой оболочки для удаления опухолей и другой очаговой патологии головного мозга, что произошло в конце XIX в. и положило начало плановой мозговой хирургии.

Поэтому мы должны учитывать комплексность причин выделения нейрохирургии в самостоятельную дисциплину. Другое дело, что удельный вес различных дисциплинообразующих факторов в нейрохирургии существенно различался в разных странах. Если создание нейрохирургических школ, подготовка кадров нейрохирургов и организация нейрохирургических отделений и клиник явились абсолютно необходимой предпосылкой становления нейрохирургии как самостоятельной специальности, то этого нельзя сказать о создании нейрохирургических обществ и издании специализированных журналов. Нейрохирургические журналы в 1930-е гг. издавались лишь в Германии и СССР, но их не было в США, Великобритании и Франции. Нейрохирургические общества в 1920-е гг. возникли лишь в США и Великобритании, а их советский аналог — Нейрохирургический Совет — был создан только в 1934 г. В то же время в Германии и Франции нейрохирургические общества в межвоенный период отсутствовали.

Таким образом, в 1920–1930-е гг. практически одновременно произошла конвергенция всех трех дисциплинообразующих факторов, что и определило становление нейрохирургии как клинической дисциплины в межвоенный период в ведущих странах мира (США, Канаде, Великобритании, Франции, Германии, СССР). Вместе с тем во многих странах мира нейрохирургия стала самостоятельной специальностью только во второй пол. XX в., когда там смогли реализоваться основные компоненты институционального фактора.

Список литературы

1. Горелова Л.Е. Школа М.Н. Шатерникова. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1971.
[Gorelova L.E. The school of M.N. Shaternikov. PhD diss. abstract. M. 1971.]
2. Коротких Р.В. Научная школа как объект исследования // Совет. Здравоохран. 1980. № 10. С. 11–14.
[Korotkikh R.V. Scientific School as an object of study // Sovet. Zdravookhr. 1980; 10: 11–14.]
3. Гузевич Д.Ю. Научная школа как форма деятельности // Вестн. истории естествознания и техники. 2001. № 1. С. 64–93.
[Guzevich D.Yu. Scientific School as a form of activity // Vestn. Istorii estestvoznaniya i tekhniki. 2001; 1: 64–93.]
4. Мельников А. Итоги русской хирургии за последние 25 лет. Л.: Изд. Русского хир. общества Пирогова, 1928. 42 с.
[Melnikov A. Results of Russian surgery over the past 25 years. L.: Izd. Russkogo khir. obshchestva Pirogova. 1928. 42 p.]
5. Лихтерман Б.Л. История хирургии травм головы // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А. Т. 1. М.: «Антидор», 1998. С. 21–46.
[Lichterman B.L. History of head trauma surgery // Clinical guidelines for traumatic brain injury / Ed. by Konovalov A.N., Lichterman L.B., Potapov A.A. Vol. 1. M.: «Antidor». 1998: 21–46.]
6. Скобло М.С. Неврохирургия и проблема кадров // Социалистическое здравоохранение. 1931. № 3. С. 51–55.
[Skoblo M.S. Neurosurgery and personnel problem // Socialisticheskoe zdravookhranenie. 1931; 3: 51–55.]
7. Акименко М.А., Шерешевский А.М. История Института им. В.М. Бехтерева на документальных материалах. Ч. I. СПб., 1999. 220 с.
[Akimenko M.A., Shereshevsky A.M. The history of Institute named after V.M. Bekhterev based on documentary materials. P. I. St. Petersburg. 1999. 220 p.]
8. Лихтерман Б.Л. Нейрохирургия: становление клинической дисциплины. М., 2007. 312 с.
[Lichterman B.L. Neurosurgery: the emergence of clinical discipline. M. 2007. 312 p.]

И.И. Косарев,
д.п.н., к.м.н., профессор, академик РАЕН

I.I. Kosarev,
Doctor of Education, PhD, prof., academician of RANS

Р.В. Шурупова,
к.п.н., д.соц.н., академик Международной Педагогической академии, академик Израильской Независимой Академии развития наук, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе, заведующая отделом социологии управления здравоохранением НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

R.V. Shurupova,
PhD, Doctor of sociology, academician of the International Pedagogical Academy, academician of Israeli Independent Academy of development of sciences, prof. of the chair of theory and technology of teaching in high school, head of the Department of sociology of health care management of the Research Institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance of the I.M. Sechenov First MSU

КТО ДОЛЖЕН ОБУЧАТЬ СТУДЕНТОВ WHO SHOULD TEACH STUDENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Раиса Викторовна Шурупова, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе (факультет управления и экономики здравоохранения), заведующая отделом социологии управления здравоохранением НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования
Адрес: 123022, г. Москва, Б. Предтеченский пер., д. 6, кв. 5
Телефон: 8 (495) 622–96–56
E-mail: akraisa@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 05.03.2014
Статья принята к печати: 17.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Raisa Viktorovna Shurupova, prof. of the chair of theory and technology of teaching in high school, head of the Department of sociology of health care management of the Research Institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance
Address: 5–6 Predtechensky side str., Moscow, 123022
Tel.: 8 (495) 622–96–56
E-mail: akraisa@gmail.com
The article received: 05.03.2014
The article approved for publication: 17.03.2014

Аннотация. В настоящей статье рассматривается проблема педагогического мастерства преподавателей медицинских вузов, анализируются вопросы, связанные с качеством преподавания различных медицинских специальностей.

Annotation. In this paper the authors consider the problem of pedagogical skills of teachers of medical schools, analyze the issues related to the quality of teaching various medical specialties.

Ключевые слова. Педагогика, медицинские специальности, качество преподавания.

Keywords. Pedagogics, medical specialty, the quality of teaching.

Общество производит плутов, а образование
делает одних плутов умнее, чем другие.

О. Уайльд

Проблема педагогического мастерства никогда не утрачивала своей актуальности. Свидетельство тому обилие концепций обучения, методических подходов к решению различных ее аспектов. Наряду с существующими традиционными формами обучения появляются все новые и новые (дистанционные, саморазвитие, собственное определение достаточности учебных программ и выбора самих специальностей, их оценочных критериев качества обучения [1]. Сравнительно недавно во главу этого процесса ставилось всестороннее развитие лично-

сти будущего работника, сегодня акцент делается на его узкой специализации с учетом достижений НТР. Беглый взгляд на учебные программы зарубежных вузов позволяет заключить, что в них над этико-правовыми и культурными ценностями доминирует коммерческий поход к оказанию услуг. Он соседствует с механистическим воззрением на человека, появившимся еще в XVII в. (Ламетри) Именно отсюда берет начало модульный принцип обучения. Человек, как машина, «разбирается» на отдельные части, нуждающиеся в коррекции и ре-

монте в случае заболевания или отклонения в развитии (последние примеры — биопротезирование, разработка моделей искусственного интеллекта и т. д.). Дороговизна лечения обуславливает тенденцию сокращения сроков пребывания пациента в клинике, увеличение оборота больничной койки, делегирование вне стен стационара. За рубежом лечащий врач-хирург все меньше контактирует с больным, возлагая всю дооперационную работу на средний медицинский персонал (документация, клинично-лабораторное обследование, консультация специалистов, подготовка к операции, оформление документов к выписке). Сострадание, этические нормы поведения, излишняя опека считается важным, но побочным делом. Главное — оказание своевременной квалифицированной помощи больному человеку. Не случайно большинство студентов медвузов (медицинских школ, университетов) нацелено на приобретение «узкой специальности». Число лиц, разделяющих такой подход к врачеванию, постоянно увеличивается среди молодежи, идущей в медицину. Активно работают в этом плане и страховые компании, заинтересованные в увеличении прибыли.

Естественно, все это отражается на вузовской программе, в которой еще недавно доля гуманитарных наук составляла порядка 30% от общего количества учебных часов в вузе, в то время как на изучение клинических дисциплин постоянно не хватало времени.

Идеологическая направленность обучения не обогатила клинику. Часто она выступала объектом спекуляций. Провозглашенные принципы всеобщего равенства, доступности социалистических завоеваний часто расходились с реалиями. Человек оставался объектом политического манипулирования, эксплуатации и... сырьевым придатком. На фоне великих преобразований страны эти явления нередко были завуалированы. Неслучайно проблема гуманизации медицинского образования часто обходилась. Самообразование населения тоже было неодинаковым. Как верно подметил В.В. Розанов, образование бывает формальным и неформальным. Первое регулируется государством, официально признано и документировано. Второе связано с самообразованием личности, которая сама определяет, чему и для чего учиться, какими идеалами руководствоваться в собственном развитии [2]. В обоих случаях конечный результат зависит от степени таланта индивида, его целеустремленности и трудолюбия. Есть немало примеров, когда нигде и никогда не учившиеся люди превосходили в интеллекте своих современников (и не только их). И наоборот — когда наличие у человека нескольких дипломов и ученых званий не способствовали их выходу из ряда посредственностей. Не случайно швейцарский педагог-новатор И.Г. Песталоцци считал злым роком образование

без таланта. А И.В. Гете утверждал, что не каждый обучающий нас педагог достоин права называться наставником. Истории известны примеры ранней специализации студентов в научно-педагогической сфере. Она редко оправдывала себя из-за слабости базисной подготовки. Но и послевузовское образование в аспирантуре не лишено недостатков. Здесь, как и в вузе, встречались «отсевы» в силу разных причин. То же самое можно сказать о педагогах — соискателях ученых степеней. Если за рубежом выпускников вузов оценивают комиссии из членов профессиональной ассоциации (или профильных специалистов, приглашенных извне), то в РФ вузы оценивают себя сами, а судьбу молодых специалистов решают Ученые советы с учетом обучения в ординатуре и аспирантуре и выполненных ими диссертационных работ. За рубежом послевузовское образование колеблется от 1 до 5 лет в зависимости от специальности. В итоге там специалистами становятся с 30–32 лет, у нас — в 23–25. Конечно, вспоминаются слова Гиппократов: «В медицине нет врачей, окончивших свое обучение». Выбравший эту профессию человек обрек себя на вечное ученичество. Так что карикатура на бородастого студента имеет свою подоплеку.

Кстати, схожие недочеты встречаются и в отечественной образовательной системе. Это тема т. наз. курьезов, заслуживающая отдельного рассмотрения.

За рубежом в медицинских колледжах и школах большое внимание уделяется самостоятельной работе учащихся (на нее отводится до 70% учебного времени), промежуточная система комплексного контроля знаний и навыков (тестовый подход, имеющий немало критиков). Понимая, что подготовка высококвалифицированных специалистов — занятие дорогое, за рубежом предпочитают импортировать эти кадры из других стран, создавать им комфортные условия жизни и работы. Среди отъезжающих специалистов немало россиян. Это одна из серьезных проблем современности. Что бы ни писали за рубежом о «слабости» обучения в России, данный факт не получает подтверждения. В противном случае наши кадры не были бы востребованы зарубежными работодателями.

К сожалению, на пути реформирования системы образования и науки Россия часто копирует не лучшие примеры, начиная с пресловутых тестов, кончая оценкой качества специалистов (использование коэффициента IQ).

Каждая страна имеет свои традиции обучения и воспитания молодежи, и у каждой из них найдутся те черты, которые можно перенять. Это отмечали многие корифеи отечественной и зарубежной науки и культуры. Обитая в скорлупе собственных убеждений и предпочтений, легко впасть в крайности.

Как выразился один из персонажей чеховской пьесы «Дядя Ваня», «вырождение нации начинается

с косности и невежества» [3]. Этот феномен свойственен всем без исключения медицинским школам.

В последние десятилетия коммерциализация коснулась и науки. В погоне за ее атрибутикой, учеными степенями, званиями и наградами участвуют как рядовые педагоги, так и вузовская администрация. Признание на этом поприще стало неотъемлемой частью самоутверждения личности. Некоторые коллеги не ограничиваются обретением одного академического звания, словно с каждым дополнительно приобретенным дипломом они становятся авторитетнее, нежели были до этого. Опасность явления заключается в том, что такие люди подают отрицательный пример другим, создают атмосферу вседозволенности и торга нравственными ценностями. Если раньше ученые сами готовили себе смену, не преступая границ приличия, то сегодня в их действиях все активнее просматриваются черты меркантилизма и тщеславия. Появление сомнительных научных школ, ориентация на зарабатывание средств (следование принципу «Наука должна быть самооплачиваемой», как и образование в глазах некоторых чиновников) толкают вузовских работников на подсудные дела. И это деяние провозглашается нормой деятельности лиц, обязанных «сеять разумное, доброе, вечное» (Н.А. Некрасов).

Девальвация академического статуса — обыденное явление вузовской среды. Между тем еще Н.И. Пирогов в статье «Университетский вопрос» отмечал: «У нас еще непременно хотят все, даже научные заслуги и достоинство ценить по штату и должностям». При этом он же отмечал, что «жажда знаний тревожит немногих» [4].

Наука, по И.П. Павлову, требует от человека всей его жизни. «И если бы у вас было две жизни, то и их бы не хватило вам!» [5].

И когда этот принцип нарушается, то она является попутным занятием, своего рода хобби. В истории науки были такие случаи, но они касались гениальных людей типа Д.И. Менделеева, А.П. Карпинского, А.Д. Сахарова и др., каковыми многие современники не являются, оставаясь всего-навсего функционерами. Подобные примеры развращающе действуют на учащихся и молодых специалистов.

История медицины полна примеров высокой результативности сотрудничества педагогов и студентов. Они восходят к М.В. Ломоносову, имели место после него и наблюдаются в наши дни. Приведем некоторые из них: И.М. Сеченов и М.Н. Шатерников (профессор); Б.В. Петровский и В.И. Шумаков (академик РАМН и РАН); В.В. Серов и М.А. Пальцев (академик РАМН и РАН); Ю.П. Лисицын и Н.В. Полунина (чл.-корр. РАМН); К.В. Судаков и В.Г. Зилов (академик РАМН).

Любопытные сведения приведены в книге С.В. Грачева и Л.В. Михеевой «Инновационные технологии подготовки кадров резерва исследовате-

лей для медицинской науки и высшей медицинской школы» (М., 2011).

В ней подытожен двадцатилетний опыт работы факультета подготовки научно-педагогических кадров ММА им. И.М. Сеченова (ныне Первого МГМУ). За относительно короткий период (с 1993 г. по 2000 г.) здесь было подготовлено ок. 50 докторов и более 500 кандидатов наук из 778 человек, участвовавших на факультете. Из них многие получали стипендии Правительства и Президента РФ, а около 25% — стипендии Президента РФ для обучения за рубежом [6].

Со сменой руководства вуза факультет прекратил свое существование. Возобладала концепция, согласно которой задачей вуза является подготовка врачебных кадров, а не ученых. Точка зрения странная, если учесть, что без науки не может быть полноценной учебы. Так можно дойти и до абсурда, задавшись вопросом: зачем наделять академическим статусом ученых из числа педагогов, если они серьезно не занимаются наукой, а в основном заняты административной работой, представительством в государственных органах власти, других высоких инстанций?

Все это не праздные вопросы на фоне начавшейся реорганизации РАН, иных академических структур. Необходимо оставить неоспоримым постулат Н.И. Пирогова: обучать студентов должны высококлассные профессионалы, а не те, кто таковыми не являются.

Список литературы

1. Косарев И.И., Шурупова Р.В. Слово о педагоге // Врач скорой помощи. 2013, № 4. С. 74-77.
[Kosarev I.I., Shurupova R.V. Word about the educator // Vrach skoroj pomoschi. 2013; 4: 74-77.]
2. Розанов В.В. Сумерки просвещения. М.: «Педагогика», 1990.
[Rozanov V.V. Twilights of education. M.: «Pedagogika». 1990.]
3. Чехов А.П. Рассказы и повести. М.: «Правда», 1979.
[Chekhov A.P. Stories and novels. M.: «Pravda», 1979.]
4. Пирогов Н.И. Университетский вопрос. Избр. пед. соч. М.: Медицина, 1958. 336 с.
[Pirogov N.I. University question. Selected ped. Op. M.: Medicina. 1958. 336 p.]
5. Павлов И.П. Письмо к молодежи // Избранные произведения. 2-е изд. М.: АН СССР, 1949.
[Pavlov I.P. A Letter to Youth // Selected Works. 2-nd ed. M.: USSR AS. 1949.]
6. Грачев С.В., Михеева Л.В. Инновационные технологии подготовки кадров резерва исследователей для медицинской науки и высшей медицинской школы. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011.
[Grachev S.V., Mikheeva L.V. Innovative technologies of training the medical science researchers for higher medical school. M.: «GEOTAR-Media». 2011.]

НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

The Research institute of pharmacy of the First MSU
named after I.M. Sechenov

МАТЕРИАЛЫ II-Й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И СЫРЬЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ»

(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

MATERIALS OF THE II-ND SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «MODERN ASPECTS OF THE USE OF VEGETABLE RAW MATERIAL AND RAW MATERIALS OF NATURAL ORIGIN IN MEDICINE»

*(ABSTRACTS)***КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:****Адрес:** 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45**Телефон:** 8(499) 128-58-00**E-mail:** teryoshinan@mail.ru

27 февраля 2014 года в НИИ фармации прошла II Научно-практическая конференция «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине».

Целью конференции было рассмотреть вопросы использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине, способствующие расширению сырьевой базы лекарственного сырья природного происхождения и внедрению современных методов анализа и стандартизации.

В рамках работы конференции в соответствии с ее целью были представлены на обсуждение следующие вопросы:

Современные аспекты стандартизации растительного сырья и сырья природного происхождения.

Фармакогностические и фитохимические проблемы использования сырья природного происхождения.

Сырье природного происхождения: проблемы использования, стандартизации и пути решения

Технологические аспекты получения сырья природного происхождения.

Использование препаратов природного происхождения в клинической медицине.

В работе конференции приняли участие 75 участников, в том числе из зарубежных стран (Узбекистан, Грузия).

Из институтов и других научных учреждений 31 человек; молодые ученые, аспиранты, студенты – 27 человек. В работе конференции принимали участие ученые из 13 учреждений, в том числе: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва; ГОУ ВПО Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского; ГНУ ВИЛАР, Москва; Российский университет дружбы народов, Москва; Воронежский государственный университет, Воронеж; ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; Башкирский государственный медицинский университет, Уфа; ГБОУ СПО «Фармацевтический колледж Департамента здравоохранения города Москвы; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, Москва; Самаркандский медицинский институт. Узбекистан; Грузинский технический университет.

ДОКЛАДЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЙ К КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Саканян Е.И., Сакаева И.В., Рукавицына Н.П.

*Москва, Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва*

В современных условиях мировой глобализации рынка фармацевтической продукции основной тенденцией развития национальных стандартов и фармакопейного анализа становится гармонизация требований предъявляемых к качеству лекарственных средств (ЛС) отечественными и зарубежными производителями и унификация проводимых испытаний.

Анализ материалов отечественных и зарубежных фармакопей позволил установить, что монографий/ОФС, регламентирующих отдельные показатели качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и методы их анализа, более 40. Наибольшее число общих монографий включено в Европейскую, Британскую и Белорусскую фармакопеи — не менее 30.

Такие монографии, как «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья», «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье», «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа», «Допустимые/посторонние примеси», «Общая зола» и «Определение золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте» включены в большинство зарубежных фармакопей, а также в Государственную фармакопею СССР XI издания (ГФ РФ).

Ряд методов определения показателей, регламентирующие качество ЛРС, описаны в монографиях только отдельных фармакопей. Так «Определение соотношения палисада», «Определение числа фрагментов растительных тканей, отделенных анасто-

мозами» нормируется лишь Аюрведической фармакопеей Индии, «Определение чистоты в ЛРС с помощью генетической информации» — Японской фармакопеей; определение сердечных гликозидов нормируются лишь ОФС ГФ РФ. Монографией Аюрведической фармакопеи Индии под названием: «Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды» и «Специальные процедуры, используемые при анализе алкалоидов нормируется содержание ядовитых и сильнодействующих групп БАВ. Такой показатель качества, как «Зола, растворимая в воде» нормируется монографиями, представленными в фармакопеях США и Индии. Только в ГФ СССР XI издания были включены такие ОФС, как «Хранение лекарственного растительного сырья», «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья», а также «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья амбарными вредителями». Вместе с тем, в ГФ РФ до нынешнего времени отсутствуют ОФС, регламентирующие качество ЛРС по таким показателям, как «Тяжелые металлы», «Афлатоксины», «Охратоксины», «Остаточные пестициды». В заключении следует отметить, что большинство действующих в Российской Федерации ОФС, регламентирующих качество лекарственного растительного сырья нуждаются в пересмотре как по перечню, так и по содержанию. При этом требования этих статей должны быть гармонизированы с требованиями аналогичных монографий ведущих зарубежных фармакопей для последующего обеспечения соответствия качества лекарственных средств отечественного производства зарубежным аналогам.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Самылина И.А., Саканян Е.И.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

В Государственной Фармакопее XI издания отсутствует общая фармакопейная статья, характеризующая все многообразие требований к лекар-

ственному растительному сырью.

С этой целью разработан проект общей фармакопейной статьи «Лекарственное растительное сы-

рье», в которой представлены основные термины и определения, классификация, охарактеризованы производство лекарственного растительного сырья, требования к подлинности, испытаниям, в которых приведены многочисленные показатели качества и безопасности.

В разделе основные термины и определения приведены понятия в соответствии с ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств». Лекарственные средства-вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Лекарственное растительное сырье — свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями — производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

Лекарственный растительный препарат — лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке.

По классификации сырье представлено различными морфологическими группами: цветки, листья, травы, плоды, семена, коры, корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы и др., требования, к качеству которых представлены в соответствующих общих фармакопейных статьях. Лекарственное растительное сырье может быть цельным, измельченным и порошком.

Цельное сырье — лекарственное растительное сырье, собранное в соответствии с предъявляемыми требованиями и представленное, чаще всего, целыми морфологическими органами (листьями, цветками, плодами, корнями и др.) или реже их частями.

Измельченное сырье — лекарственное растительное сырье, измельченное до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером от 3 до 7 мм (большинство видов лекарственного рас-

тительного сырья — до 7 мм, листья эвкалипта — до 5 мм, листья толокнянки и брусники — до 3 мм).

Порошок — лекарственное растительное сырье, измельченное до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером от 0,16 до 0,31 мм (большинство видов лекарственного растительного сырья в фильтр-пакетах — до 2 мм, корневища аира, корни алтея, корни солодки — до 0,31 мм, кора крушины для при приготовления пилюль — до 0,16 мм).

Требования к каждой из этих групп сырья отличаются и представлены в фармакопейных статьях на определенный вид лекарственного растительного сырья.

По наличию групп биологически активных веществ сырье классифицируют как содержащее эфирные масла, дубильные вещества, флавоноиды, алкалоиды, полисахариды, витамины и др. Методики определения содержания групп биологически активных веществ приведены в общих фармакопейных статьях или в статьях на определенный вид лекарственного растительного сырья.

По назначению различают лекарственное растительное сырье для получения лекарственных растительных препаратов (настои и отвары) и для получения лекарственных средств растительного происхождения (настойки, экстракты и др.).

Лекарственное растительное сырье получают от культивируемых или дикорастущих лекарственных растений, а также путем культивирования растительных тканей. Для обеспечения качества лекарственного растительного сырья необходимо соблюдать соответствующие правила культивирования, заготовки, сушки, измельчения и хранения.

Подлинность лекарственного растительного сырья определяют по внешним признакам, микроскопией, качественными реакциями, ТСХ, спектральными характеристиками. Методики определения всех перечисленных показателей включены в соответствующие фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье.

С целью контроля доброкачественности лекарственного растительного сырья фармакопейные статьи включают подраздел «Числовые показатели», предусматривающий количественное определение действующих веществ (БАВ) или оценку биологической активности; влажности; содержания золы общей и золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты; измельченности и содержания примесей.

Методики определения влажности, содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, измельченности и содержания примесей изложены в соответствующих общих статьях.

Методики определения действующих веществ и оценки биологической активности представлены в

фармакопейных статьях. Общие статьи: «Определение дубильных веществ», «Определение эфирных масел», «Определение экстрактивных веществ».

В Государственной Фармакопее должны быть предъявлены требования к допустимым нормам тяжелых металлов, остаточных количеств пестицидов, радионуклидов. Методики определения данных показателей изложены в общих статьях: «Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье. Стронций -90 и цезий -137. Отбор проб, анализ и оценка результа-

тов». Также регламентируются микробиологические показатели, определение которых описано в общей статье «Определение микробиологической чистоты».

Определение сроков стабильности лекарственного растительного сырья проводят в естественных условиях.

Срок годности высушенного лекарственного растительного сырья обычно составляет 1- 5 лет, свежесобранного (сок алоэ, сок каланхоэ, сок плодов облепихи, сок плодов боярышника, сок плодов черники др.) — 1-3 суток.

«Упаковка», «Маркировка», «Транспортирование» проводятся в соответствии с действующей нормативной документацией.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЗУЕМОГО ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

Сорокина А.А., Рудакова И.П., Самылина И.А

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Настои и отвары — жидкая лекарственная форма, применяемая в медицинской практике не одно тысячелетие. За этот длительный период их роль в терапии многих заболеваний остается достаточно высокой. В водных извлечениях из лекарственного растительного сырья (ЛРС) наряду с давно известными свойствами при углубленном фармакологическом изучении открываются новые эффекты.

Настои и отвары входили во все Российские фармакопеи, начиная с первого издания (1866), основой которого стал сделанный в 1798г перевод с латинского на русский язык 2-го издания гражданской фармакопеи. В первых 7 изданиях фармакопеи существовали разнообразные технологические вариации и комбинации приготовления настоев и отваров. Кроме того, в фармакопеях были частные статьи на настои из конкретного вида ЛРС. К настоящему времени в ГФ XI изд. сохранился только один способ изготовления водных извлечений — настаивание на кипящей водяной бане. Частные фармакопейные статьи на настои были исключены еще в ГФ X изд. (1967г). За последние 50 лет содержание общей фармакопейной статьи (ОФС) по водным извлечениям существенно не менялось. И в ней не нашли отражения как результаты научных исследований, так и совершенствование промышленных предприятий, выпускающих ЛРС. ОФС ГФ XI изд. не учитывала многофакторность ЛРС, используемого для изготовления водных извлечений, которая проявляется в разнообразной гистологической структуре сырья, разном химическом составе и различной дисперсности. Не принимался во внимание факт выпуска промышленностью одного и того же вида сырья в разных формах — фасованного в пачки и в фильтр-пакеты. Приводи-

мая в инструкциях методика изготовления настоев из ЛРС, фасованного в фильтр-пакеты, не имела фармакопейного подтверждения. Все эти недостатки действующей нормативной документации были исправлены в разработанном проекте ОФС «Настои» для последующих изданий ГФ РФ. Проявление системности в анализе нашло отражение в структуре проекта ОФС. Так же как и для других жидких лекарственных форм для настоев предложены качественные характеристики и числовые показатели. К первым были отнесены прозрачность, pH, цвет, запах и вкус. В анализе настоев рекомендовано использовать реакции и хроматографические пробы, используемые ГФ для анализа гидрофильной фракции биологически активных веществ (БАВ) ЛРС. Качество изготовленных настоев рекомендовано оценивать по показателю «сухой остаток» и содержанию действующих веществ, к которым относятся различные группы гидрофильных соединений (полисахариды, дубильные вещества, фенологликозиды, флавоноиды, антраценпроизводные, сапонины, органические кислоты, аскорбиновая кислота и др.). А для ЛРС, применяемого для изготовления настоев, рекомендовано ввести показатель «экстрактивные вещества при настаивании», который характеризует сумму гидрофильных БАВ ЛРС, переходящую в извлечение, полученное при условиях, совпадающих с условиями изготовления настоев. Это положение особенно актуально, т.к. более 20% от общего числа видов ЛРС, применяемого для изготовления настоев, стандартизуется по соединениям не растворимым или плохо растворимым в воде.

Наряду с проектом ОФС «Настои» был разработан ряд проектов ОФС подчиненного характера,

которые необходимы для ее нормального функционирования. Это проекты ОФС: «Определение коэффициентов водопоглощения и набухания ле-

карственного растительного сырья», «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье», «Показатель горькости».

ВИКАРНЫЕ ТАКСОНЫ СЕМЕЙСТВА RANUNCULACEAE КАК ОБЪЕКТЫ ПОИСКА НОВЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ

Луферов А.Н.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Викарирующие, т.е. замещающие географически и/или экологически близкородственные таксоны представляют собой перспективные объекты исследования полезных, в том числе, лекарственных растений. Экспериментальные исследования показали, что, если один из викариантов уже используется в медицине, то для этих же целей можно апробировать, а затем с большой вероятностью рекомендовать для практического применения и другие филогенетически близкие викарианты.

Приведём примеры исследованных нами викарирующих видов, содержащих ценные для использования в медицине биологически активные вещества.

1). *Aconitum consanguineum* Worosch. (приамурский вид) — *A. stoloniferum* Worosch. (восточноазиатский вид: Приморье, северо-восток Китая, КНДР) — *A. woroschilovii* Luferov (Камчатка). Содержат дитерпеновые алкалоиды, флавоноиды.

2). *Delphinium elatum* L. (европейско-сибирский вид) — *D. ochotense* Nevski (якутско-охотский вид). Содержат дитерпеновые алкалоиды, флавоноиды.

3). *Cimicifuga simplex* (Wormsk. ex DC.) Turcz. (восточносибирско-дальневосточно-восточноазиатский вид) — *C. taiwanensis* (J. Compton, Hedd. et T.Y.A. Yang) Luferov (Остров Тайвань). Содержит изопреноидные 2-метил хромоны, флавоноиды.

4). *Thalictrum simplex* L. (евразийский вид) — *Th. ussuriense* Luferov (восточноазиатский вид: Приморье, Приамурье, северо-восток Китая, КНДР). Содержат бензил-изохинолиновые алкалоиды, флавоноиды.

Впервые проанализирован викаризм лютиковых на подвидовом уровне, из которых наиболее

интересны для дальнейших исследований следующие.

1). *Aconitum delphinifolium* DC. subsp. *delphinifolium* (берингийский эндемик: Камчатка, Чукотка; США: Аляска, Алеутские острова) — *A. delphinifolium* subsp. *anadyrense* Worosch. (восточносибирско-берингийский эндемик: от Якутии до Аляски и Алеутских островов) — *A. delphinifolium* subsp. *pseudokusnezowii* (Worosch.) Worosch. (западноохотский эндемик: север Хабаровского края, юго-запад Магаданской области) — *A. delphinifolium* subsp. *pavlovae* (Worosch.) Worosch. (североохотский эндемик: юг Магаданской области) — *A. delphinifolium* subsp. *suglandulosum* (Khokhr.) Luferov (восточносибирско-охотский эндемик: Якутия, Магаданская область). Содержат дитерпеновые алкалоиды, флавоноиды.

2). *Aconitum kusnezoffii* Reichenb. subsp. *kusnezoffii* (Восточная Сибирь, Приамурье, Приморье, северо-восток Китая, КНДР) — *A. kusnezoffii* subsp. *birobidshanicum* (Worosch.) Luferov (маньчжурский эндемик: Приамурье, северо-восток Китая, восток Монголии). Содержат дитерпеновые алкалоиды, флавоноиды.

3). *Caltha palustris* L. subsp. *palustris* (евразийско-североамериканский голарктический подвид) — *C. palustris* subsp. *sibirica* (Regel) Luferov (сибирско-дальневосточный аркто-бореальный подвид) — *C. palustris* subsp. *renifolia* (Tolm.) Luferov (камчатский бореальный эндемик) — *C. palustris* subsp. *violacea* (Khokhr.) Luferov (якутско-североохотско-чукотский эндемик). Содержат бензил-изохинолиновые алкалоиды, тритерпеновые сапонины, флавоноиды, лактоны, дубильные вещества.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА.

Бобкова Н.В., Ермакова В.А., Самылина И.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Вопросы стандартизации и контроля качества лекарственных средств, в том числе и растительных, остаются приоритетными для отечественной фармации на современном этапе. Метод микроскопического анализа, являясь одним из старейших и традиционных методов оценки подлинности ле-

карственного растительного сырья (ЛРС), не теряет своей актуальности. Во все ведущие современные фармакопей включены общие фармакопейные статьи, регламентирующие микроскопический метод.

Наряду с оценкой качества цельного ЛРС как субстанции, метод микроскопического анализа

должен использоваться и в оценке качества готовых лекарственных средств, таких как таблетки, драже, капсулы и др., в состав которых входит нативное ЛРС.

Ассортимент таких препаратов имеет тенденцию к расширению за счет препаратов восточной, в том числе китайской медицины, в традициях которой принято использование многокомпонентных высокодисперсных смесей измельченного растительного сырья, а нередко, сырья животного и минерального происхождения.

Для этапа идентификации и определения подлинности роль микроскопического анализа является ключевой. Он позволяет дифференцировать нативное сырье от растительных экстрактов и компонентов иного происхождения; доказать наличие тех или иных морфологических групп сырья, и по возможности (при наличии высоко специфичных диагностических признаков) подтвердить присутствие в препарате отдельных компонентов.

На кафедре фармакогнозии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в течение ряда лет проводятся исследования по изучению возможности определения подлинности растительных порошков в многокомпонентных лекарственных средствах. Разработаны методики микроскопической идентификации листьев крапивы и луковиц чеснока в таблетках «Аллохол», коры крушины и корневищ аира в таблетках «Викаир» и «Викалин», травы термопсиса в «Таблетках от кашля», ЛРС в многокомпонентных препаратах традиционной китайской медицины.

На их основании были сформулированы общие подходы к проведению пробоподготовки к микроскопическому исследованию, позволяющей максимально освободить растительный объект от других лекарственных и вспомогательных составляющих препарата, тем самым визуализировать его для микроскопического анализа.

Пробоподготовка включает следующие стадии: 1. Разрушение оболочки; 2. Разрушение ядра таблетки; 3. Растворение вспомогательных и сопутствующих веществ; 4. Просветление растительных частей; 5. Приготовление микропрепаратов.

В ходе проведенных исследований была изучена и доказана возможность применения микроскопического анализа с целью определения подлинности многокомпонентных лекарственных средств восточной медицины. Установлено, что диагностируемость компонентов напрямую зависит от сложности состава лекарственного средства. (В малокомпонентных препаратах с разными морфологическими группами сырья она легче, чем в многокомпонентных с сырьем одинаковых морфологических групп).

Определить подлинность или групповую принадлежность сырья (компонента препарата) удавалось осуществить по наиболее характерным в условиях высокой дисперсности анатомо-диагностическим признакам. К ним относятся в основном элементы механических и проводящих тканей (фрагменты волокон, сосудов, каменные клетки), а также включения оксалата кальция. Удалось идентифицировать в препаратах и сырье животного происхождения.

ИННОВАЦИОННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Марахова А.И., Сорокина А.А., Самылина И.А., Федоровский Н.Н.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

В настоящее время ряд фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье (ЛРС) требует пересмотра и усовершенствования в связи с развитием приборно-аналитической базы. Другой причиной является различие в химическом составе отечественного ЛРС и сырья, поступающего по импорту.

Для достоверного установления качества ЛРС необходимо применять в анализе стандартные образцы биологически активных веществ (БАВ), доминирующих в химическом составе растения. На отечественном рынке ассортимент стандартных образцов крайне скудный, в то время как закупка дорогостоящей зарубежной продукции сильно повлияет на стоимость ЛРС и растительных препаратов.

В связи с вышесказанным актуальной является разработка экономически выгодного и малотрудоемкого способа выделения индивидуальных БАВ из ЛРС.

Авторами разработана установка, позволяющая проводить раздельную экстракцию БАВ под действием переменного и постоянного напряжения в широком диапазоне условий. Установка состоит из экстракционного сосуда, представляющего собой стеклянный, или выполненный из нержавеющей стали цилиндр, оборудованный патрубками для подачи и слива экстрагента, снабженный сетчатыми пластинчатыми электродами из нержавеющей стали. Между электродами находится проницаемая бумажно – волокнистая мембрана, равная по размерам площади электродов, для измельченного растительного сырья, распределенного между ними тонким слоем. Напряжение различной частоты 0-10⁵ Гц подводится к электродам от генератора переменного или постоянного тока через таймер. Внизу экстракционного сосуда находится мешалка. Экстракция проводится дистиллированной водой.

Поскольку электропроводность дистиллированной воды практически равна нулю, то и ток равен нулю, то есть в соответствии с законом Джоуля — Ленца процесс экстракции не сопровождается разогревом раствора. Движущей силой экстракции в этом случае является «раскачивание» молекул БАВ, содержащихся в ЛРС и энергия вращения диполей воды.

Предлагаемая нами установка обеспечивает однородность электрического поля в пространстве между плоскими электродами, куда помещается растительное сырье. В этом случае процесс экстракции во всем объеме одинаков. Кроме того, высокая площадь поверхности используемых сетчатых электродов резко снижает возможные плотности тока и температура электролита остается постоянной (комнатной). Материалом используемых нами электродов является нержавеющая сталь, что обеспечивает их коррозионную устойчивость и, следовательно, — отсутствие посторонних ионов в экстракте.

Таким образом, заложенные нами в конструкцию экстрактора незначительное электродное расстоя-

ние и высокая площадь поверхности электродов позволяют сформировать однородное электрическое поле, пронизывающее сырье, создать существенную напряженность электрического поля в рабочем пространстве без уменьшения объема растительного сырья.

Анализ экстрактов, полученных из нескольких видов ЛРС (цветки ромашки аптечной и бессмертника, трава чабреца и полыни) позволил выявить ряд условий, при которых осуществима раздельная экстракция дубильных веществ и флавоноидов; повышается выход эфирного масла в виде отдельной фазы. Спектральный анализ извлечений, содержащих флавоноиды, показал разницу в длинах волн максимумов поглощения комплексов с алюминия хлоридом, что свидетельствует об экстракции различных по составу соединений.

Таким образом, можно заключить, что дальнейшие исследования в этой области способны привести к установлению параметров, при которых возможно выделение индивидуальных чистых БАВ для получения стандартных образцов.

РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-МЕТОДОВ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВЕЩЕСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО И ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Дубинская В.А.¹, Поляков Н.А.¹, Астраханова М.М.²

¹ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Разработка методов экспрессного анализа суммарных природных биологических веществ растительного и животного происхождения (эфирного масла и природного гидроксиапатита) является актуальным и важным.

Материалами исследования являлись биологические объекты растительного и животного происхождения.

В качестве растительных материалов исследования использовали эфирное масло пихты и сосны сибирской, собранных в Красноярском крае, которое может являться источником создания новых фитопрепаратов.

Материалами для исследования животного происхождения являлись биологические минерализованные образцы, такие как костная ткань бедренных костей мужчин возрастной группы (19–44 года). Основной фазой деорганифицированной костной ткани является гидроксиапатит. В сочетании с биостимуляторами гидроксиапатит используется для заполнения костных полостей и зон между костными фрагментами при лечении заболеваний костно-суставного аппарата.

Биологическую активность исследуемых эфирных масел определяли с помощью молекулярных тест-систем *in vitro*, на основе ферментов глутати-

онредуктазы [ГР], каталазы [КАТ] и ацетилхолинэстеразу [АХЭ] [3].

Для определения энергии окисления органического компонента костной ткани использовали прибор ДСК Netzsch STA 449 в температурном интервале 20–1000 °С при скорости нагревания 10 К в мин.⁻¹

Полученные данные с помощью ферментных тест-систем *in vitro* показали, что эфирные масла пихты и сосны сибирской значительно активируют ферменты КАТ и ГР, играющих ключевую роль в обеспечении регуляции свободно радикального окисления клетки. Биологическое действие исследуемых эфирных масел выражающиеся в увеличении скорости реакции КАТ и ГР коррелирует с наличием антиоксидантных свойств эфирных масел, способствующих обезвреживанию свободных радикалов еще до развития эффекта повреждения биомолекул в организме.

АХЭ — фермент, катализирующий реакцию гидролиза природного нейромедиатора ЦНС ацетилхолина. Пихтовое и сосновое эфирные масла ингибируют скорость реакции АХЭ практически на 80 %. Блокирование АХЭ в организме человека приводит к накоплению ацетилхолина в органах и тканях, усиливая его действие как возбуждающего медиато-

ра в нервно-мышечном соединении (возбуждение нервных клеток, сокращение мышц).

Другим важным природным биологически соединением является гидроксиапатит, полученный деорганификацией костной ткани при котором необходим контроль содержания органической фазы на этапах деорганификации.

Предложенный способ включает построение каллибровочной таблицы позволяющей, используя значение энергии окисления органического компонента

костной ткани, измеренной методом дифференциально-сканирующей калориметрии, определить количество органического вещества в костном образце. Таким образом, были получены данные содержания органического вещества в костной ткани в нативном состоянии и на различных этапах деорганификации. Предложенный способ позволяет оптимизировать и упростить технологический процесс получения образцов с заданной степенью деорганификации и значительно сократить продолжительность анализа.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА И ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ТАНАЦЕХОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Карабаева В.В., Вычканова С.А.
ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

Цель: изучение применения танацехола при хроническом холецистите.

Материалы и методы: танацехол — оригинальное отечественное лекарственное средство, представляет собой сухой очищенный экстракт, получаемый из цветков пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare* L. семейства *Asteraceae*. Исследования проводили в амбулаторных условиях на базе КДП 121. Под наблюдением находились 14 пациентов в возрасте 20-65 лет женского (13) и мужского (1) пола с хроническим холециститом, с продолжительностью заболевания 1-9 лет, в том числе в стадии обострения (1), в стадии стихающего обострения (1), в стадии ремиссии (12), с наличием билиарного сладжа (4). Обследование больных проводили по следующим разделам: клинический, лабораторный и инструментальный. Большинство пациентов при обращении отмечали ноющие боли, дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии. У 13 пациентов отмечали диспептический синдром: наиболее часто горечь во рту (11), изжога (4), отрыжка (3), тошнота (2). Лабораторный раздел включал общий анализ крови, биохимические анализы. При УЗИ изучался желчный пузырь, наличие билиарного сладжа, его характер и выраженность. Танацехол назначали по 2 таблетке за 20-30 минут до приема пищи 3 раза в

день в течение 20-25 дней на фоне стандартной терапии (диета, спазмолитики, ферменты). В конце лечения учитывали динамику основных клинических симптомов, данные биохимических исследований и УЗИ. Степень выраженности болевого и диспептического синдромов оценивали в баллах (от 0 до 4).

Результаты: проведенная терапия танацехолом привела к исчезновению болезненности при пальпации в правом подреберье у 9 пациентов, уменьшению у 4, у 1 осталось ощущение дискомфорта в правом подреберье. В результате средний балл выраженности болевого синдрома снизился с 2,4 до 0,5, диспептического — с 2,4 до 1,2. При проведении контрольных биохимических исследований отмечали уменьшение содержания уровня холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, билирубина, АСТ, АЛТ в сыворотке крови. Контрольное УЗИ показало исчезновение билиарного сладжа у 2 пациентов, уменьшение — у 2.

Выводы: При назначении танацехола пациентам с хроническим холециститом в условиях поликлиники, удалось выявить наличие выраженного лечебного эффекта, что подтверждено результатами лабораторных и инструментальных исследований.

Отмечено, что рациональное применение танацехола может привести к уменьшению или даже исчезновению билиарного сладжа.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭВКАЛИМИНА И ИБУПРОФЕНА В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Князькова А.С.¹, Семкина О.А.²
¹ЦКП (НОЦ) РУДН
²ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

В настоящее время в России прослеживается тенденция к увеличению потребительского спроса к препаратам, получаемых из лекарственных растений. Это связано с традициями и накопленным

опытом в исследовании и использовании субстанций из растительного сырья. Поэтому внедрение в стоматологическую и общую врачебную практику лекарственных форм для лечения воспалительных

заболеваний полости рта с использованием растительных экстрактов позволит расширить ассортимент фитопрепаратов и повысить эффективность лечения.

Одним из действенных средств для лечения различных заболеваний полости рта является *Эвкалимин*, представляющий собой очищенную сумму терпеноидных альдегидофенолов (эглобелей) и тритерпеноидов, выделяемых из листьев или побегов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.) Препараты на основе Эвкалимина (в стоматологической практике применяют 0,25% и 1% спиртовые растворы) оказывают бактерицидный, противовирусный и противовоспалительный эффект.

Использование одного лишь антимикробного компонента зачастую бывает недостаточно эффективно. Учитывая болезненные ощущения, сопровождающие большинство воспалительных заболеваний полости рта, целесообразно применять анальгезирующие средства. Эффективным и широко применяемым в стоматологии нестероидным обезболивающим и противовоспалительным препаратом является *Ибупрофен*, назначаемый в виде таблеток или сиропов (в педиатрии).

Однако в успехе лечения важную роль играет не только наличие высокоэффективных субстанций, но и выбор лекарственной формы. В стоматологии применяются различные способы введения препаратов, например полоскания, ванночки, лечебные повязки. Однако данные методы не всегда удобны для пациентов. Наиболее эффективным считается назначение аппликационных лекарственных средств (мази, кремы, гели), которые действуют

локально, оказывая антимикробный, антисептический, противовоспалительный и другие эффекты.

В настоящее время на базе Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений и Центра коллективного пользования Российского университета дружбы народов проводится научно-исследовательская работа по разработке состава и технологии дентального геля, содержащего Эвкалимин и Ибупрофен. Данная лекарственная форма была выбрана не случайно — гели остаются одной из самых высокоэффективных лекарственных препаратов в стоматологии: обеспечивают более равномерное нанесение, чем кремы и мази, и широко применяются для сорбирования экссудата.

Комбинация «Эвкалимин-Ибупрофен» позволяет сочетать в лекарственной форме антимикробный, противовоспалительный и анальгезирующий эффект.

На данный момент изучены физико-химические и технологические свойства субстанций при их совместном введении в лекарственную форму, а также разработан состав и технология изготовления дентального геля с использованием современного лабораторного оборудования.

Дентальный гель непрозрачный, зеленоватого оттенка с приятным запахом и сладковатым вкусом. В качестве гелеобразующего агента выбран карбомер. В состав также включены пластификаторы и растворители (ПЭГ-400, спирт этиловый), подсластитель (мальтит), консервант (бензойная кислота), вкусовые добавки.

В данный момент проводятся исследования полученного геля, включающие количественный анализ и микробиологический мониторинг.

РАЗРАБОТКА ГЕЛЯ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АРНИКИ ОБЛИСТВЕННОЙ И КАШТАНА КОНСКОГО ОБЫКНОВЕННОГО СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

Бондаренко О.В., Семкина О.А., Джавахян М.А., Охотникова В.Ф., Грибкова Е.И.
ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

На современном рынке лекарственных средств существует множество препаратов, обладающих ранозаживляющей и противовоспалительной активностью. Анализ потребительских предпочтений показывает, что максимальным спросом в настоящее время пользуются препараты, содержащие биологически активные вещества из лекарственного растительного сырья. Для них характерна высокая эффективность, хорошая переносимость в терапевтических дозах и отсутствие побочного действия. Главной задачей данного исследования является разработка состава и технологии изготовления комплексного препарата для наружного применения на основе каштана конского обыкновенного семян

экстракта сухого и арники облиственной травы экстракта сухого. На данном этапе изучена растворимость сухих экстрактов, определена форма, размер и микроструктура частиц экстрактов, выбран структурообразователь для изготовления геля — Карбопол (EDT 2020). Определена вязкость и значение pH полученной лекарственной формы.

Арники экстракт сухой представляет собой аморфный порошок от серо-желтого до коричневого цвета. Это гигроскопичный порошок с низкой сыпучестью, со временем комкуется и отсыревает. Экстракт необходимо хранить в хорошо укупоренной таре. *Сухой экстракт семян каштана конского обыкновенного* представляет собой аморфный ги-

гроскопичный порошок желто-коричневого цвета со специфическим запахом.

Частицы сухого экстракта арники облиственной представляют собой объемные, иногда плоские кристаллы. Размеры частиц варьируют от 3 до 130 мкм. Поверхность гладкая или шероховатая. Частицы сухого экстракта семян каштана конского обыкновенного в виде конусов, пластин и многогранников с бугристой поверхностью. Размер от 5 до 200 мкм и более. Частицы смеси сухих экстрактов плоские с бугристой поверхностью. Размер варьирует от 3 до 200 мкм. Эти данные необходимы для понимания процесса растворения данных сухих экстрактов, поскольку форма и размер частиц оказывают существенное влияние стабильность и на равномерность растворения. Была изучена возможность совместного растворения арники облиственной и каштана конского сухих экстрактов. Сухой экстракт арники растворим в системе растворителей ПЭГ 400 : вода 1:3 и пропиленгликоль : вода в соотношении 1:3, сухой экстракт каштана растворим в горячей воде. Для изготовления геля на

основе сухого экстракта арники подходит карбопол ЕТД 2020 1%. Это прозрачный гель, темно-коричневого цвета, однородной консистенции, легко наносится на поверхность кожи, не оставляет следов на поверхности. В качестве нейтрализующего компонента использован гидроксид натрия. В качестве консерванта использовался нипагин — метиловый эфир парагидроксibenзойной кислоты.

При измерении вязкости геля на основе сухих экстрактов арники облиственной и каштана конского обыкновенного получили среднее значение вязкости 49 Пз., что соответствует норме для гелей на основе карбопола 1% (от 45 - 77 Пз.).

В результате проведенных исследований осуществлен выбор вспомогательных веществ, разработан состав и технология получения геля на основе сухих экстрактов, полученных Сотрудниками лаборатории фотохимии Всероссийского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) из травы арники облиственной и семян каштана конского обыкновенного и изучены показатели качества

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА СВЕЖЕПРИГОТОВЛЕННОГО ЭФИРНОГО МАСЛА МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ И ЭФИРНОГО МАСЛА, ХРАНИВШЕГОСЯ ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ

Стреляева А.В.¹, Поклонская А.А.¹, Курилов Д.В.², Кривда Я.В.¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

²ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Листья мяты перечной (*Folia Menthae piperitae*; *Mentha piperita* L., сем. Labiatae L., сем. Labiatae), широко известное лекарственное растительное сырье, которое используется для получения настоя, настойки, эфирного масла и ряда комплексных препаратов, таких как Валидол, Корвалол и др. Подавляющий объем сырья листьев мяты перечной используется для получения эфирного масла мяты перечной.

Эфирное масло мяты перечной обладает ярким ароматом и широким спектром фармакологической активности, что делает его чрезвычайно востребованным в фармацевтической, парфюмерной, пищевой промышленности. Изучение изменений в составе эфирного масла, протекающего при хранении, является актуальной задачей.

Целью работы является сравнительное хромато-масс-спектрометрическое изучение состава свежеприготовленного эфирного масла мяты перечной и эфирного масла, хранившегося длительное время.

Компонентный состав образцов эфирного масла изучали методом газовой хромато-масс-спектрометрии. исследование проводили на приборе фирмы *agilent technologies*, состоящем из: 1) газового хроматографа 7890 (колонка *hp-5*, 50 м x 320 мкм x 1.05 мкм) и 2) масс-селективного детек-

тора 5975 с с квадрупольным масс-анализатором. Температурная программа хроматографирования: при 40°С — изотерма 2 мин; далее программируемый нагрев до 250°С со скоростью 5°С/мин; при 250°С — изотерма 15 мин; далее программируемый нагрев до 320°С со скоростью 25°С/мин; при 320°С — изотерма 5 мин. инжектор с делением потока 1:50. температура инжектора 250°С. температура интерфейса 280°С. газ носитель — гелий; скорость потока — 1 мл/мин. хроматограмма образцов — по полному ионному току. условия масс-спектрометрического анализа: энергия ионизирующих электронов 70 эВ; регистрация масс-спектров в положительных ионах в диапазоне (*m/z*) от 20 до 450 со скоростью 2.5 скан/сек. программное обеспечение — *chemstation e 02.00*. идентификацию компонентного состава (качественный анализ) проводили по библиотеке полных масс-спектров *nist-05* и соответствующим значениям хроматографических линейных индексов удерживания. относительное содержание (%) компонентов смеси (количественный анализ) вычисляли из соотношения площадей хроматографических пиков (методом простой нормировки).

Сравнительный анализ двух образцов эфирного масла мяты перечной (первая проба — свежеперег-

нанное эфирное масло, вторая проба — масло, хранившееся более двадцати лет) проводили по 50-ти компонентам.

Из класса терпеноидов (изопреноидов) — моно-терпеноиды тип ментана: 2-изопропил-5-метилциклогексанол (*n*-ментол) и 4-изопропил-1-метилциклогексанол сумма стереоизомеров (в эфирном масле, хранившегося длительное время) — 59.53; в свежеполученном масле — 52,55 (содержание остальных компонентов в эфирном масле, хранившемся длительное время/свежеполученном): ментилацетат, сумма стереоизомеров — 3.68/2,57; 2-изопропил-5-метилциклогексанон (*n*-ментон), сумма стерео-изомеров — 20.83/18,65; 6-изопропил-3-метил-2-циклогексен-1-он (пиперитон) — 5.37/0,79; 4-изопро-пенил-1-метил-1-циклогексен (лимонен) — 1.41/0,75; 4-изопропенил-1-метилциклогексан-3-ол (изопулегол) — 0.42/0,14; 1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.2.2]октан (1,8-цинеол) — 0.19/3,29; 1-изо-пропилиден-4-метил-2-циклогексанон (пулегон) — 0.10/1,5; 6-изопропил-3-метилфенол (тимол) — 0.09/0,17; 4-изопропил-1-метил-1,4-циклогексадиен (т-терпинен) — 0.05/0,13; 4-изопропенил-1-метилциклогексанол (*цис*-β-терпинеол) — 0.02/3,25; пинана: 2,2-диметил-4-метиленбицикло[3.1.1]гептан (β-пинен) — 1.19/0,22; 2,6,6-триметилби-цикло[3.1.1]гепт-2-ен (α-пинен) — 1.00/0,09; туйана: 1-изопропил-4-метиленбицикло[3.1.0]гек-сан (сабинен) — 0.33/0,17; ; 5-изопропил-2-метилбицикло[3.1.0]гекс-2-ен (α-туйен) — 0.03/0,05; метилированного циклогептана: изоборнилана: 7,7-диметил-2-метиленбицикло[2.2.1]гептан (α-фенхен) — 0.03/0,01; ациклических: 2,6-диметил-2,7-октадиен-6-ол (оцименол, линалоол) — 0.82/0,69; Сесквитерпеноиды представлены компонентами, входящими в биогенетическое древо гумулана и относящиеся к биосинтетическому типу гумулана: 4,11,11-триметил-8-метиленбицикло[7.2.0]ундец-4-ен (β-кариофиллен) — 0.89/3,82; 1,5,5,8-тетраметил-12-оксабицикло[9.1.0]додека-3,7-диен (β-кариофиллена оксид) — 0.10/0,39; биогенетическое древо гермакрана представлено компонентами, относящимися к био-синтетическим типам кадинана: 1-изопропил-4,7-диметил-1,2,4а,5,6,8а-гексагидронафта-лин, сумма стереоизомеров — 0.43/0,58; 1-изопропил-4,7-диметил-1,2,3,5,6,8а-гексагидро-нафталин (δ-кадинен) — 0.22/0,12;

4-изопропил-1,6-диметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафта-лин-1-ол (кадин-4-ен-10-ол), сумма стереоизомеров — 0.19/0,16; 1-изопропил-7-метил-4-метилен-1,2,3,4,4а,5,6,8а-октагидронафталин, сумма стереоизомеров — 0.06/0,58; бурбонана: декагидро-1-изопропил-3а-метил-6-метиленциклобута[1,2:3,4]дициклопентен (β-бурбонен) — 0.64/ 0,56; кубебана: октагидро-4-изопропил-7-метил-3-метилен-1Н-цикло-пента[1,3]-циклопропа[1,2]-бензол (β-кубебен) — 0.15/0,2; элемана: 1-винил-2,4-диизопро-пенил-1-метилциклогексан (β-элемен) — 0.10, 0,18; аромадендрана: 1,1,7-триметил-4-метилен-декагидро-1Н-циклопропа[е]азулен (аромадендрен) — 0.07, 0,12; гермакрана: 8-изопропил-1-метил-5-метилен-1,6-циклодекадиен (гермакрен D) — 0.02, 0,48.

Из класса неизопреноидов — группа II — в составе ЭМ идентифицированы следующие компоненты: 3-октанол — 0.44; три-*O*-ацетилглицерин (триацетин) — 0.31; гексил-3-метилбутаноат (гексилизовалерат) — 0.16; (3*Z*)-3-гексенил-3-метилбутаноат (*цис*-3-гексенилизовалерат) — 0.16; 3,4,4а,5,6,8а-гексагидро-2,5,5,8а-тетраметил-2Н-1-бен-зопиран — 0.02; 3-нонанол — 0.01.

Однако, такие соединения, как 1-изопропил-4-метилен-1-циклогексен (β-терпинен) — 0.03 ; 6-изопропилиден-3-метил-1-циклогексен (изотерпинолен) — 0.02; 5-изопропил-2-метилбицикло[3.1.0]гексан-2-ол — 0.04; 3,7,7-триметил-1,3,5-цикло-гептатриен — 0.19; 4-изопропил-1,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (кадина-1,3,5-триен, каламенен) — 0.15; (*E,E*)- и (*Z,Z*)-2,6-диметил-3,5,7-октатриен-2-ол, сумма изомеров — 0.08; 3,7-диметил-6,7-эпоксиоктен-3-ол (линалоола оксид) — 0.06; 2,6-диметил-2,4,6-октатриен (оцимен) — 0.04 по данным исследования не имели аналогов в свежеприготовленном масле.

Вывод: ЭМ, подвергнувшееся длительному хранению, качественно и количественно приближено к таковому, полученному из свежего сырья. Однако необходимо отметить, что суммарное содержание изомеров ментола в масле, хранившемся длительное время, складывается из 4-изопропил-1-метилциклогексанола и *n*-ментола, а в свежем сырье из изомеров ментола, неоментола, изонеоментола, изоментола.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ГОРЦА ПОЧЕЧУЙНОГО

Чистякова А.А.¹, Сорокина А.А.², Мальцева А.А.¹, Ткачева А.С.¹, Игнатова А.О.¹

¹ Воронежский государственный университет, г. Воронеж

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Сложившийся в мировой практике подход к стандартизации лекарственного растительного сырья и производимой из него продукции предусматривает определение в них одной группы БАВ, официально

признанной действующей. Другие классы соединений не рассматриваются и не определяются, однако их вклад в проявляемую активность исключить невозможно.

Таблица

Содержание некоторых групп БАВ в траве горца почечуйного

Объект	Наличие БАВ	Горец Воронеж	Горец Иркутск	«Иван чай»
Группа БАВ				
Флавоноиды	+	1,26%	1,28%	0,91%
Полисахариды	+	16,95%	16,35%	9,57%
Аминокислоты	+	0,61%	3,24%	0,38%
Дубильные вещества	+	14,6%	10,56%	7,46%
Органические кислоты	+	0,63%	0,38%	0,43%
Аскорбиновая кислота	+	0,034%	0,042%	0,053%
Оксикоричные кислоты	+	1,2%	0,86%	0,44%
Антраценпроизводные	-	-	-	-
Алкалоиды	-	-	-	-
Эфирное масло	Присутствует в незначительном количестве			

Горец почечуйный — *Polygonum persicaria*, однолетнее травянистое растение семейства гречишные — *Polygonaceae*, широко распространенное в средней полосе России. В литературе химический состав, а также сведения о количественных характеристиках присутствия биологически активных веществ освещены недостаточно.

Целью настоящей работы являлось исследование комплекса БАВ травы горца почечуйного.

Объектами исследования являлась высушенная трава горца, заготовленная в Воронежской и Иркутской областях, летом во время цветения, трава горца фирмы «Иван чай» приобретенная в аптеке города Воронежа. Все объекты были стандартизированы в соответствии с основными требованиями ГФ XI.

Качественный фитохимический анализ травы горца с идентификацией основных групп веществ проводили с помощью основных фитохимических реакций. Количественное определение БАВ, присутствие которых было показано с помощью качественных реакций, проводили в соответствии с методиками, наиболее часто используемыми в нормативной документации.

Результаты определения представлены в таблице.

Таким образом, был проведен фитохимический анализ на присутствие основных групп соединений в траве горца почечуйного. В результате эксперимента показано, что на содержание БАВ в траве горца существенное влияние оказывает климатический фактор. Трава горца почечуйного, приобретенная в аптеке уступает по количественному содержанию БАВ траве, заготовленной в естественных условиях.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1989. — Вып. 2: Лекарственное растительное сырьё. — 400 с.
2. Олешко Г.И. Разработка унифицированной методики количественного определения суммы свободных аминокислот в лекарственном растительном сырье и экстракционных препаратах / Г.И. Олешко, Т.И., [и др.] // Фармация. — 2011. — №3. — С. 14-17.
3. Чистякова, А.С. Определение содержания суммы оксикоричных кислот в траве синюхи голубой / А.С. Чистякова, А.А. Мальцева, А.И. Сливкин // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. — Пятигорск, 2011. — Вып. 66. — С. 216-217.

ПРОИЗВОДСТВО И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ

Шейченко О.П., Шейченко В.И., Толкачев О.Н.
ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

Облепиха крушиновидная (*Hippophae rhamnoides* L.) содержит гидролизующиеся таннины и флавоноидные гликозиды (менее 10%). В ГНУ ВИЛАР из листьев облепихи разработан эффективный противовирусный препарат «Гипорамин», представляющий собой сухой очищенный экстракт таннинов, в состав которого входят стриктинин, изострикти-

нин, казуаринин, казуариктин, гипофенин В (более 60% в расчете на казуаринин), а также циклический полиол квебрахит, не проявляющий противовирусной активности.

В процессе систематических исследований дикорастущих образцов облепихи и культиваров была обнаружена корреляция химического состава со сро-

ками заготовки растительного сырья. Динамика накопления основных компонентов препарата в течение вегетационного развития облепихи была изучена на образцах сортов «Подарок саду», «Чуйская», выращенных на плантации РСТИ садоводства и питомниководства. Было показано, что сроки заготовки сырья мало сказываются на выходе танниновой фракции (27-34%), но отмечалось заметное снижение содержания таннинов в сырье поздних сроков вегетации (сентябрь-октябрь) (40-45%). Таким образом, существенное уменьшение содержания таннинов в образцах препарата из сырья осенних сроков заготовки обусловлено накоплением в них квебрахита.

Контроль качества образцов препарата и сырья оценивались методами ТСХ, спектрофотометрически с реагентами сдвига согласно СП на субстанцию и ТУ на лист облепихи, а содержание таннинов и квебрахита в активной фракции осуществлялись методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. При оценке содержания квебрахита использовалась в качестве образца сравнения сахароза, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$, по относительной интегральной интенсивности сигнала С2 квебрахита в ^{13}C ЯМР спектре в сравнении с сигналом полуацетального углерода сахарозы. Измерение интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в искусственной смеси квебрахита и сахарозы (1:1) показало, что интегральная интенсивность сигнала сахарозы на 7% выше интегральной интенсивности сигнала углерода ^{13}C квебрахита. Различие обусловлено существенной разницей во времени релаксации Т1 соответствующих ядер. Это приводит к систематической ошибке — занижению на 7% содержания квебрахита. Соответствующая поправка (коэффициент 1,07) введена в формулу расчета. Содержание квебрахита в препарате составляет 6,95%.

Общее содержание таннинов и компонентный состав танниновой фракции оценивались по интегральной интенсивности сигналов характеристичных ароматических протонов остатков галловой и гексагидроксидифеновой кислот, фрагментов гидролизуемых таннинов. Достоверность результатов химических методов анализа проверялись данными оценки образцов препарата на противовирусную активность.

Согласно найденной динамической зависимости содержание квебрахита повышается от 2,8 % в летних образцах препарата (середина июля) до 11-13,4 % в осенних образцах (сентябрь-октябрь), накапливающих в 2-3 раза больше квебрахита по сравнению с летними образцами. Таким образом, относительное снижение содержания таннинов в образцах и повышение содержания квебрахита в препарате в начале осени ухудшает его качество. В целом, результаты зависимости содержания таннинов и квебрахита от сроков заготовки сырья позволяют объяснить их свойства и могут быть использованы в НД на субстанцию гипорамина и его лекарственные формы.

Разработан способ отделения квебрахита от таннинов в осенних фракциях сырья. Технология обогащения активной фракции таннинов позволяет получать стандартные образцы препарата с содержанием выше 70 % (в расчете на казуаринин) и квебрахит экономным способом.

Компьютерные расчеты показали, что таннины типа казуаринина-казуариктина образуют супрамолекулярные комплексы с квебрахитом, а также с ионами металлов, обуславливающие молекулярно-биологическую роль этих соединений. Построены молекулярные модели таких комплексов.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛОДОВ И НАСТОЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КОНСЕРВАЦИИ

Аврач А.С., Самылина И.А., Сергунова Е.В.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Плоды малины (*Rubus idaeus L.*) применяются в медицинской практике как потогонное, противовоспалительное средство. Настой из плодов малины широко используется при простудных заболеваниях, гриппе, острых респираторных инфекциях. Данный вид лекарственного растительного сырья имеет богатый химический состав, что делает его ценным источником биологически активных веществ. Наибольшее значение имеют фенольные соединения (дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, антоцианы), обладающие

антисептическим, жаропонижающим, противовоспалительным действием.

Свежее растительное сырье отличается ограниченными сроками хранения. Поэтому необходимо прибегать к консервации сырья (высушивание и замораживание) для последующего изготовления лекарственных форм.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение фенольных соединений плодов малины обыкновенной различных способов консервации, а также водных извлечений из данных видов сырья.

Объектами исследования служили образцы свежих, высушенных и замороженных плодов дикорастущей малины обыкновенной, собранных в Домодедовском районе Московской области в июле 2012 г. Замораживание плодов проводили при температуре $-18-20^{\circ}\text{C}$, высушивание сырья — при температуре $60-80^{\circ}\text{C}$. Водные извлечения изготавливали по фармакопейной методике.

При изучении качественного состава плодов малины использовали метод тонкослойной хроматографии. Количественную оценку содержания антоцианов проводили методом спектрофотометрии по методике, изложенной в статье №6 ГФ XI издания «Цветки василька синего». Сумму дубильных веществ определяли методом перманганатометрического титрования.

В ходе изучения компонентного состава фенолкарбоновых кислот свежих, замороженных и высушенных плодов малины обыкновенной достоверно установлено присутствие во всех объектах салици-

ловой, галловой, кофейной кислот. Также в изучаемых образцах идентифицирован цианидин-3,5-дигликозид — соединение антоциановой природы. Отличий в количестве зон на хроматограммах исследуемых объектов не наблюдали.

Количественное содержание антоцианов и дубильных веществ в % в плодах малины обыкновенной составило: $0,903 \pm 0,005$ и $5,06 \pm 0,14$ (свежее сырье), $0,717 \pm 0,008$ и $4,03 \pm 0,09$ (замороженное сырье), $0,094 \pm 0,004$ и $2,41 \pm 0,12$ (высушенное сырье).

Основываясь на экспериментально полученных данных можно сделать вывод, что замораживание позволяет сохранить большее количество дубильных веществ и антоцианов в сырье, тогда как сушка существенно снижает содержание данных веществ в плодах. Водные извлечения из свежих и замороженных плодов малины по содержанию фенольных соединений не уступают отварам из высушенного сырья.

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В МАТРИЧНЫХ НАСТОЙКАХ ИЗ КОРНЕЙ ЛАКОНОСА АМЕРИКАНСКОГО (*PHYTOLACCA AMERICANA* L.) И ЛАКОНОСА ЯГОДНОГО (*PHYTOLACCA ACINOSA* ROXB.)

*Алексеева А.С., Самылина И.А., Бобкова Н.В., Ермакова В.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

На территории нашей страны наиболее распространенными видами рода Лаконос (*Phytolacca*) являются лаконос американский (*Phytolacca americana* L.) и лаконос ягодный (*Phytolacca acinosa* Roxb). Ввиду своей токсичности в аллопатии в Европе и в нашей стране лаконос пока не применяется. Однако лаконос американский широко используется в гомеопатии, и статьи на матричную настойку фитолякки американской включены в гомеопатические фармакопеи ряда европейских стран. В России статья на матричную настойку лаконоса американского включена в «Сборник фармакопейных статей по гомеопатии». Таким образом, актуальной задачей является сравнение лаконоса ягодного, как растения, более приспособленного к климату средней полосы России, с лаконосом американским, произрастающим только в южных районах нашей страны и получившим широкое применение в гомеопатии.

Целью данной работы является изучение качественного состава биологически активных веществ в матричных настойках из свежих корней лаконоса американского и лаконоса ягодного.

Объектами исследования являлись матричные настойки, приготовленные по методике За ОФС 42-0027-05 «Настойки гомеопатические матричные» из свежих корней лаконоса американского, собранно-

го в Краснодарском крае, Лазаревском районе, селе Каткова Щель в августе 2013 года, а также свежие корни лаконоса ягодного, собранные в ботаническом саду Первого МГМУ им. И.М. Сеченова весной и летом 2013 года.

Для исследования сапонинового комплекса обоих видов лаконоса была проведена реакция пенообразования, результатом которой было появление густой пены, не оседающей в течение нескольких минут. При взаимодействии с 1% раствором ацетата свинца наблюдался обильный осадок белого цвета. Проводилась реакция с фосфорновольфрамовой кислотой по методике, аналогичной описанной во Французской гомеопатической фармакопее с реактивом Майера. Наблюдалось выпадение белого осадка. При проведении реакции с меди тартратом при нагревании наблюдалось выпадение бурого осадка, причем лучшие результаты были получены у матричной настойки лаконоса ягодного. Также наблюдалась положительная реакция (красное окрашивание) при взаимодействии матричных настоек с резорцином и концентрированной серной кислотой. При проведении реакции на фенольные соединения с хлоридом железа(III) наблюдалось незначительное желто-бурое окрашивание. Проведенный анализ показал наличие в матричных настойках лаконосов обоих

видов тритерпеновых соединений, фенольных соединений, сахаров и предположительно веществ алкалоидной природы.

Для изучения состава сапонинового комплекса матричные настойки исследовали методом тонкослойной хроматографии. В качестве неподвижной фазы использовались пластинки «Сорбфил», в качестве подвижной фазы — система растворителей: н-бутанол — этанол — аммиак (7:2:5). В качестве детектора использовался спиртовой раствор 10% фосфорно-молибденовой кислоты с нагреванием при 105°C 5 минут. На хроматограмме были обнаружены яркие тёмно-синие пятна с $R_f = 0,11$, $0,33$ и $0,54$ у матричной настойки лаконоса американского, и с $R_f = 0,11$, $0,32$ и $0,53$ у матричной настойки лако-

носа ягодного. Все пятна предположительно относятся к веществам тритерпеновой природы. Состав фенольных соединений матричных настоек определялся также в системе: н-бутанол-этанол-аммиак (7:2:5). Неподвижной фазой являлись пластинки «Сорбфил». В качестве детектора использовался ультрафиолетовый свет. На хроматограмме у лаконоса американского были обнаружены флуоресцирующие пятна с $R_f=0,12$ (голубое), $0,58$ (бирюзовое) и $0,65$ (светло-синее), и с $R_f=0,17$ (бирюзовое), $0,23$ (тёмно-голубое), $0,63$ (синее) у лаконоса ягодного. Проведённый анализ показал, что состав фенольных соединений в матричных настойках из свежего сырья различается, а тритерпеновых соединений идентичен.

ТРАВА МАНЖЕТКИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ

Баева В.М.¹, Сасов С.А.², Бачище Ф.А.³

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, ²ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

³ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

Трава манжетки имеет богатый полифенольный состав, представленный флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами и олигомерными танинами, важнейшим свойством которых является антиоксидантное действие. Из литературных источников известно, что олигомерные танины, взаимодействуя с перекисными радикалами липидов эффективно ингибируют перекисное окисление липидов в митохондриях и микросомах крыс. Известно, что антиоксиданты являются перехватчиками свободных радикалов, поэтому растительные полифенолы манжетки могут быть использованы для профилактики и комплексной терапии свободнорадикальных патологий: атеросклероза, ИБС, диабета, туберкулёза, дегенеративных поражений мозга, а также при онкологических заболеваниях.

В литературе химический состав манжетки описан фрагментарно, часто без определения вида манжетки. Танины до нас не изучались, поэтому изучение полифенольного комплекса травы манжетки имеет определённую перспективу и актуальность.

С помощью ВЭЖХ водного извлечения, по сопоставлению времён удерживания с пиками стандартных образцов и по совпадению с их УФ спектрами, нами идентифицированы фенолкарбоновые кислоты: галловая, хлорогеновая кофейная, коричная; флавоноиды : рутин и кверцетин. Установлено, что рутин занимает 50% от всей суммы флавоноидов.

С помощью препаративной колоночной хроматографии водно-ацетоново-го извлечения нами был получен димерный танин манжетки. На основании данных спектра ПМР, угла оптического вращения и результатов кислотного гидролиза он был нами идентифицирован как олиготанин агримониин.

Для более тщательного изучения полифенольного комплекса травы манжетки нами было проведено его фракционное разделение с помощью колоночной хроматографии на сефадексе LH-20. Собранные фракции хроматографировали на бумаге (L-15) в системе БУВ (40:12,5:29). Качественными реакциями выявили фракции, содержащие очищенные танины, их упарили и высушили, получив беловатые с желтовато-кремовым оттенком вещества. Далее на хроматографе Perkin Elmer с диодноматричным детектором при аналитической длине волны 255 нм, колонке «Вестан» размером 250x4,6 мм; сорбент диосфер 110-С8 и подвижной фазе ацетонитрил-вода установили, что агримониин, наравне с флавоноидами и фенолкарбоновыми кислотами переходит в водное извлечение травы манжетки в достаточно высокой концентрации, что обуславливает проявление высокой терапевтической активности настоя травы манжетки для профилактики и лечения различных свободнорадикальных патологий.

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ПРИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПЫЛЬЦЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ И ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Боков Д.О., Смирнов В.В., Морохина С.Л., Луферов А.Н.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Введение

В настоящее время от 17 до 35% населения РФ страдает различными формами аллергии согласно статистическим данным, предоставленным Институтом иммунологии ФМБА России. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является сегодня единственным патогенетически обоснованным методом терапии IgE-зависимых аллергических заболеваний. Для оценки качества водно-солевых экстрактов пыльцевых аллергенов, применяемых при АСИТ, и природного сырья, используемого для их производства, требуется проведение соответствующих процедур стандартизации.

Цель. На примере водно-солевого аллергенного экстракта пыльцы березы повислой (*Betula pendula* Roth.) рассмотреть альтернативные методики стандартизации данной группы иммунобиологических препаратов; изучить анатомо-морфологические и метрологические признаки пыльцы берёзы, химический состав экстракта, разработать и валидировать методику его стандартизации по методу LC-MS.

Материалы и методы. Изучение анатомо-морфологических признаков пыльцевых зерен осуществляли в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 7-го издания (*Allergen products — Pollens*). Исследования и фотоснимки выполнялись на микроскопе «Altami 139T» (окуляр 10× и объективы: 4×, 10×, 40×, 100×) с помощью цифровой окулярной камеры UCMOS05100KPA. Анализ экстракта проводился на жидкостном хроматографе Shimadzu с tandemным масс-селективным детектором. Реактивы: ацетонитрил и этанол для ВЭЖХ; вода деионизированная Milli-Q. Пробоподготовка: экстракт пыльцы берёзы (10 мг) помещали в мерную колбу объемом 100 мл, растворяли в воде деионизированной и доводили объем до метки тем же растворителем. 2 мл полученного раствора пропускали через фильтр с размером пор 0,4 мкм. Фильтрат по-

мещали во флакон объемом 2 мл. Условия хроматографирования: в качестве подвижной фазы использовали смесь 0,1 % раствора муравьиной кислоты в воде с ацетонитрилом (55:45); колонка — Agilent XDB-C18 4.6 x 150 мм, 5,0 мкм; $t_{\text{колонки}}$ — 30 °C; объем вводимой пробы — 10 мкл; скорость потока 0,3 мл/мин. Условия МС: тип ионизации — DUIS (ESI + APCI); режим — *Product ion mode* в положительной полярности; Q_1 в SIM режиме при m/z — 876,10; энергия ионизации в калюзионной ячейке — 35 В; Q_3 в режиме SCAN с диапазоном m/z от 123,2 — 876,1. Для количественного определения белка Bet v 1 использовался метод абсолютной калибровки.

Результаты

Установлены морфологические особенности пыльцевых зерен берёзы повислой: одиночные, 3-х, реже 4-х поровые, радиально-симметричные, изополярные, сплюснuto-сфероидальные. При рассмотрении с одного полюса: от округло-треугольных до треугольных, а с экваториальной оси — эллиптической формы. Размер пыльцевых зёрен в диаметре — 14-35 мкм. Поры расположены экваториально (зонально), имеют сложное, камерное строение. В результате исследования полного экстракта пыльцы берёзы была разработана чувствительная и селективная методика количественного определения белка Bet v 1, которая может быть использована для стандартизации экстрактов пыльцы берёзы. Проведена валидация методики по показателям селективность, прецизионность, точность, линейность, предел обнаружения и предел определения.

Выводы

Определены критерии стандартизации пыльцы берёзы повислой, полного аллергенного экстракта на ее основе; разработана универсальная методика ВЭЖХ детектирования мажорного белка Bet v 1. Полученные данные будут использованы при разработке соответствующей фармакопейной статьи.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЛЛОПАТИЧЕСКИХ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ НАСТОЕВ И ОТВАРОВ

Боровикова Н.А.¹, Попов Д.М.²

¹ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Изготовление гомеопатических настоев и отваров существенно отличается от приготовления аллопатических водных извлечений: 1). В качестве

растворителя в гомеопатических настоях и отварах используют не только очищенную воду, но и воду для инъекций в зависимости от дальнейшего ис-

пользования их; 2). Для изготовления гомеопатических водных извлечений воду берут не по объему, а по весу; 3). При изготовлении гомеопатических настоев и отваров имеются отличия от аллопатических по температурному режиму и времени нагревания и настаивания; 4). Гомеопатические настои и отвары анализируют по показателям «Подлинность» и «Микробиологическая чистота»; 5). Настои и отвары гомеопатические из высушенного лекарственного растительного сырья изготавливаются по массе в соотношении 1 часть сырья и 10 частей воды/

В связи с изложенным выше, представляет определенный интерес, проанализировать гомеопатические настои и отвары с помощью разработанных нами методик, сравнить результаты с данными полученными при анализе аллопатических настоев и отваров.

В качестве объектов исследования были взяты: высушенные цветки липы, листья подорожника, корневища и корни девясила. Сырье отвечало требованиям нормативной документации.

Аллопатические настои из цветков липы, листьев подорожника и отвар корневищ и корней девясила готовили по методам ГФ Х1 изд. 1:20 (по объему).

Гомеопатические настои из цветков липы и листьев подорожника.

Отвешивают 10 г, измельченных цветков липы или листьев подорожника и 100 г очищенной воды. Сырье помещают в инфундирный аппарат, прибавляют 50 мл очищенной воды комнатной температуры, тщательно перемешивают и оставляют на 15 мин при комнатной температуре. Затем к смеси в инфундирном аппарате добавляют оставшуюся часть воды, предварительно нагретую до кипения и настаивают в течение 5 мин при частом перемешивании. После этого смесь оставляют при комнатной температуре до полного охлаждения. Затем настоем

фильтруют через двойной слой марли, мягко отжимают и взвешивают. К остатку растительного сырья в инфундирном аппарате прибавляют необходимое количество кипящей воды перемешивали и сырье вновь отжимали. Отжатым извлечением доводили настоем до массы 100 г.

В аллопатических и гомеопатических настоях определяли восстанавливающие сахара.

В аллопатическом настое из цветков липы содержание восстанавливающих сахаров от 0,105 до 0,137 %, в гомеопатических – 0,127 – 0,152 %.

В аллопатическом настое из листьев подорожника восстанавливающих сахаров 0,220 – 0,315 %, в гомеопатических – 0,125 – 0,170 %.

Концентрация восстанавливающих сахаров в аллопатических и гомеопатических настоях различается незначительно.

Гомеопатический отвар из корневищ с корнями девясила. Отвешивали 10 г измельченных корневищ и корней девясила и 100 г очищенной воды.

Измельченные корневища и корни помещают в круглодонную колбу с притертой пробкой, заливают 100 г кипящей воды, присоединяют к обратному холодильнику и настаивают на кипящей водяной бане в течение 30 мин при частом помешивании. Горячий отвар фильтруют через двойной слой марли и после охлаждения взвешивают. До требуемой массы отвар доводят аналогично настоям. Содержание фруктозанов в аллопатическом отваре 1,11 – 1,22 %, в гомеопатическом – 1,78 – 1,84 %.

Получены сопоставимые результаты, следовательно, за неимением колбы с обратным холодильником гомеопатический отвар можно приготовить в инфундирном аппарате, а разработанные методики могут быть использованы для анализа гомеопатических водных извлечений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП БАВ В ПЛОДАХ РЯБИНЫ ЧЕРНОПЛОДНОЙ

*Брежнева Т.А., Логвинова Е.Е., Берест И.С.
Воронежский Государственный Университет, г. Воронеж*

Арония – широко распространенное растение, часто применяющиеся в народной и научной медицине для ускорения восстановления родопсина, улучшения кровоснабжения глаза при диабетической ретинопатии[1]. Лекарственным растительным сырьем рябины черноплодной являются плоды, обладающие гипотензивным действием, а так же широкой поливитаминной активностью. Есть данные о содержании в плодах аронии флавоноидов, антоцианов, лейкоантоцианов, органических кислот, витамина С, каротина, никотиновой кислоты, дубильных веществ, а так же сахаров: глюкозы, фруктозы, сахарозы.

Поскольку при получении водных и спиртовых извлечений из плодов аронии многие из этих БАВ войдут в состав извлечений и могут вносить свой вклад в проявляемую ими активность, оценка содержания данных групп БАВ в сырье и препаратах аронии является актуальной.

В связи с вышесказанным, целью нашего исследования являлось количественное определение некоторых групп БАВ, содержащихся в плодах аронии.

Спецификой сырья аронии является густая окраска, придаваемая сырью содержащимися в нем антоцианами и сохраняющаяся в получаемых из сырья извлечениях. Фоновая окраска извлечений

затрудняет анализ и делает применение некоторых методик проблематичным.

В настоящем исследовании была изучена возможность количественного определения дубильных веществ [3], флавоноидов [2], органических кислот [2] и аскорбиновой кислоты [2] в плодах аронии с использованием фармакопейных методик, рекомендуемых для анализа других видов лекарственного растительного сырья. Достоверность определения обеспечивалась проведением анализа методом добавок точных навесок стандартов определяемых соединений.

Объектом исследования служили образцы плодов рябины, заготовленные на территории Воронежской области в период сентябрь — октябрь 2013г. Лекарственное растительное сырье было стандартизовано по ФС ГФ XI[2].

Содержание дубильных веществ, аскорбиновой кислоты, органических кислот и флавоноидов определяли по методикам ГФ XI[2].

В ходе проведенных исследований была показана возможность применения стандартных методик для определения некоторых групп БАВ в плодах аронии и определено количественное содержание дубильных веществ, флавоноидов, органических кислот и аскорбиновой кислоты.

Литература

1. Куркин В.А. Основы фитотерапии. — Самара: Офорт, СамГМУ Росздрава, 2009. — 963 с.
2. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1989. — Вып. 2: Лекарственное растительное сырьё. — 258, 295, 296, 323 с.
3. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 1: Общие методы анализа. — 336 с.

СОДЕРЖАНИЕ ДИОСГЕНИНА В СЫРЬЕ ДВУХ ВИДОВ ДИОСКОРЕИ

Бу Вэй, Сорокина А.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Растения рода диоскорея, сем. диоскорейных, широко распространены на территории всех пяти континентов и представлены 600 видами. Применение лекарственного растительного сырья (ЛРС) диоскореи в медицине обусловлено присутствием в нем стероидных сапонинов, производных диосгенина. Из диоскорей с высоким содержанием стероидных сапонинов выделяют диосгенин и используют его для получения производных прогестерона.

Растения с невысоким содержанием суммы стероидных сапонинов, к которым относятся диоскорея nipпонская — *Dioscorea nipponica* Makino. И диоскорея супротивная — *Dioscorea opposita* Thung. используются для получения суммарных препаратов. Из корневищ с корнями диоскореи nipпонской в СССР получали препарат «Полиспонин» в таблетках, обладающий гипохолестеринемическим действием. В Китае лекарственными формами диоскореи являются порошок и настойка или жидкий экстракт. Препараты диоскореи nipпонской назначают при ревматических артритах, растяжениях сухожилий, кашле, хроническом бронхите, астме и др. Препараты диоскореи супротивной, или китайского ямса, — при диабете, хронической диарее, заболеваниях желудка, почек, селезенки, при сухом кашле и астме.

На основе сухого экстракта диоскореи существует достаточно большое число биологически активных добавок (БАД), рекомендуемых для профилактики остеопороза, снижения уровня холестерина в крови, нормализации артериального давления, для регуляции работы женских половых желез и др.

Содержание диосгенина в сухом экстракте диоскореи и других препаратах указывается не всегда. В российской нормативной документации (НД) сырье диоскореи nipпонской стандартизуется по содержанию суммы стероидных сапонинов. В ГФ КНР корневище диоскореи nipпонской стандартизуется по содержанию диосгенина (не менее 1,1%), а в корневище диоскореи супротивной этот показатель не определяется.

Цель настоящего исследования — дать количественную оценку сырья двух видов диоскореи (nipпонской и супротивной) по содержанию диосгенина.

Объектами исследования служили высушенные корневища с корнями диоскореи nipпонской, заготовленные в ботаническом саду Первого МГМУ им. И.М.Сеченова и корневища диоскореи супротивной, собранные в ботаническом саду медицинского института г. Шучжон (КНР).

Содержание диосгенина в ЛРС определяли методом ОФ-ВЭЖХ (n=6, p=0,95) по методике ГФ КНР (2005) на жидкостном хроматографе с фотометрическим детектором на диодной матрице KQ-100B. Предварительно были оптимизированы условия проведения анализа: подобрана подвижная фаза, дающая лучшее разделение (метиловый спирт—вода в соотношении 68:32) и уточнена аналитическая длина волны (210nm). Установлено, что корневища с корнями диоскореи nipпонской содержат 2,2% диосгенина, корневища диоскореи супротивной — 2,0%.

Таким образом, проведенные исследования позволили дать оценку анализируемого ЛРС по содержанию диосгенина.

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО СБОРА № 4

Гравель И.В., Ермакова В.А., Амосов В.В.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

В современной медицине широко используются многокомпонентные сборы, которые являются наиболее популярной формой переработки лекарственного растительного сырья. Традиционно они поступают в измельченном расфасованном виде в аптеки для приготовления в домашних условиях водных извлечений (настоев и отваров). Они применяются для лечения и профилактики многих заболеваний, в том числе хронических воспалений органов дыхания. По сравнению с синтетическими препаратами фитопрепараты обладают рядом преимуществ, в том числе низкая токсичность, возможность длительного применения без существенных побочных явлений, широкий спектр действия, низкая стоимость.

Грудной сбор № 4 более 10 лет успешно применяется в клинической практике. В состав сбора входит 6 компонентов: корни солодки, трава фиалки, побеги багульника болотного, цветки ромашки аптечной, цветки календулы, листья мяты перечной. Известно, что фармакологический эффект лекарственного растительного сырья обусловлен не только наличием в нем биологически активных

веществ, но и микроэлементов. Грудной сбор №4 в этом аспекте не изучался.

Цель настоящего исследования — изучить элементный состав грудного сбора №4. Объектами исследования были образцы грудного сбора №4, реализуемые через аптечную сеть на отечественном фармацевтическом рынке. Анализ образцов проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии после предварительного озоления. В объектах определяли содержание эссенциальных и токсичных элементов: меди, марганца, хрома, железа, никеля, свинца и кадмия. Результаты показали, что содержание элементов в грудном сборе № 4 составило: *меди* — 17,05 — 21,15 мкг/г; *марганца* — 159,86 — 171,92 мкг/г; *хрома* — 0,89 — 2,12 мкг/г; *железа* 274,55 — 607,96 мкг/г; *никеля* — 7,48 — 7,65 мкг/г; *свинца* — 1,36-1,38 мкг/г; *кадмия* — 0,08-0,37 мкг/г. Установлено, что содержание токсичных металлов не превышало допустимых уровней для БАД на растительной основе по СанПин 2.3.2.1078-01, а содержание эссенциальных элементов находилось в пределах среднего содержания в растениях. Исследования в этой области будут продолжены.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА НАСТОЙКИ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ НА ОСНОВЕ КОРНЕЙ АРАЛИИ

Григораш Д.В.¹, Курилов Д.В.², Стреляева А.В.¹, Карташова Н.А.¹
¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва
²ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Компонентный состав полученных образцов настойки матричной гомеопатической корней аралии изучали методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Исследование проводили на приборе фирмы Agilent Technologies, состоящем из: 1) газового хроматографа 7890 (колонка HP-5, 50 м x 320 мкм x 1.05 мкм) и 2) масс-селективного детектора 5975 С с квадрупольным масс-анализатором. Температурная программа хроматографирования: при 40°C — изотерма 2 мин; далее программируемый нагрев до 250°C со скоростью 5°C/мин; при 250°C — изотерма 15 мин; далее программируемый нагрев до 320°C со скоростью 25°C/мин; при 320°C — изотерма 5 мин. Инжектор с делением потока 1:50. Температура инжектора 250°C. Температура интерфейса 280°C. Газ носитель — гелий; скорость потока 1 мл/мин. Хроматограмма образцов — по полному ионному току. Условия масс-спектрометрического анализа: энергия ионизирующих электронов 70 эВ; регистрация масс-спектров в положительных

ионах в диапазоне (m/z) от 20 до 450 со скоростью 2.5 скан/сек. Программное обеспечение — Chem-Station E 02.00. Идентификацию компонентного состава (качественный анализ) проводили по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям хроматографических линейных индексов удерживания (I_{lin}). Относительное содержание (%) компонентов смеси (количественный анализ) вычисляли из соотношения площадей хроматографических пиков (методом простой нормировки).

В процессе исследования выявлены в % производные фурана: 2-фуральдегид(3.07), 5-метил-2-фуральдегид(1.36), 2-фуранкарбоксальдегид(0.84), алифатические альдегиды и их производные: ацетальдегида и этилацеталь(4.15),гексанааль(0.86), пировиноградного альдегида 1-(диэтилацеталь) (0.23), фенолы и их производные: пирокатехол(1,2-бензолдиол)(0,56), ванилин (2-метокси-4-формилфенол) (0.20), ваниллилметилкетон (1-(4-гид-

рокси-3-метоксифенил)-2-пропанон)(0.16), Вератрил-2-пропанон (1-(3,4)-диметоксифенил) (0.30), 4-гидрокси-3,5-диметокси бензальдегид (0.14), терпеноиды: δ -элемен (4-винил-3-изопропенил-1-изопропил-4-метил-)(0.14), карбоновые кислоты и их эфиры: молочной (2-гидроксипропановой) кислоты этиловый эфир(1.53), валериановой (*n*-пентановой) кислоты этиловый эфир(0.48), щавелевой кислоты диэтиловый эфир(2.64), капроновая (*n*-гексановая)кислота и её эфир(4.42(суммарно), энантовой (*n*-гептановой) кислоты этиловый эфир(0.74), бензойная кислота(1.12), янтарной(1,2-этандикарбоновой) кислоты диэтиловый эфир(0.42), каприловой (*n*-октановой) кислоты этиловый эфир(1.39), яблочной(гидроксизтан-1,2-дикарбоновой)кислоты диэтиловый эфир(0.91), пеларгоновой (*n*-нонановой)кислоты этиловый эфир(0.55),каприновой (*n*-декановой) кислоты этиловый эфир(0.53), *n*-ундекановой кислоты этиловый эфир(0.13), пробковой (субериновой, октандиовой) кислоты диэтиловый эфир(0.89),лауриновой (*n*-додекановой) кислоты этиловый эфир(0.57), 9-Оксононановой кислоты этиловый эфир(0.42), *n*-тридекановой

кислоты этиловый эфир(0.13),12-Оксододекановой кислоты этиловый ир(4.78),себаценовой (декандиовой) кислоты диэтиловый эфир(0.28), миристиновой (*n*-тетрадекановой) кислоты этиловый эфир(1.66), метилтетрадекановой кислоты этиловый эфир(0.15), *n*-пентадекановой кислоты этиловый эфир(2.25),пальмитиновая (*n*-гексадекановая) кислота и её этиловый эфир23.11(суммарно), (*Z*)-9-Гексадеценная кислота(1.72), маргариновой (*n*-гептадекановой) кислоты этиловый эфир(1.15), линолевой (*Z,Z*)-9,12-октадекадиеновой) кислоты этиловый эфир(14, 63), олеиновой((*Z*)-9-октадеценной) кислоты этиловый эфир(3.23), линоленовой((*Z,Z,Z*)-9,12,15-октадекатриеновой) кислоты этиловый эфир(0.96), стеариновой (*n*-октадекановой) кислоты этиловый эфир(2.98), производные аминокислот: N-Ацетил-*L*-глутаминовой кислоты диэтиловый эфир(0.24), гексопиранозы (моносахариды): левоглюкозенон (6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-он)(0.47), 1,4:3,6-диангидро-*D*-глюкопираноза(0.40), левоглюкозан (1,6-ангидро-*D*-глюкопираноза)(2.85), неидентифицированные компоненты (суммарно) (9.58).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАКРО И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ФИТОПРЕПАРАТАХ И РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Зрелова Л.В., Астраханова М.М.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Повышение загрязненности тяжелыми металлами окружающей среды, определяет необходимость их контроля в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и фитопрепаратах. Большинство тяжелых металлов принадлежит к числу незаменимых микроэлементов и их присутствие в растениях не связано с экологическими причинами (медь, цинк, железо, кобальт, марганец). Помимо жизненно необходимых в ЛРС встречаются тяжелые металлы, являющиеся токсичными (свинец, кадмий, ртуть). Эти элементы относятся к приоритетным загрязнителям биосферы и подлежат первоочередному контролю. Экспериментальные исследования показали, что наибольшие концентрации тяжелых металлов накапливаются в надземных частях растений и могут переходить в лекарственные формы. В связи с этим, необходимо проведение систематических исследований перехода тяжелых металлов в различные лекарственные формы из ЛРС.

Наиболее распространенным методом анализа определения микроэлементов является атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС). Этот метод включает предварительную пробоподготовку, в том числе процедуру озоления и последующего растворения анализируемого объекта. После чего

проводится анализ каждого компонента и определение его содержания по предварительной калибровке.

С учетом пробоподготовки, калибровки прибора — время исследования существенно возрастает, что превращает процесс анализа в длительную, трудоемкую и дорогостоящую процедуру. Кроме того, следует отметить, что процесс пробоподготовки может внести определенную ошибку в получаемые результаты. Перспективным направлением в преодолении этих недостатков является применение метод рентгено-флуоресцентной спектроскопии (РФС), который позволяет анализировать препараты в жидком виде, таблетки, порошки без предварительного озоления и растворения. Нами был использован метод РФС лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов для определения содержания в них микроэлементов — металлов.

Среди требований, предъявляемых к современным методам химического анализа, особенно важны простота, экспрессность, надежность, экологическая безвредность, достоверность результатов и снижение материальных затрат. Именно эти требования реализуется при использовании предлагаемого метода РФС.

Содержание тяжелых металлов в пробах фитопрепаратов определяли методами РФС на приборе «Спектроскан 490» (Санкт-Петербург) и АСС пламенным вариантом на приборе фирмы «Shimadzu», модель AA-6200. Предварительно методом РФС проводилось качественное исследование образцов.

Объектами исследования также были образцы листьев эвкалипта, выпускаемые отечественными производителями ЗАО Фирма «Здоровье», ЗАО «Иван Чай», ОАО «Красногорсклексредства», ЗАО

«Ст.-Мединфарм». В растительное сырье ромашки, зверобоя, а также отвары и настойки, приготовленные на основе этого сырья.

Исследования показали, что данные, полученные методом атомно-абсорбционной спектроскопии сопоставимы с данными, полученными методом рентгено-флуоресцентной спектроскопии. Расхождения составляли 0,8% — 7,8 %. Кроме того, было установлено, что процесс экстрагирования повышает содержание эссенциальных и снижает количество тяжелых металлов в среднем на 15-20%.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СБОРА «УРОСАН»

Иващенко Н.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Лекарственный сбор представляет смесь неоднородных частиц (кусочки листьев, стеблей, цветков, корней) серовато-зеленого цвета с темно-бурыми включениями, проходящими сквозь сито с отверстиями диаметром 5 мм, запах сильный, своеобразный. Вкус водного извлечения сладковато-горький.

Трудно распознаваемые или сильно измельченные частицы подвергают микроскопическому анализу в соответствии со статьей «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья». При просмотре компонентов под микроскопом были установлены следующие элементы: обрывки эпидермиса, имеющие четковидные утолщения клеточных стенок, устьица окружены 3-4 клетками эпидермиса (аномоцитный тип устьичного комплекса), расположены только на нижней стороне листа. Встречаются вместилища двух типов: пигментированные овальной формы, содержащие красновато-фиолетовый пигмент, расположены в основном по краю листа и бесцветные просвечивающие вместилища, встречающиеся по всей листовой пластинке, вдоль жилок они продольно вытянуты. Клетки эпидермиса стебля вытянутые по длине стебля с прямыми стенками и четковидным утолщением. На поверхности встречаются устьица и вместилища, округлые, овальные, иногда тянущиеся вдоль стебля и достигающие больших размеров, а также просвечивающиеся через эпидермис, расположенные в паренхиме. Эпидермис цветоножки похож на токовой стебля и отличается меньшими размерами клеток и устьиц, однако устьица встречаются чаще в 1,5 — 2 раза, чем на стебле. Клетки эпидермиса лепестка и венчика с обеих сторон с извилистыми стенками и четковидным утолщением, у основания стенки клеток равные и почти без четковидного утолщения. Вместилища встречаются такие же как на листе, но вдоль жилок они имеют форму тяжей. Клетки эпидермиса чашелистика с четковидноутолщенными слабо извилистыми стенками

или почти прямыми, около жилок клетки более вытянуты. У основания лепестка стенки прямые без четковидного утолщения., вместилища такие же как на лепестке (трава зверобоя). Обрывки многоугольного эпидермиса с толстыми стенками. Устьица крупные, округлые, с широко раскрытой устьичной щелью, окружены 8 клетками эпидермиса (аномоцитный тип устьичного комплекса). Околоустьичные клетки значительно меньше других эпидермальных клеток, крупные жилки сопровождаются кристаллами оксалата кальция. На черешке встречаются простые волоски и головчатые, состоящие из 2-х клеточной ножки и 2- 6 клеточной головки, где клетки располагаются в два ряда. (листья толокнянки). Группа лубяных волокон с кристаллоносной обкладкой; обрывки паренхимы и древесины заполнены крахмалом. Крахмальные зерна простые, округлые или овальные (длиной 2-17 мкм, шириной 2-8 мкм). Особенно много их в клетках сердцевинных лучей. Встречаются обрывки сосудов: узкие — сетчатые, средние — со щелевидными порами и широкие — с бочковидными короткими члениками и ромбическими окаймленными порами (корни солодки). Обрывки эпидермиса с друзами оксалата кальция, крупные эфиромасличные вместилища округлой или овальной формы, устьица погружены в мезофилл листа (аномоцитный тип устьичного комплекса), главная жилка имеет кристаллоносную обкладку. В листьях молодых ветвей палисадная ткань состоит из двух, реже трех рядов клеток, губчатая ткань и межклетники хорошо выражены. В листьях старых ветвей губчатая ткань представлена тремя, реже четырьмя рядами клеток. По краям листа расположено несколько рядов угловой колленхимы, содержащей призматические кристаллы. Обнаружены эфиромасличные вместилища: с пигментированным содержимым, округлой или овальной формы, погружены в мезофилл листа, внутри заметны несколько слоев выделительных клеток (листья эвкалипта).

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЯСНОТКИ БЕЛОЙ

Иващенко Н.В.,¹ Никитин Д.А.¹, Цуканов Ю.В.²

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Минздрава России;

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Яснотка белая (*Lamium Album* L.) — многолетнее травянистое растение семейства яснотковые (*Lamiaceae*). Яснотка белая широко встречается в европейской части Российской Федерации, на Северном Кавказе, Сибири, Дальнем востоке. Предпочитает затенённые места и почву с достаточным увлажнением. Растёт в садах, огородах, на улицах, у заборов и хозяйственных построек, реже в кустарниках и лесах. Яснотка белая широко используется в гомеопатии как кровоостанавливающее, вяжущее, отхаркивающее, диуретическое, седативное, противовоспалительное и ранозаживляющее средство. Вместе с тем, морфология, анатомия, химический состав, биологические свойства яснотки белой изучены недостаточно, в связи с вышесказанным изучение травы яснотки белой является актуальным.

Целью проведенных исследований является изучение качественного состава травы яснотки белой, заготовленной в Московской области осенью 2012г. Обнаружения флавоноидов проводили с помощью качественной реакции с 3% раствором $AlCl_3$. К 1 мл извлечения из ЛРС на 70% спирте этиловом прибавляли 3-5 капли 3% раствор $AlCl_3$, наблюдали желто-оранжевое окрашивание. Также наличие флавоноидов доказывали с помощью тонкослойной хроматографии. Система для хроматографирования: хлороформ-метанол-вода (26:14:3), пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ». Хроматограммы просматривались в УФ-свете (254 нм и 366 нм) до и после обработки 3% раствором $AlCl_3$. Флавоноиды обнаруживали по их собственной флуоресценции в УФ-свете (зоны адсорбции желтого цвета).

Для обнаружения фенолкарбоновых кислот использовали метод ТСХ: система для хроматографирования хлороформ-метанол-вода (26:14:3), пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ». Хроматограммы проявляли в УФ-свете (254 нм и 366 нм) до и после обработки 5% раствором фосфорномолиб-

деновой кислоты в этиловом спирте. Зоны адсорбции имели синее и сине-фиолетовое окрашивание. Хроматографический анализ показал наличие 7 зон адсорбции: 3 — флавоноида, из них 1 идентифицирован (рутин, R_f около 0,57) и 4 — фенолкарбоновые кислоты, из них 3 идентифицированы: хлорогеновая (R_f около 0,07), коричная (R_f около 0,52) и кофейная (R_f около 0,24) кислоты.

Обнаружение тритерпеновых сапонинов проводилось по методике ГФ XI т.2 стр. 363. При сильном встряхивании испытуемого раствора образовывалась обильная и стойкая пена.

Обнаружение дубильных веществ проводилось с помощью реакции осаждения с железом-аммонийными квасцами: к 1 мл извлечения из травы яснотки белой прибавляли 2-3 капли железом-аммонийных квасцов, наблюдалось черно-синее окрашивание.

Для обнаружения алкалоидов использовали качественную реакцию с реактивом Драгендорфа. Оранжевое или оранжево-красное окрашивание отсутствовало. Аминокислоты обнаруживали с помощью раствора нингидрина: 0.2 мг в 10 мл 95% этаноле. В пробирку наливали смесь извлечения из травы яснотки белой и раствора нингидрина (1:1), затем нагревали на водяной бане, после чего наблюдали синее окрашивание. Таким образом, проведенные исследования показали, что трава яснотки белой содержит флавоноиды (один из которых идентифицирован с рутином), фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая, коричная и кофейная кислоты), дубильные вещества, аминокислоты. Для оценки количественного содержания флавоноидов в траве яснотки белой был предложен метод спектрофотометрии после реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. В результате проведенных исследований было установлено содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин не менее 0,3%.

О ФАРМАКОПЕЙНЫХ ТРЕБОВАНИЯХ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЭКЗОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ

Ильина И.Г., Рудакова И.П., Терёшкина О.И., Самылина И.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Экзогенные антиоксиданты могут быть представлены в составе лекарственных препаратов и в качестве вспомогательных веществ. Окислительные процессы, протекающие в жирных маслах, приводят к «прогорканию» жиров, в связи с этим в

состав масел жирных вводят антиоксиданты синтетического и природного происхождения. Антиоксиданты относятся к вспомогательным веществам, обладающим определенным токсикологическим потенциалом. Согласно руководству ЕС при введе-

нии антиоксидантов в состав лекарственного препарата требуется специальное обоснование: содержание в препарате должно быть минимальным и спецификация на лекарственный препарат должна содержать показатели подлинности и количественного определения каждого из антиоксидантов, название используемого антиоксиданта должно быть указано на упаковке препарата.

Идентификация экзогенных антиоксидантов, применяемых в жирных маслах, имеет большое значение, так как антиоксиданты имеют различную биологическую активность, их замена или передозировка может отразиться на безопасности лекарственных средств. В Государственную фармакопею (ГФ) РФ XI издания общая фармакопейная статья (ОФС) по определению антиоксидантов в маслах жирных не включена. В показатель «Подлинность» разработанного ранее для нового издания ГФ РФ гармонизированного проекта ОФС «Масла жирные» включено указание о том, что в нормативной документации на масла жирные должны быть изложены методики установления подлинности экзогенных антиоксидантов, а в разделе «Количественное определение» — методики их количественного определения.

Согласно информационно-аналитическим исследованиям по разработке проекта ОФС «Антиоксиданты в жирных маслах», гармонизированного с ГФ Республики Казахстан, ГФ Республики Беларусь, Европейской фармакопеей, идентификацию антиоксидантов в маслах жирных проводят методом тонкослойной хроматографии. Антиоксиданты разной природы обладают различной растворимостью в липофильных или липофобных органиче-

ских растворителях. Поэтому перед определением готовят два испытуемых раствора: а) омыляемые антиоксиданты, растворимые в метиловом спирте; б) неомыляемые антиоксиданты, растворимые в петролейном эфире, полученные при кипячении в течение 30 минут со спиртовым раствором пирогаллола и свежеприготовленным раствором (33,0 %) натрия гидроксида.

А. Неполигидроксиантиоксиданты (пространственно замещенные алкилфенолы) определяют из метанольного раствора хроматографированием его на пластинках с силикагелем G сначала в хлороформе, затем после высушивания и поворота пластинки на 90° — в камере с бензолом. Проявление — спиртовым раствором 20 % фосфорномолибденовой кислоты. Если на линии старта обнаруживают синие пятна, то проводят разделение и идентификацию полигидроксиантиоксидантов.

Б. Полигидроксиантиоксиданты (нордигидроваяретовая кислота и алкилгаллаты) определяют хроматографированием метанольного раствора на пластинках с силикагелем G в системе растворителей уксусная кислота ледяная — бензол — петролейный эфир (30:60:60). Проявление — спиртовым раствором 20 % фосфорномолибденовой кислоты. Полигидроксиантиоксиданты идентифицируют, сравнивая положение пятен на хроматограммах испытуемого раствора со свидетелями.

В. Антиоксиданты, не растворимые в метиловом спирте (α-токоферол и бутилгидрокситолуол), определяют методом тонкослойной хроматографии, используя методику для неполигидроксиантиоксидантов, а в качестве проявителя применяют спиртовый раствор 0,01 % 2,6-дихлорхинонхлоримида.

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В КРОВОХЛЕБКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ИЗ ФЛОРЫ БАШКОРТОСТАНА

Казеева А.В., Пупыкина К.А., Даргаева Т.Д., Николаева О.Б.
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Кровохлебка лекарственная — *Sanguisorba officinalis* L. — многолетнее травянистое растение из сем. розоцветных (*Rosaceae*) высотой до 20–150 см (в условиях Башкортостана), с толстым, горизонтальным древеснеющим корневищем с многочисленными длинными тонкими корнями. На Южном Урале (в Башкортостане) является одним из распространенных растений, обладает очень широким фитоценотическим спектром. Растет в разреженных лесах, на суходольных и заливных лугах, среди кустарников, по берегам рек и озер, по опушкам, на остепненных склонах холмов на различных типах почв, большей частью на тяжелосуглинистых и реже на среднесуглинистых. Местами образует сплошные заросли. Луга с кровохлебкой обычно преоб-

ладают в долинах рек, где нередко она выступает в роли доминанта, образуя кровохлебково-злаковые, клеверо-кровохлебково-манжетковые луга [2].

Целью исследования являлось изучение динамики накопления дубильных веществ в корневищах с корнями кровохлебки в разные фазы вегетации растения.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования служило сырье кровохлебки лекарственной, собранной в различных районах Республики Башкортостан (РБ). Количественное содержание дубильных веществ в корневищах с корнями кровохлебки определяли методом окислительно-восстановительного титрования в соответствии с требованиями ГФ-XI издания [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Корневища с корнями кровохлебки лекарственной заготавливали на территории РБ в различных районах в 2012 – 2013 г.г. Сбор сырья проводили в разные фазы вегетации растения: фазу бутонизации, массового цветения и плодоношения. Образцы сырья кровохлебки высушивали и хранили в сухом, хорошо проветриваемом помещении.

Анализируя полученные результаты можно отметить, что наибольшее количество дубильных веществ накапливается в корневищах с корнями кровохлебки, заготовленной в фазу начала плодоношения. Кроме того, наиболее сильное влияние на кровохлебку лекарственную выявилось по отношению к фитоценоотическому фактору. Анализ, проводимый по трем факторам – лес, луг и остепненный луг показал, что лесные растения и произ-

растающие в условиях увлажнения сухих и свежих лугов отличаются более крупными вегетативными органами и в таких образцах наблюдается большее содержание дубильных веществ (Нуримановский район), а наиболее мелколистные формы встречаются на остепненных лугах в более сухих, условиях обитания, где показатели дубильных веществ ниже (Зианчуринский район).

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР 11-е издание: Вып. 1. Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Кучеров Е. В. Лекарственные растения Башкирии: их использование и охрана/ Е. В. Кучеров, Д. Н. Лазарева, В. К. Десяткин – Уфа: Башкирское книжное издательство, 1989. – 272 с.

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ БЫСТРО РАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

*Качалин Д.С., Охотникова В.Ф., Качалина Т.В.
ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва*

Перспективным растением для лечения воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, вызванных смешанной бактериальной, микробной и протозойной флорой, является кубышка желтая. Из корневищ с корнями данного растения в ВИЛАРе выделено оригинальное отечественное лекарственное вещество лютенурин, представляющее собой сумму хлористоводородных солей алкалоидов нуфлеина, тиобинуфаридина и других алкалоидов, относящихся к группе бимолекулярных фуранохинолидинов. Фармакологическая активность лютенурина обусловлена нуфлеином. Лютенурин обладает широким спектром антимикробной активности в отношении возбудителей различного рода патогенных микроорганизмов, бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий. Преимуществом данного вещества являются воздействие на лекарственно-резистентные штаммы микроорганизмов и наличие противовоспалительной активности.

С учетом фармакологического действия лютенурина и преимущества быстрорастворимых таблеток перед другими лекарственными формами, обусловленными, в частности, скоростью растворения, полнотой всасывания и точностью дозирования, была поставлена задача разработки антимикробных вагинальных газообразующих таблеток лютенурина.

С этой целью было исследовано действующее вещество, подобраны вспомогательные вещества, составлены экспериментальные прописи таблеток, проведена их физико-химическая и технологиче-

ская оценка и установлена зависимость показателей качества таблеточных смесей и готовых таблеток от состава и количества вспомогательных веществ.

С учетом результатов изучения технологических характеристик лютенурина при разработке состава быстрорастворимых таблеток нами использованы вспомогательные вещества, обладающие оптимальными технологическими характеристиками, такие как Лактопресс, Emdex, Микрокристаллическая целлюлоза различных марок, в качестве газообразующих веществ – лимонная кислота и натрия гидрокарбонат. Одним из требований при оценке качества данной лекарственной формы являлся показатель pH водного раствора, поскольку максимальное бактериостатическое действие лютенурина проявляется при pH 7,3-7,6. Одновременно необходимо было учитывать его химический состав, гарантирующий стабильность вещества в слабокислой или нейтральной среде. Кроме того, одним из основных требований при производстве таблеток является удовлетворительная сыпучесть и прессуемость таблетлируемой массы. С этой целью была проведена оценка технологических показателей таблеточных смесей различных составов по таким показателям как сыпучесть, насыпная масса, прессуемость, угол естественного откоса, а также экспериментальных образцов готовых таблеток по внешнему виду, средней массе, механической прочности, истираемости, растворению и значению pH водного раствора.

В результате оценки качества полученных опытных образцов был выбран состав вагинальных

быстрорастворимых таблеток лютенурина, отвечающий требованиям ГФ Х11 изд. и зарубежных фармакопей по всем показателям, предъявляемым к газообразующим таблеткам.

Целью нашей работы являлось проведение комплексных исследований по разработке состава и технологии вагинальных газообразующих (шипучих) таблеток, содержащих лютенурин, оценка их качества согласно требованиям Государственной Фармакопее XII изд. и дополнительным тестам.

Для обоснования выбора вспомогательных веществ было проведено исследование физико-химических и технологических свойств лютенурина. Поскольку форма и размер частиц обуславливают технологические характеристики действующего вещества, методом электронной сканирующей микроскопии установлено, что нуфлеин представляет собой конгломераты кристаллов округлой и вытянутой формы, соединенные между собой и напоминающие скелет колонии коралловых полипов. Кроме того, методом поляризационной световой микроскопии определено, что частицы вещества имеют округлую форму с неровными краями, но встречаются и плоские частицы многоугольной формы (рис.1).

Совокупность значений технологических характеристик показало необходимость введения в состав таблеток специальных вспомогательных веществ.

Микробиологами ВИЛАРа рекомендовано разработать вагинальные газообразующие таблетки на основе лютенурина.

Газообразующие таблетки являются одной из современных лекарственных форм, т.к. обеспечивается скорость и полнота всасывания, точность дозирования и устойчивость при хранении действующего вещества. Шипучие таблетки значительно отличаются от традиционных по составу и технологии, поскольку их компонентами являются газообразующие ингредиенты [1]. Принцип действия шипучих лекарственных форм заключается в быстром высвобождении активных и вспомогательных веществ вследствие реакции между органическими карбоновыми кислотами и щелочнореагирующей частью композиции, которую составляют карбонаты щелочного или щелочноземельного металла либо их смеси (чаще всего гидрокарбоната и карбоната натрия).

Разработка составов и способов введения газообразующих вспомогательных веществ в лекарственную форму в зависимости от физико-химических свойств активного вещества является одним из основных показателей стабильности и терапевтической активности препарата[2].

Основная трудность в создании шипучих лекарственных форм состоит в предотвращении в процессе изготовления и хранения лекарственных препаратов химического взаимодействия входящих в них

органических кислот и солей щелочных металлов, так как даже незначительные количества влаги в таблеточной массе могут спровоцировать взаимодействие между данными ингредиентами.

С учетом результатов изучения технологических характеристик лютенурина при разработке состава быстрорастворимых таблеток нами использованы вспомогательные вещества, обладающие оптимальными технологическими характеристиками, такие как лактопресс, Emdex, МКЦ различных марок, в качестве газообразующих веществ — лимонная кислота и натрия гидрокарбонат [3]. Составы таблеточных смесей представлены в таблице 2.

Наибольшее распространение при получении гранулята или таблеточной массы получили раздельное влажное гранулирование кислотных или щелочных составляющих газообразующей системы и прямое прессование.

Поскольку оптимальная разовая доза в таблетке составляет всего 0,003 г, нами был применен метод прямого прессования как наиболее экономичный.

С целью выявления оптимального состава таблеток была проведена оценка экспериментальных образцов таблеточных масс по технологическим характеристикам и готовых таблеток по таким показателям как внешний вид, средняя масса, механическая прочность, истираемость, растворение и значение pH водного раствора.

В результате оценки качества полученных таблеток лютенурина нами было установлено, что состав №2 отвечает требованиям ГФ Х11 изд. и зарубежных фармакопей по всем показателям, предъявляемым к быстрорастворимым таблеткам.

Был выбран следующий состав быстрорастворимых таблеток лютенурина:

Лютенурин (ФСП 42-....)	0,003 г
Emdex (NF)	0,332 г
Лимонная кислота (ГОСТ 908-2004)	0,090 г
Гидрокарбонат натрия (ТУ 6-46-032-91)	0,075 г
Масса таблетки	0,500 г

Введение активного вещества в состав таблеток осуществлялось методом тритурации с Эмдексом в соотношении 1:10 соответственно. Поскольку Эмдекс обладает связующими свойствами, создает хорошую текучесть и сжимаемость, таблетки лютенурина получали методом прямого прессования.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны состав и технология вагинальных газообразующих (шипучих) таблеток, содержащих лютенурин, по показателям качества отвечающих требованиям ГФ Х11 издания, что Целью нашей работы являлось проведение комплексных исследований по разработке состава и технологии лекарственных форм антимикробного действия при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек — вагинальных газообразующих (шипучих) таблеток, содержащих лютенурин, оцен-

ка их качества согласно требованиям Государственной Фармакопее XI изд. и дополнительным тестам.

Особенностью разработки лекарственных форм являлась небольшая доза лютенурина (0,003 г). Используя вспомогательные вещества, обладающие оптимальными технологическими характеристиками, одной из которых является прессуемость, при получении быстрорастворимых таблеток нами применен метод прямого прессования, как наиболее экономичный. Введение активного вещества в состав таблеток осуществлялось методом тритурации с Эмдексом в соотношении 1:10 соответственно.

При разработке вагинальных суппозиториях были использованы липофильные основы с добав-

лением поверхностно-активных веществ и эмульгаторов. Одним из требований при оценке качества лекарственной формы являлся показатель pH водного раствора, поскольку максимальное бактериостатическое действие лютенурина проявляется при pH 7,3-7,6.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны состав и технология вагинальных газообразующих (шипучих) таблеток и вагинальных суппозиториях, содержащих лютенурин, по показателям качества отвечающие требованиям ГФ XI издания, что позволит расширить номенклатуру лекарственных средств антимикробного действия.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БРЕНСТЕДОВСКИХ ЦЕНТРОВ ОКИСИ АЛЮМИНИЯ НА СОСТАВ ОТВАРА СБОРА ТРАВЫ ТАВОЛГИ ВЯЗОЛИСТНОЙ, ПОБЕГОВ ЧЕРНИКИ, ЛИСТЬЕВ БАДАНА

*Ковалева Т.Ю., Пятигорская Н.В., Самылина И.А., Сапожникова Э.А., Ямщикова Т.И., Русанова Д.В.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

Оксид алюминия часто применяется для очистки и анализа (тонкослойная хроматография) лекарственных средств на основе растительного сырья. Поэтому работы по расширению ассортимента оксидов алюминия и возможности целенаправленно подбирать соответствующие марки является актуальной задачей. Нами разработаны 24 марки оксидов алюминия с различным содержанием и природой кислотно-основных центров на поверхности. Поскольку промышленные образцы оксидов алюминия имеют на поверхности только льюисовские (L) центры, то актуально знать: как влияют на данный процесс бренстедовские центры (B).

Для предварительного поискового исследования мы взяли образец А-24, который содержит только бренстедовские центры.

Исследовано анализом фракций, обработанных А-24, методом тонкослойной хроматографии, влияние данных центров на очистку отвара сбора травы таволги вязолистной, побегов черники, листьев бадана. В числе основных действующих веществ сбор содержит флавоноиды, фенологликозиды, танин и галловую кислоту (1).

Отвары сбора готовили в соответствии с методикой приготовления отваров ГФ XI. Изучение проводили на пластинках «Сорбфил» (Россия) 100x100. Хроматографирование проводили в восходящем токе растворителя при температуре 20 °С, время насыщения хроматографической камеры 1 ч, система растворителей: вода дистиллированная — кислота муравьиная безводная — этилацетат (5:5:40). Хроматограммы просматривали в УФ свете при длине волны 254 нм и 365 нм, а затем обрабатывали 3% раствором железа (III) хлорида, с последующим прогреванием в сушильном шкафу.

В результате исследования в отваре сбора идентифицированы рутин, танин, галловая и салициловая кислоты. Установлено, что оксид алюминия А-24 полностью адсорбирует рутин, танин и галловую кислоту, а дериваты салициловой кислоты, в зависимости от условий опыта, в небольших количествах присутствовали в анализируемых фракциях.

1. О.В. Граб. К вопросу стандартизации сырья таволги вязолистной. / О.В. Граб, Т.Ю. Ковалева // Сеченовский вестник. — 2013. — № 1 (11). — С. 72.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ВИДОВ МОНАРДЫ, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

*Красюк Е.В., Пупыкина К.А., Анищенко И.Е.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

Монарда (*Monarda*) — травянистое растение семейства губоцветных (*Lamiaceae*). Родина её — Северная Америка и Мексика, где монарда распро-

странена местами очень широко. Монарда издавна используется как душистая и полезная пряность, улучшающая пищеварение. Монарда занимает

одно из первых мест среди растений по своим бактерицидным свойствам, является перспективным эфиромасличным растением и обладает антибиотическими, антигельминтными, иммуномодулирующими свойствами. Бактерицидную активность растения связывают с содержанием большого количества тимола и карвакрола в эфирном масле [2]. В Республике Башкортостан род Монарда представлен как культивируемое растение.

Целью исследования являлось сравнительное изучение видов монарды по количественному содержанию эфирного масла и его компонентному составу.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования служили образцы сырья различных видов монарды, культивируемых в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра РАН: монарды трубчатой (*M.fistulosa*), м. двойчатой (*M.didyma*), м. гибридной (*M.hybrida*) и м. лимонной (*M.citriodora*). Содержание эфирного масла определяли методом перегонки с водяным паром [1]. Полученные эфирные масла были подвергнуты качественному анализу хроматомасс-спектрофотометрическим методом, фиксируя показатели времени удерживания, количественный вклад в сумму соединений эфирного масла, индекс сходства библиотечного и полученного спектров.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования были подобраны оптимальные условия получения эфирных масел из различных видов монарды и определено их количественное содержание: *M.fistulosa* ($1,04 \pm 0,04\%$), *M.didyma* ($1,60 \pm 0,07\%$), *M.hybrida* ($0,51 \pm 0,02\%$), *M.citriodora* ($2,11 \pm 0,08\%$).

При изучении компонентного состава эфирного масла видов монарды установлено, что они представлены разнообразными терпенами, отличающимися по количественному содержанию их в смеси.

Анализируя полученные результаты можно отметить, что по количественному содержанию эфирного масла выделяется монарда лимонная. По компонентному составу высокое содержание тимола отмечается в монарде трубчатой, гибридной и лимонной; п-винилгваякола в монарде двойчатой; цимола — в монарде трубчатой и лимонной, а метилового эфира карвакрола в монарде двойчатой и лимонной, что позволяет рекомендовать их для дальнейшего изучения в качестве перспективных эфиронсов.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР 11-е издание: Вып. 1. Общие методы анализа. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. «Химия растительного сырья» Алтайский край, АГУ 2000. № 3. С.19-24.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПЛОДАХ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КОНСЕРВАЦИИ

Куксова Я.В., Капустина Д.Г., Сергунова Е.В., Самылина И.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Возможность длительного и безопасного применения, мягкое терапевтическое действие, ограниченное число противопоказаний наряду с высокой эффективностью, оправдывает растущий интерес к препаратам растительного происхождения и их широкое использование при лечении различных заболеваний.

Биологически активные вещества плодов аронии черноплодной представлены в основном веществами, обладающими Р-витаминной активностью: антоцианами, лейкоантоцианами, флавоноидами и катехинами. Химический состав представлен витаминами Е, РР, С, группы В, антоциановыми пигментами, органическими кислотами, каротином, пектиновыми и дубильными веществами, сахарами. Плоды аронии богаты микроэлементами — в них есть фтор, бор, железо, медь, молибден, марганец, йодистые соединения. Благодаря такому разнообразному химическому составу плоды аронии оказывают адаптогенное, спазмолитическое, гипотензивное, диуретическое, желчегонное, антиатеросклеротическое, С-витаминное и Р-витаминное действие.

Однако в ходе хранения лекарственного растительного сырья происходят различные процессы, которые могут изменять состав и содержание биологически активных веществ, и как следствие, снижать качество и фармакологические свойства лекарственного растительного сырья. Для сохранения фармакологических свойств и обеспечения качества в процессе хранения традиционно используется такой способ консервации, как сушка, возможно использование замораживания — способ, широко применяемого в пищевой промышленности. Тем не менее, оба способа консервации имеют свои недостатки, так как в ходе этих процессов содержание биологически активных веществ в сырье изменяется, что может вести к изменению фармакологических свойств лекарственного растительного сырья.

Плоды аронии	Антоцианы, %	Органические кислоты, %	Аскорбиновая кислота, %	Дубильные вещества, %
свежие	3,53±0,03	5,22±0,06	0,0197±0,0016	9,41±0,14
замороженные	2,56±0,02	4,05±0,04	0,0176±0,0018	8,50±0,09
высушенные	0,88±0,05	3,28±0,02	0,0078±0,0009	3,88±0,12

Цель работы – сравнительное изучение состава биологически активных веществ в плодах аронии черноплодной разных способов консервации.

Объектами исследования служили образцы свежих, замороженных и высушенных плодов аронии черноплодной, собранной на территории Московской области. Замораживание плодов проводили при температуре -18-20 °С, высушивание сырья – при температуре 60-80 °С.

Содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3,5-дигликозид определяли методом спектрофотометрии по методике, приведенной в ГФ XI изд. вып.2 ст.6 «Цветки василька синего». Определение содержания органических кислот и аскорбиновой кислоты проводили методами ку-

лонометрии и йодометрии соответственно. Для количественного определения дубильных веществ использовали фармакопейный метод – перманганатометрическое титрование согласно ОФС ГФ XI изд. «Определение содержания дубильных веществ в ЛРС». Результаты представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ показал, что при замораживании количество биологически активных веществ снижается незначительно, тогда как при высушивании количество антоцианов снижается на 75%, содержание дубильных веществ и аскорбиновой кислоты не превышает 40% от исходного в свежем сырье, а количество органических кислот уменьшается на 37%.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ ПЛОДОВ КЛЮКВЫ

Латишова Н.Н.¹, Потанина О.Г.²

¹Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)

Российский университет дружбы народов, Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Клюква обыкновенная (*Vaccinium oxycoccos*) является представителем семейства брусничные (*Vacciniaceae*), происходит из Северной Америки и Канады, где ее издавна собирали индейцы. Плоды клюквы всегда ценились своими целебным свойствам. Клюква широко распространена на торфяных болотах, во влажных лесах в европейской части России, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. В настоящее время плоды клюквы применяются в виде соков, морсов, сиропов, экстрактов, различных комплексных сборов в качестве биологически активной добавки к пище (БАД), а также в народной и традиционной медицине. Научная медицина все еще не использует данное ценное лекарственное растительное сырье, поскольку биологически активные вещества, фармакологические свойства клюквы мало изучены, методы ее стандартизации не разработаны. В связи с чем, было интересно собрать имеющиеся данные литературы о клюкве с целью ее дальнейшего изучения и внедрения в медицинскую практику.

Анализ литературных источников показал, что информация о морфологических и анатомо-диагностических признаках сырья клюквы недостаточна, в то время как систематические и морфологические сведения о данном виде растения представлены в полном объеме.

В основном клюква изучалась как ценный пищевой источник. С помощью современных физико-химических методов было доказано, что клюква по содержанию биологически активных веществ и минеральных солей является одной из самых полезных дикорастущих ягод.

В плодах клюквы содержатся соли калия, кальция, фосфора, а так же магний, йод, железо, медь, серебро, барий, свинец, марганец; витамины С (12-29 мг%), К, РР, В₁, В₂. Наличие витамина РР способствует лучшему усвоению аскорбиновой кислоты. Клюква богата органическими кислотами – лимонная, бензойная, яблочная, хинная (2-5 %). Бензойная кислота содержится в виде гликозида вакцинииина, который способствует сохранению ягод без добавления консервантов. Плоды содержат сахара – глюкозу, фруктозу, сахарозу; пектиновые и красящие вещества (до 1,5 %); каротиноиды; флавоноиды (кверцетин, рутин); азотные и дубильные вещества. Все это позволяет рекомендовать использовать клюкву как ценное витаминное лекарственное сырье.

В то же время клюква известна как бактерицидное средство. Полифенолы клюквы, обладающие антибактериальным действием, подавляют кокковую флору, кишечную палочку, рост и развитие

золотистого стафилококка. В народной медицине клюква используется для профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей. Установлено, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы потребление клюквы способствует снижению артериального давления, не вымывая из организма калий, а также снижению уровня холестерина в крови, а урсоловая кислота способствует расширению коронарных сосудов. Имеются сведения, что плоды клюквы обладают жаропонижающим эффектом, утоляют жажду, нейтрализуют и удаляют из орга-

низма токсины и тяжелые металлы, поэтому применяются во время простуды и инфекционных заболеваний. Соки и морсы из клюквы применяются как противовоспалительное средство, повышая защитные силы организма и иммунитет.

Все это вызывает интерес исследования клюквы с целью дальнейшего изучения методов ее контроля качества и стандартизации, разработки нормативной документации, создания на ее основе различных лекарственных форм и внедрения их в медицинскую практику.

ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ МИКРОСКОПИИ КОРЫ ХИННОГО ДЕРЕВА (CORTEX CINCHONAE)

*Лебедева Л.О., Морохина С.Л., Терёшина Н.С.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

В литературе по гомеопатии хинное дерево имеет наиболее часто употребляемое гомеопатическое название: China. Гомеопатическим сырьем служит кора молодых стволов и ветвей и получаемый из нее алкалоид хинин (1).

Для проведения качественного анализа сырья нами были получены микрофотографии поперечного среза и «давленного» препарата с диагностическими признаками коры хинного дерева.

Кусочки коры размером 2х0,7 см кипятили в колбе с водой в течении 5 минут для размягчения. Размягченные куски коры подравнивали скальпелем так, чтобы они имели правильное поперечное сечение, и делали поперечные срезы. Затем их помещали в чашку Петри с прокипяченной водой. Наиболее тонкие срезы переносили на предметные стекла в каплю включающей жидкости — глицерин (или хлоралгидрат), накрывали покровным стеклом, рассматривали диагностические признаки при малом и большом увеличении.

Для изучения анатомической структуры тканей измельченной коры хинного дерева готовили «давленный» микропрепарат: готовые размягченные мелкие кусочки коры раздавливали скальпелем на предметном стекле в растворе глицерина или хлоралгидрата, затем накрывали покровным стеклом, и рассматривали диагностические признаки коры хинного дерева при малом и большом увеличении.

На поперечном срезе отчетливо виден пробковый слой из тонкостенных клеток, наполненных красно-бурым содержимым. У всех клеток коры хинного дерева стенки красно-бурого цвета. В наружной коре находятся многочисленные клетки с кристаллическим песком оксалата кальция, млеч-

ники с красно-бурым содержимым. В паренхиме внутренней коры проходят сердцевинные лучи, между которыми разбросаны без всякого порядка одиночные или группами по два многочисленные слоистые лубяные волокна, клетки с кристаллическим песком оксалата кальция, группы ситовидных трубок.

В паренхимных клетках коры при окрашивании раствором Люголя отчетливо видны зерна крахмала после дополнительного просветления (прогрева) материала и растворения крахмала в клеточном соке.

В препарате измельченной коры хинного дерева видны многочисленные лубяные волокна веретенообразной формы, цельные и их частичные фрагменты, с заостренными и тупыми концами, утолщенной стенкой, узкой полостью внутри и отходящими от нее поровыми канальцами; обрывки паренхимы с клетками, наполненными кристаллическим песком оксалата кальция и крахмальными зернами; фрагменты пробкового слоя с клетками с красно-бурым содержимым; млечники с окружающей их паренхимой.

Выводы

Анализ микроскопических признаков коры хинного дерева показал, что диагностическими признаками цельного и измельченного лекарственного растительного сырья являются лубяные волокна веретенообразной формы, узкой полостью внутри и отходящими от нее поровыми канальцами, паренхима с клетками, наполненными кристаллическим песком оксалата кальция и крахмальными зернами, млечники, пробковый слой с клетками с красно-бурым содержимым.

КОМБИНИРОВАННАЯ АППЛИКАЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА С ФИТОСУБСТАНЦИЯМИ

Мизина П.Г.¹, Комиссарова Е.Ю.², Суслина С.Н.², Стрелкова Л.Б.¹

¹ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

²ФГБОУ ВПО Российский Университет дружбы народов, кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии, г. Москва

Ключевые слова: фитосубстанции, алпизарин, сангвиритрин, аппликационные лекарственные формы.

Лекарственные средства на основе биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, как известно, обладают, по сравнению с синтетическими, мягким воздействием на организм, сохраняя при этом широкий спектр терапевтического эффекта. Однако рациональное использование природной флоры, как источника биологически активных веществ, имеет исключительное значение, и остается до настоящего времени, актуальной. При решении данной проблемы, с учетом современных требований к лекарственным средствам (безопасности, эффективности, пролонгированности фармакологического действия, экономичности), разрабатываются аппликационные лекарственные формы с биологически активными веществами (БАВ) растительного происхождения, как для местного, так и резорбтивного действия.

В медицинской практике накоплен значительный положительный опыт терапии заболеваний с использованием биологически активных веществ, растений рода копеечник *Hedysarum* L. (Fabaceae). Из травы копеечника альпийского *Hedysarum alpinum* L. выделен ксантоновый гликозид мангиферин (2-С-β-D-глюкопиранозил-1,3,6,7-тетраоксиксантон), обладающий высокой биологической активностью. Препарат алпизарин, полученный на основе мангиферина, обладает противовирусной активностью и применяется, главным образом, при лечении герпеса у взрослых, при различных формах лишая, бородавках, стоматитах, вирусных ЛОР-заболеваниях.

Из травы маклейи мелкоплодной *Macleayamicrocarpa* (Maxim.) Feddei маклейи сердцевидной — *Macleayacordata* (Willd.) R.Br. (сем. Маковые — Papavera-

seae) получен сангвиритрин — смесь бисульфатов двух близких по структуре и свойствам четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина. Сангвиритрин обладает широким спектром антимикробной активности, ингибируя развитие грамположительных грибов, патогенных простейших. Препарат активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Целью настоящей работы является расширение ассортимента отечественных аппликационных лекарственных форм с фитосубстанциями антимикробной и противовирусной активности.

В качестве объектов исследования выбраны алпизарин и сангвиритрин, а также природные полимеры-пленкообразователи (МЦ-100, На-КМЦ, желатин, хитозан, ихтиокол), пластификаторы и пенетраторы. На их основе разработан состав и технология комбинированной аппликационной лекарственной формы под условным названием «Алписанг».

Исследования по высвобождению БАВ из аппликационной лекарственной формы в опыте *in vitro* показали, что в течение 180 минут идет стабильный выход БАВ, что позволяет прогнозировать длительную антимикробную и противовирусную активность разработанной лекарственной формы. Проведенные микробиологические исследования в отношении тест-штаммов микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 65380, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Candida albicans* ATCC 885-653 по методике ГФ XII изд. подтвердили антимикробную активность «Алписанг», что открывает перспективы дальнейших исследований новой композиции с фитосубстанциями.

Работа выполнена в рамках научно-образовательного комплекса ВИЛАР — РУДН.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Мирошникова Е.А.¹, Половец Я.², Чаузова А.В.¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

²Российский университет дружбы народов

Ключевые слова: листья, авран лекарственный, Scrophulariaceae, анатомия.

Авран лекарственный (*Gratiola officinalis* L., сем. норичниковые — Scrophulariaceae) — многолетнее

травянистое растение высотой 20–60 см с ползучим членистым бурым корневищем, покрытым чешуйчатыми маленькими листочками. Стебель прямой, в основании красновато-фиолетовый, в верхней

части четырехгранный, простой, иногда ветвистый. Листья супротивные, сидячие, полустеблеобъемлющие, ланцетные, 3–5 см длиной, 0,5–1 см шириной, острые, с тремя жилками, в верхней части зубчатые или остро-мелкопильчатые, в нижней цельнокрайние, на поверхности редко и мелко железистоточечные. Цветки на тонких, длинных, 1,5–2 см длиной цветоножках, в пазухах листьев, одиночные; в основании чашечки два линейные прицветника. Плод — коробочка яйцевидной формы.

Растение распространено на Европейской части России, в Прибалтике, на кочковатых болотах, по берегам водоемов, по заливным лугам и на прибрежных песках. Встречается как сорное растение на рисовых полях.

Трава аврана лекарственного (*Gratiolae herba*) входит в состав сбора Здренко и, кроме того, используется в гомеопатической практике. По данным брошюры немецкой фирмы Мадаус лекарственное средство, приготовленного из свежей травы аврана лекарственного применяется при зуде тела и водянке. Лекарственные средства из травы аврана обладают слабительным, кардиотоническим, антигельминтным действием.

Сырье содержит тритерпеновые соединения (бетиулиновая кислота, куурбитагин, гратиозид и др.), флавоноиды (апигенин, космосин, аврозид и др.),

а также алкалоиды, структура которых не установлена. Авран лекарственный является ядовитым растением. Токсические вещества — гликозиды грациолин и грациолизин — действуют как сильные слабительные, не теряя свойств и при высушивании сырья. Авран, попадая в сено, вызывает сильнейший понос, следствием которого может явиться полное истощение животного и его смерть. При этом авран лекарственный используется в народной медицине.

В научной литературе отсутствует описание анатомического строения аврана лекарственного. Нами были изучены особенности анатомии листьев аврана лекарственного. Препарат листа с поверхности готовили по общепринятой методике ГФ XI.

Результаты исследования. Клетки эпидермиса с обеих сторон листа крупные, в очертании извилистые. Устьичный комплекс аномоцитного типа. Характерны круглые многоклеточные железы с короткой ножкой и довольно крупной шаровидной головкой. По краю листа 1 ряд клеток с толстым волновидным утолщением кутикулы.

В результате работы впервые выявлены диагностические признаки в анатомическом строении листьев аврана лекарственного, которые могут быть рекомендованы для установления подлинности травы аврана методом микроскопии.

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Михайлова Г.В.

ГБОУ СПО «Фармацевтический колледж Департамента здравоохранения города Москвы»

Следует обратить большее внимание на применение корригентов вкуса и аромата (Е 600 до Е 700) — ароматизаторы (экстракты из растений, эфирные масла, химические вещества, выделенные из растений), учитывая огромную роль, которую оказывают цвет и ароматы на уровень биоэнергии (энерго-информационного состояния) человека, а следовательно, фармакологическую эффективность препарата. Синтетические консерванты более токсичны, но доступны и дешевы, и часто применяются в косметических кремах и фармацевтических мазях. Природные консерванты дороже, но предпочтение следует отдавать им. К природным консервантам, да и другим вспомогательным веществам в пищевой промышленности предъявляются требования, удовлетворяющие требованиям и фармации: эффективность в малых концентрациях, биологическая безвредность, отсутствие неприятного запаха и цвета, отсутствие взаимодействия с материалами оборудования и упаковки и др. Использование биологически безвредных и химически неактивных веществ

вспомогательных веществ, например, таких как Ultra Guard (многофункциональный водный консервант широкого спектра действия, полученный из клейковины кукурузы), BIOZOL (основной компонент эфирного масла растений семейства губоцветных) позволяет использовать более мягкие режимы изготовления с сохранением бактерицидного или бактериостатического действия. В качестве эмульгаторов целесообразно использование фосфолипидов — компонентов растительного происхождения, которые улучшают транспортировку биологически активных веществ при кожном применении, доставляют их в самые глубокие слои эпидермиса, обеспечивают дозированное и постепенное действие БАВ. В их составе присутствует витамин F, в сочетании с водой дают стойкие эмульсии. Свойство фосфолипидов образовывать моноамилярные и полиамилярные липосомы широко используется в настоящее время в фармацевтической практике. Накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий о высокой эффективности БАД — антиоксидантов,

например, витаминов (кислота аскорбиновая (С), токоферол (Е), филлохинон (К) и др.), которые нормализуют процесс транспорта липидов, репарацию клеточных мембран, активизируют иммунокомпетентные клетки, ускоряют процесс всасывания жиров в кишечнике, предотвращают процессы окисления компонентов препарата.

Расширение применения БАД в настоящее время санкционировано правительством России. Учитывая многообразие благотворного влияния веществ, содержащихся в составе БАД растительного происхождения, на физиологические функции организма (при правильном и обоснованном применении), а именно: регуляция жирового, углеводного, белкового и минерального обмена; оптимизация активности ферментных систем; поддержание структуры клеточных мембран; антиоксидантная защита; обеспечение процессов клеточного дыхания; под-

держание электролитного баланса; поддержание кислотно-щелочного равновесия; гормоноподобное действие; регуляция репродуктивной функции и процессов эмбриогенеза; регуляция активности иммунной системы; участие в процессах кроветворения, регуляция свертываемости крови; регуляция возбудимости миокарда и сосудистого тонуса; регуляция нервной деятельности; структурное и функциональное обеспечение опорно-двигательного аппарата; синтез соединительной ткани; регуляция процессов детоксикации и биотрансформации ксенобиотиков; поддержка естественной микрофлоры кишечника; фармацевтическим технологам необходимо в большей степени обратить внимание на применение при создании препаратов на БАВ природного происхождения не только в качестве активно действующих компонентов, но и в качестве вспомогательных веществ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ В ТРАВЕ ЗВЕЗДЧАТКИ СРЕДНЕЙ ХРОМАТО – СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Наумов А.В., Попов Д.М.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Согласно данным литературы в траве звездчатки средней содержатся тритерпеновые сапонины. Нами с помощью цветных реакций и хроматографии в тонком слое сорбента подтверждено наличие тритерпеновых сапонинов в траве звездчатки средней. Сведения о количественном содержании тритерпеновых сапонинов в траве звездчатки средней в доступной литературе отсутствуют.

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования было: разработать методику количественного определения тритерпеновых сапонинов и установить содержание их в траве звездчатки средней.

Объектом исследования служили образцы звездчатки средней, собранные в разных регионах России и высушенные в соответствии с требованиями ГФ XI издания.

В качестве стандарта использовали эсцин фирмы Fluka 02320.

Для определения сапонинов нами применен спектрофотокolorиметрический метод, основанный на взаимодействии сапонинов с кислотой серной концентрированной и измерении оптической плотности продуктов реакции с помощью спектрофотометра.

Для разработки методики необходимо было установить значение длины волны в максимуме поглощения, устойчивость реакции во времени, зависимость оптической плотности от концентрации эсцина, рассчитать удельный показатель.

Спектр поглощения продуктов реакции эсцина с кислотой серной концентрированной наблюдается при длине волны 325 нм. Зависимость оптической плотности от концентрации эсцина носит линейный характер в интервале концентраций от 0,00025 % до 0,004 %.

Максимум оптической плотности цветной реакции эсцина с кислотой серной концентрированной достигается через 30 мин и сохраняется неизменной в течение 12 мин. Удельный показатель поглощения продуктов реакции эсцина с кислотой серной концентрированной равен 222,45 (среднее 15 определений).

Оптимальными условиями экстракции являются: экстрагент 70 % этанол, соотношение сырья и экстрагента 1:50, измельченность сырья – 2 мм, температурный режим – кипящая водяная баня, время – 60 мин. Для очистки извлечения от сопутствующих веществ, нами применен метод смены растворителей и колоночная хроматография с алюминия оксидом.

Показано, что с помощью разработанной методики возможно определить сапонины с достаточной точностью. Ошибка единичного определения при доверительной вероятности 0,95 не превышает 5 %.

С помощью разработанной методики было установлено, что содержание тритерпеновых сапонинов в траве звездчатки средней колеблется от 0,78 % до 2 %.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ПЛОДАХ БАРХАТА АМУРСКОГО МЕТОДОМ ВЭЖХ

Наумова О.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Бархат амурский, как средство фитотерапии широко известен на Сахалине, в Амурской области, Хабаровском крае, в Китае, Японии, Корее. Его плоды содержат богатый и разнообразный состав биологически активных веществ. Одним из основных действующих веществ являются флавоноиды.

В литературе имеются сведения о том, что флавоноиды в плодах бархата амурского дают положительную реакцию. Однако данные о количественном содержании флавоноидов в плодах бархата амурского отсутствуют.

Предварительно нами были разработаны методики идентификации флавоноидов с использованием цветных реакций и метода хроматографии в тонком слое сорбента. На следующем этапе исследования нами для идентификации выше перечисленных веществ был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Целью данного исследования было: разработать методику количественного определения флавоноидов с помощью метода ВЭЖХ и установить количественное содержание флавоноидов в плодах бархата амурского.

Объектом исследования служили плоды бархата амурского, полученные с Дальнего Востока, высушенные в соответствии с требованиями ГФ XI издания. В качестве стандарта был выбран флакозид (ВФС 42-1658-81), как самый доступный из всех флавоноидов бархата амурского.

При изучении условий экстракции установлено: экстрагент 70 % этанол, соотношение сырья – экстрагент 1:50, измельченность сырья 2 мм, кипящая водяная баня, время экстракции 60 мин. Подобра-

ны условия хроматографирования: длина волны 280 нм, элюент: ацетонитрил (А), 0,01 %, фосфорной кислоты (В), температура колонки 38 °С, скорость элюирования 1 мл/мин.

Спирто – водное извлечение испытуемого раствора и РСО флакозида анализировали на жидкостном хроматографе высокого давления «Htwwlett Packrd». Для анализа нами были подобраны следующие условия: колонка 250 × 4,6 мм, сорбент Kromosil 100 – 5 C₁₈ с размером частиц 5 мкм; температура термостата 38 °С; длина волны детектирования 280 нм; подвижная фаза: ацетонитрил (А); 0,01 % раствор фосфорной кислоты (В); скорость элюирования 1 мл/мин; время регистрации хроматограммы 5 мин; режим элюирования:

Время, мин	ПФ, А %	ПФ, В %
10	5	95
40	85	15
5	85	15

Для установления воспроизводимости и точности методики были проверены образцы бархата и проведена статистическая обработка результатов. Ошибка единичного определения при доверительной вероятности 0,95 не превышает ± 4,0%. Отсутствие систематической ошибки доказано проведением опытов с использованием метода добавок флакозида. Ошибка метода добавок меньше относительной ошибки единичного определения.

Методика определения содержания флавоноидов в плодах бархата методом ВЭЖХ была опробована на 4 образцах сырья. Содержание флавоноидов в плодах бархата амурского колеблется от 1,11 % до 2,57 %.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ АРИЗЕМЫ ЕДИНОКРОВНОЙ

Нгуен Тхи Ким Нган, Морохина С.Л., Ермакова В.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

К роду Аризема (сем. Ароидные) относятся 150 видов, родиной которых является тропическая зона Восточной Азии и Южной Америки, около 10 видов растут севернее, в субтропической и умеренной зонах.

В Государственную фармакопею КНР входят 3 вида ариземы: амурская, красноватая, разнолистная. На территории Вьетнама произрастает 15 видов ариземы, 5 из которых используются в народной медицине для лечения различных заболеваний и прежде всего заболеваний органов дыхания.

Объектом нашего исследования явилась аризема единокровная (*A. consanguineum* Schott), которая распространена во Вьетнаме (**Лаокай, Хазанг, Каобанг**). Этот вид используется в народной медицине Вьетнама как отхаркивающее и успокаивающее средство.

Цель исследования – определение острой и хронической токсичности ариземы единокровной для дальнейшего изучения ее фармакологической активности.

В качестве сырья использовали траву и корневища а. единокровной, собранные во Вьетнаме (в районе г. Шапа).

При пероральном введении в эксперименте на мышах исследовали водные настои из корневищ и сухие экстракты (экстрагент 70%, 50% и 40% этанол) травы и корневищ а. единокровной. Извлечения получали по стандартным методикам (ГФ XI).

Острая токсичность водного настоя и сухого экстракта была изучена на 54 белых мышах — самцах массой $21,8 \pm 0,3$ г. Животные были разбиты на 9 опытных групп: в 6 группах изучали токсичность экстрактов, в 2 — настоя и 1 группа — контрольная. Подопытным животным однократно перорально вводили в разных концентрациях настоев и водный раствор сухого экстракта в дозах: 5000 мг/кг (1,09 мл) и 300 мг/кг (0,065 мл) соответственно. В качестве контроля одной группе животных перорально вводили такое же количество дистиллированной воды. В группе животных, получавших экстракт из корневищ погибло одно животное. У остальных животных в группах, получавших препараты в ходе эксперимента наблюдались отклонения в поведении по сравнению с контрольной группой. У всех экспериментальных животных было отмечено увеличение массы тела в среднем на 10,55%, в то время как в контрольной группе масса тела животных увеличилась в среднем на 1,42%.

Таким образом, определена острая токсичность водного настоя и сухих экстрактов травы и корне-

вищ А. единокровной. Установлено, что по классификации Сидорова К. К. водный настой корневищ и сухие экстракты из сырья а. единокровной относятся к классу малоопасных веществ с ЛД₅₀ более 5000 мг/кг при пероральном введении.

Хроническая токсичность изучаемых объектов была исследована на белых мышах — самцах массой $21,8 \pm 0,3$ г, которые были разбиты на 9 опытных групп. При ежедневном трехкратном пероральном введении препаратов в течение 30 дней в дозе, равной 1/20 ЛД₅₀ (0,055 мл и 0,0033 мл), была отмечена гибель 4-х животных: по 1 животному в экспериментальных группах, в которых исследовались препараты сухого экстракта из подземных органов, полученных 70%; 50%; и 40% этиловым спиртом, а так же сухого экстракта из травы, полученного 40% этиловым спиртом. У остальных животных в группах, получавших препараты в ходе эксперимента, наблюдались отклонения в поведении по сравнению с контрольной группой. У всех экспериментальных животных за первые 20 дней наблюдения было отмечено увеличение массы тела на 5,80% (в контрольной группе на 1,87%), с 21 по 30 день наблюдения масса тела экспериментальных животных незначительно снижалась.

Полученные результаты свидетельствуют о низкой токсичности исследованных препаратов при их курсовом применении.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТАВА СВОБОДНЫХ САХАРОВ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ КОРЫ CINNAMOMUM ZEYLANICUM BLUME И КОРЫ CINNAMOMUM CASSIA (L.) C. PRESL.

Ненелева Е. В., Евдокимова О. В.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

В настоящее время актуальным является поиск и изучение новых источников лекарственного растительного сырья. Пищевые растения могут быть рассмотрены в качестве возможных источников лекарственного растительного сырья для отечественной фармацевтической практики.

Целью данной работы являлось сравнительное изучение химического состава коры коричника цейлонского (*C. zeylanicum* Blume) и коры коричника китайского (*C. cassia* (L.) C. Presl).

Объектами исследования служили промышленные серии коры корицы соответствующие требованиям ГОСТ 29049-91 "Пряности. Корица. Технические условия".

Изучение качественного состава свободных сахаров и органических кислот сырья проводили методом ВЭЖХ. Исследования проводили на хроматографе фирмы «GILSTON», модель 305 (Франция), инжектор ручной, модель RHEODYNE 7125 (США)

с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Multi-Chom for Windows». В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размером 6.5x300 мм ALTECH OA-1000 Organic Acids, подвижной фазой служил 0,005М раствор серной кислоты. Анализ выполняли при температуре 20 °С со скоростью подачи элюента 1мл/мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «GILSTON» UV/VIS модель 151, при длине волны 190 нм. Объем вводимой пробы 20 мкл. Время анализа 30 мин.

Идентификация свободных сахаров и органических кислот проводили путем сопоставления времени удерживания компонентов смеси со временами удерживания стандартных образцов, получая не менее чем по 5 хроматограмм.

Проведенные исследования позволили определить и в коре *C. zeylanicum*, и в коре *C. cassia* 1 сво-

бодный сахар — фруктозу и 3 органические кислоты — щавелевую, янтарную и фумаровую кислоты.

Методом внутренней нормализации установлено, что содержание фруктозы в коре *C.zeylanicum* и коре *C.cassia* практически одинаково (4,15% и 4,98%, соответственно). Также было показано, что содержание в коре *C.zeylanicum* и в коре *C.cassia* щавелевой кислоты (64,10% и 68,38%, соответственно), янтарной кислоты (11,73% и 9,08%, соот-

ветственно) и фумаровой кислоты (3,24% и 3,62%, соответственно) также практически одинаково.

Проведенные исследования свидетельствуют о не целесообразности использования свободных сахаров и органических кислот для идентификации коры коричника цейлонского (*C. zeylanicum* Blume) и коры коричника китайского (*C.cassia* (L.) C. Presl), так как состав и содержание свободных сахаров и органических кислот в этих корах одинаковы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ В РАСТИТЕЛЬНОМ ЭКСТРАКТЕ МАЛЬВЫ МЕТОДОМ ТЕРМОГРАВИМЕТРИИ

Поляков Н.А.¹, Охотникова В.Ф.¹, Астраханова М.М.², Дубинская В.А.¹

¹ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Растительные экстракты широко используются в качестве лекарственных препаратов. Одним из показателей качества растительных лекарственных экстрактов, согласно ТУ 9379-129-12424308-04 “Экстракты растительные сухие”, является массовая доля общей золы. Методика определения общей зольности, указанная в фармакопее, включает прокаливанию образца в муфельной печи при температуре 600°C. Недостатком указанной методики является длительность испытаний, а также изменяющийся состав атмосферы над образцом и колебания температуры образца в процессе озоления.

Одним из современных способов определения физико-химических свойств веществ является метод термогравиметрии, регистрирующий изменение массы образца с изменением температуры. К преимуществу метода относится возможность проведение анализа исследуемого образца в количестве 10-30 мг, что значительно сокращает время анализа. Контроль скорости нагрева образца, состава атмосферы в которой производится измерение, позволяет получать точные и воспроизводимые результаты.

Цель исследования: определение массовой доли золы в растительном экстракте мальвы методом термогравиметрии.

Для определения зольности методом термогравиметрии использовали синхронный термоанализатор

Netzsch STA 449 (Германия) в температурном интервале 20-1000 °C при скоростях 10 К в мин,⁻¹ в токе аргона и воздуха 100 мл/мин.

Тигель с исследуемым образцом экстракта помещали в печь прибора, устанавливали скорость нагрева, максимальную температуру и проводили нагрев образца. Полученная термогравиметрическая кривая отображает зависимость между изменением температуры и уменьшением массы, что позволяет вычислить потери массы образца при нагревании.

Согласно термогравиметрической кривой, потеря массы экстракта мальвы заканчивается при температуре 800 °C. Количество золы, являющейся остатком исследуемого образца после окисления органического компонента, составляет $24,2 \pm 0,7$ %. Для сравнения было определено содержание общей золы методом ГФ XII. Полученный результат был равен $25,0 \pm 1,2$ %.

Сравнение данных анализа термогравиметрии и метода, предложенного в ГФ XII, по определению массовой доли золы в растительном экстракте мальвы лесной, показало сопоставимость результатов.

Таким образом, использование термогравиметрического метода позволяет провести анализ исследуемого образца в течение нескольких минут, в то время как определение массовой доли золы фармакопейным методом может занимать более длительное время.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ В ЛИСТЬЯХ ЧЕРНОЙ СМОРОДИНЫ

Попова Т.С., Терёшина Н.С.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Данные о качественном составе флавоноидов в листьях черной смородины немногочисленны и противоречивы. По данным одних авторов в листьях черной смородины содержатся флавоноиды

производные кемферола и кверцетина. По данным других авторов, содержатся флавоноиды производные кверцетина и мирицетина.

В связи с этим, целью данного исследования

было: разработать методики с использованием метода ВЭЖХ/МС, выделить флавоноидные соединения из листьев черной смородины методом ВЭЖХ и установить с помощью масс – спектроскопии их строение.

Объектами исследования служили листья черной смородины, собранные в Московской области и высушенные в соответствии с требованиями ГФ XI изд.

При анализе извлечений использована Ультраэффективная жидкостная хроматография/МС. Проводят методом ультраэффективной жидкостной хроматографии/МС на хроматографе Waters Acquity с тандемным квадрупольным МС-детектором TQD (Waters). Подвижная фаза А (ПФ А). Смесь вода – ацетонитрил (95 : 5) с муравьиной кислотой.

Подвижная фаза В (ПФ В). Ацетонитрил с муравьиной кислотой. Хроматографируют испытуемый раствор 2, приготовленный как указано выше, в следующих условиях:

– объем пробы 1 мкл; – колонка 0,21 x 5,0 см Acuity UPLC VEN C18 (1,7 мкм); – температура колонки 35 °С; – скорость потока 0,5 мл/мин;

– градиентный режим хроматографирования формируется путем смешивания подвижных фаз А и В по следующей схеме:

Время, мин	ПФ А, %	ПФ В, %
0	95	5
3,0	0	40
3,1	95	5

– МС детекция в режиме позитивных ионов;

– параметры детектора: напряжение на капилляре – 3 кВ; напряжение на конусе – 55 В; температура капилляра 450 0С; температура источника 120 0С; скорость потока осушающего газа 800 л/ч, скорость потока газа в конусе 50 л/ч и сканирование в диапазоне масс от 100 до 1000 ед.

В результате анализа извлечения из листьев черной смородины выделено 4 флавоноида и установлен их химический состав. 2 флавоноида производные кверцетина: кверцетин-3-О-[6-О-малоноил-β-D-глюкопиранозид], кверцетин-3-О-D-галактопиранозид (гиперозид), 2 флавоноида производные кемферола: кемферол-3-О-[6-О-малоноил-β-D-глюкопиранозид], кемферол-3-О-D-галактопиранозид.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ОЧАНКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*EUPHRASIA OFFICINALIS L.S.1*)

Сапронова Н. Н., Никитина М. Н.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Изучали образец травы очанки, собранной на горном суходольном лугу в окрестностях г. Юрюзань, Южный Урал.

По описанию внешнего вида растения и характеристике железистых волосков, вид соответствует однолетнему травянистому растению – очанке коротковолосистой (*Euphrasia brevipila* Burn. et Gremli), семейства *Orobanchaceae* – заразиховых (ранее норичниковые).

Изучение морфолого-анатомических признаков сырья проводили по общепринятым методикам в соответствии с ГФХI.

Для фотосъемки использовали фотокамеру Canon Power Shot. Обработка фотографий велась в программе Microsoft Office 2010.

Трава очанки лекарственной была собрана в фазу цветения растения (июль). Сырьё представляет собой смесь стеблей с листьями, с цветками и бутонами и их части.

Стебли у очанки красновато-бурые, прямые, покрытые небольшими волосками, разветвленные вверху (длиной до 25 см, толщиной до 3 мм). Листья простые, супротивные, яйцевидные, сидячие, длиной до 1,5 см, шириной до 1 см., с заостренной верхушкой, закругленным основанием, с пальчатым жилкованием и остистыми зубцами по краю. Они

опушены с двух сторон короткими железистыми и простыми щетинистыми волосками. Цвет листьев с верхней стороны темно-зеленый, с нижней – светлее. Запах слабый, нехарактерный. Вкус горьковатый.

Соцветия верхушечные кистевидные. Цветки в пазухах верхушечных листьев. Чашечка узкоколокольчатая, с 4 зубцами. Венчик длиной 6-10 мм, двугубый. Верхняя губа (шлем) на верхушке двухлопастная, с отогнутыми краями и лопастями. Нижняя губа трехлопастная, с ровными выемчатыми лопастями. Венчик лиловый, с желтым пятном в зеве у основания верхней и нижней губы и фиолетовыми жилками на них. Плод – коробочка 5-6 мм длиной, волосистая, с буроватыми мелкими семенами.

При рассмотрении микропрепаратов листа с поверхности видно, что клетки эпидермиса с двух сторон с сильноизвилистыми стенками длиной до 90 мкм, шириной от 10 до 40 мкм. Устьица эллиптические (длиной ок. 24 мкм, шириной ок. 15 мкм), окружены 3-4-5 околоустьичными клетками (аномоцитный тип) и встречаются, в основном, на нижней стороне листа.

Волоски простые и головчатые (железистые.). Простые волоски двух типов – одно- и двухклеточные (длиной от 40 до 90 мкм). Сидят они на осно-

вании из 2-4 округлых или эллиптических клеток с прямыми стенками, в которых видно содержимое — жёлтые капли различного размера. Такие же капли встречаются часто в нижних клетках волосков. Головчатые волоски трех типов — это волоски на одноклеточных ножках с двухклеточной головкой (длиной ок. 15 мкм); на двухклеточной ножке (длиной до 60 мкм) с одноклеточной головкой и на двухклеточной ножке из мелких клеточек с одноклеточной головкой (длиной до 90 мкм).

С нижней стороны листа отчетливо видны зоны с кристаллическими отложениями (возможно, в клетках эпидермиса). Среди них видны крупные выделительные устьица овальные (длиной ок. 30

мкм, шириной ок. 15 мкм), а также встречаются железистые волоски на одноклеточной ножке с двухклеточной шаровидной или эллиптической головкой (длиной ок. 15 мкм), в клетках которой видно желтоватое содержимое.

На верхней стороне листа, в выемке, сопровождающей жилку, также видны кристаллические отложения (или осевший «прилипший» песок?), встречаются как простые, так и головчатые волоски всех трех типов.

Таким образом, видно, что морфолого-анатомические признаки листьев очанки коротковолосистой имеют ряд диагностически значимых отличий, что позволит достоверно устанавливать подлинность сырья.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА «УВАУР»

Селезнев Г.Н.¹, Попов Д.М.², Селезнев Н.Г.¹, Коноплева В.И.¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, г.Рязань

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Несмотря на интенсивное развитие химического синтеза фармацевтических субстанций и получаемых на их основе лекарственных средств фитопрепараты не утратили своей значимости в современном арсенале лекарственных средств. Популярность препаратов растительного происхождения постоянно растет. По данным ВОЗ 80% населения мира при первичной медицинской помощи пользуется в основном медикаментами природного происхождения. Наиболее распространенной формой являются сборы, представляющие собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного лекарственного растительного сырья. При этом, вследствие наличия в них биологически активных веществ различных групп, действуют более многогранно, комплексно.

Целью нашего исследования являлась разработка и исследование растительного сбора «Уваур», как перспективного фитопрепарата в урологии, обеспечивающего дезинфицирующее, мочегонное, противовоспалительное действие.

Объектом изучения являлся лекарственный растительный сбор, состоящий из 3 видов лекарственного растительного сырья, разрешенного для медицинского применения: листьев толокнянки, травы череды, почек березы.

Сбор и водные извлечения готовили в соответствии требований ГФ XI. Результаты исследования показали, что оптимальным водным извлечением является отвар, величина сухого остатка в нем составляла $1,54 \pm 0,04\%$, в настое $0,98 \pm 0,01\%$. Качественными реакциями в отваре идентифицированы полисахариды и восстанавливающие сахара, арбутин и дубильные вещества.

Стандартизацию сбора на первом этапе исследования проводили по содержанию арбутина, т.к. было установлено, что в общей массе сухого остатка водного извлечения из сбора доля сухого остатка извлечения листьев толокнянки составляло 66,87%. Разработана методика хромато-спектро-фотометрического арбутина. В начале определения проводилась очистка пробы извлечения из сбора от других биологически активных веществ путем последовательного пропускания её через полиамидный сорбент (устранение флавоноидов) и алюминия оксида (устранение дубильных веществ) с дальнейшим элюированием арбутина с алюминия оксида 20% этанолом и измерения оптической плотности элюата при длине волны 280 нм.

Установлено, что содержание арбутина в модельных образцах сбора колебалось от 4,7 до 5,7%, при относительной ошибке $\pm 4,5\%$. Разработанная методика с нашей модификацией была использована для количественного определения арбутина в водном извлечении из сбора. Содержание арбутина колебалось от 0,39 до 0,44% с ошибкой единичного определения 4,31%.

Проведено исследование мочегонного действия извлечения из сбора на беспородных крысах самцах, в соответствии с рекомендациями по изучению препаратов растительного происхождения. Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса SPSS. Результаты исследования показали, что лекарственный растительный сбор «Уваур», обладает выраженным мочегонным действием с объемом выделенной животными за 12 часов мочи в количестве $7,65 \pm 1,78$ мл, против $5,01 \pm 1,39$ мл в контроле.

Принимая во внимание, что 85% инфекций мочевыводящих путей вызывается грамотрицательными микроорганизмами, нами проведена сравнительная оценка антимикробного действия водного извлечения из сбора. Использовали 24 клинических штамма грамотрицательных бактерий, выделен-

ных от больных с различными заболеваниями мочеполовой системы. Исследование показало, что водное извлечение из сбора в форме отвара, обладало выраженной способностью задерживать рост изученных микроорганизмов.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С СЕРДЕЧНЫМ ГЛИКОЗИДОМ НАПЕРСТЯНКИ ШЕРСТИСТОЙ

Стрельцова Р.М.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань

Различные виды наперстянок являются одним из источников получения сердечных гликозидов, широко применяемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, которые в настоящее время являются одними из основных заболеваний, вызывающих смертность и инвалидизацию населения. К таким гликозидам относится целанид, получаемый из наперстянки шерстистой. Целанид назначается больным внутрь или внутривенно. Для внутреннего применения используют таблетки целанида, полученные по традиционной технологии. Следует отметить, что целанид является лабильной субстанцией и деструкция его может быть спровоцирована такими факторами, как влажность и повышенная температура, сопровождающие технологию таблеток с предварительной грануляцией.

Нами проведены исследования по возможности получения таблеток целанида методом прямого прессования. Данный метод производства таблеток является более экономичным в связи с отсутствием стадии гранулирования, однако его использование в фармацевтической технологии ограничивается отсутствием необходимых технологических свойств у таблетлируемой массы.

Обеспечить сыпучесть, прессуемость и необходимую насыпную массу в процессе получения таблеток целанида позволил подбор вспомогательных веществ: наполнителей, сухих связывающих веществ, скользящих и антифрикционных. Оптималь-

ное количество микрокристаллической целлюлозы составило 10%, содержание аэросила 0,2%, содержание стеарата кальция 1%. Сочетание указанных вспомогательных веществ позволило довести сыпучесть таблетлируемой массы до 9,5 г/сек

Одним из важнейших требований, которому должна отвечать таблетлируемая масса, является отсутствие ее расслаивания в результате вибрации, возникающей при работе таблеточной машины. Особенно это важно для прямопрессуемых смесей, когда дополнительное измельчение лекарственных и вспомогательных веществ с целью выравнивания фракционного состава может привести к снижению сыпучести. Такие вспомогательные вещества как лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, позволили исключить расслаивание таблетлируемой массы и сохранить однородность дозирования целанида.

Таким образом, оптимально подобранный состав таблетлируемой массы целанида позволил получить таблетки прямым прессованием. Биологическая доступность и терапевтическая эквивалентность полученных таблеток целанида, которая определялась как методом *in vitro* так и методом *in vivo* на животных, сопоставима с таблетками, полученными по традиционной технологии.

Проведенные исследования позволили сделать вывод о возможности совершенствования технологии таблеток целанида и получения их методом прямого прессования.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА НАСТОЙКИ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ НА ОСНОВЕ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ

Стрельева А.В.¹, Кайгермазова Е.В.¹, Курилов Д.В.²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

²ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Омела белая (*Viscum album* L.) Семейство ремнецветные (*Loganthaceae*) — широко известное лекарственное растение. Жидкий экстракт из молодых листьев омелы применяется в качестве гипотензивного средства, при легочных и носовых

кровотечениях. У большинства больных гипертонической болезнью I — II стадии препарат вызывает улучшение общего состояния, исчезновение головных болей, улучшение сна, снижение раздражения и повышения работоспособности; наблюдается

снижение максимального и минимального артериального давления.

В гомеопатии применяется препарат — Вискум альбум, принадлежащий к противораковым средствам. Данный препарат получают на основе матричной гомеопатической настойки.

Целью работы является хроматомасс-спектрометрическое изучение состава настойки матричной гомеопатической, полученной из свежих листьев омелы белой.

Изучение компонентного состава настойки матричной гомеопатической проводили методом газовой хромато-масс-спектрометрии на приборе фирмы Agilent Technologies. Идентификацию компонентного состава (качественный анализ) проводили по библиотеке полных масс-спектров и соответствующим значениям хроматографических линейных индексов удерживания (I). Относительное содержание (%) компонентов смеси (количественный анализ) вычисляли из соотношения площадей хроматографических пиков.

Нами идентифицированы следующие соединения: карбинолы и их производные 5-Нонанол(дибутилкарбинол)(0.23), Терпинил-формиат(0.17), Метилтетрадецен-1-илацетат(0.47),

Пентадецен-1-илацетат(0.46), карбоновые кислоты и их эфиры: Малоновой кислоты диэтиловый эфир(0.77), 2-Гидрокси-4-метил-валериановой кислоты этиловый эфир(0.11), Бензойная кислота(1.07), Янтарной(1,2-этандикарбоновой) кислоты диэтиловый эфир(0.55), 2-Метил-янтарной кислоты диэтиловый эфир(0.47), Фумаровой(Е-1,2-этилендикарбоновой)кислоты диэтиловый эфир(0.16), Яблочной (гидроксиэтан-1,2-дикарбоновой)кислоты диэтиловый эфир(3.66), (Z)-9-Гексадеценная кислота и её этиловый эфир 0,80(суммарно), Маргариновой(н-гептадекановой) кислоты этиловый эфир(0.29), Линолевой((Z,Z)-9,12-октадекадиеновой)кислоты этиловый эфир(9.83), Олеиновой ((Z)-9-Октадеценной)кислоты этиловый эфир(1.57), Линоленовой((Z,Z,Z)-9,12,15-октадекатриеновой)кислоты этиловый эфир(12,15), фенолы п-Винилгваякол(4-Винил-2-метоксифенол) (0.35), гексопиранозы и гексозы: Леголюкозенон(6,8-Диоксабицикло-[3.2.1]окт-2-ен-4-он)(1.56), Леголюкозан(1,6-Ангидро-β-D-глюкопираноза) (4.96), Хинная (1,3,4,5-Тетрагидрокси-циклогексан карбоновая кислота(0.01), Гексопиранозы и гексозы(сумма моносахаридов)34.70(суммарно), неидентифицированные компоненты (суммарно)2.77.

КОНСКИЙ КАШТАН В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЯ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Садыхов В.М.¹, Григораш Д.В.², Терёшина Н.С.², Стреляева А.В.², Шамсиев А.М.¹, Цуканов Ю.В.²

¹Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Гомеопатическое лекарственное средство *Aesculus hippocastanum* введено в гомеопатию Гелбигом (Gelbig) после проведенных им испытаний на здоровых людях. Из испытаний были установлены симптомы, указывающие на нарушение венозного кровообращения: ощущение полноты, тяжести и болей в области печени, в поясничной и крестцовой области, ригидность спины, затрудняющая движение, ощущение сухости, жара, колющих болей, как от занозы, в горле и прямой кишке. В гомеопатии все эти симптомы использованы для лечения заболеваний самых различных органов на почве застойных явлений. *Aesculus* применяется также в глазной практике. Так, Кент говорит о «геморрое глаз», под которым подразумевается сильное расширение сосудов глазного дна. Фолликулярные фарингиты и проктиты с ощущением в прямой кишке сухости и болей, как от мелких заноз, служат хорошо проверенными показаниями для назначения *Aesculus*. Именно на этих «двух удаленных друг от друга участках венозной системы — венах глотки и прямой кишки особенно ярко проявляется избирательность действия *Aesculus*. Таким образом, *Aesculus* является

средством для лиц с нарушением венозного кровообращения, обнаруживаемых, как объективно, так и в скрытой форме, только тщательным анализом патологических ощущений. У 25-ти больных, оперированных по поводу эхинококкоза печени, развилось нарушение венозного кровообращения. Для улучшения кровообращения был использован гомеопатический препарат из каштана и мяты перечной с получением положительного результата.

У 37-ми больных оперированных по поводу эхинококкоза печени и легких, осложненного пециломикозом, развилось нарушение венозного кровообращения. Был использован гомеопатический препарат *Aesculus hippocastanum* C6. Четыре крупки растворялись в 100 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А. Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался. После 10 встряхиваний за 20–30 мин. до завтрака делался один большой глоток. Приблизительно через 2 часа после завтрака таким же способом делался

второй глоток; третий глоток — за 20–30 мин. до обеда, четвертый — через 2 часа после обеда, пятый — за 20–30 мин до ужина, шестой — за 20–30 мин. перед сном. Весь курс лечения гомеопатическим препаратом продолжался в течение 5 дней. Через 10 дней наступило резкое улучшения общего состояния здоровья с последующим выздоровлением.

19-ти роженицам, страдающим преэклампсией, осложненной педикулезом, при затрудненных родах применено кесарево сечение. Дети спасены, но у женщин развилось нарушение венозного кровообращения. В течение 15 дней были пролечены гомеопатическим препаратом *Aesculus hippocastanum* С6. Получен положительный результат.

СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА НГМ ПЕТРУШКИ КУДРЯВОЙ

Тангиева Т.А.¹, Терёшина Н.С.², Даргаева Т.Д.¹

¹ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: петрушка кудрявая, эфирное масло, газожидкостная хроматография, настойка гомеопатическая матричная

Петрушка кудрявая — *Petroselinum crispum* — является растительным сырьем, используемым в гомеопатической практике в качестве мочегонного средства. Сырье петрушки включено в Британскую травяную фармакопею 1996 года (травя и корень), Французскую фармакопею 10 издания (корень и плод), а также в Немецкую Гомеопатическую фармакопею 1993 г. (все части растения).

Сырьем петрушки, применяемым в лечебных целях, может служить как все растение, так и по отдельности заготовленная надземная и подземная часть. Основными компонентами масла, обуславливающими его аромат и лечебные свойства, являются апиол, пинен, миристицин, борнеол и борнилацетат. Благодаря этим веществам, эфирное масло петрушки обладает мочегонным, спазмолитическим, ветрогонным и антибактериальным действием и может применяться при заболеваниях ЖКТ и мочеполовой системы. Однако, не стоит забывать и о том, что апиол и его производные, а также миристицин обладают свойством раздражать почечную паренхиму, что может спровоцировать нефрит и создать проблемы с мочеиспусканием.

Настойки гомеопатические матричные (НГМ), являются основой для производства гомеопатических лекарственных средств, в частности в гомеопатической антигомотоксикологии, *Petroselinum* — НГМ петрушки кудрявой применяется при заболеваниях мочевого пузыря в разведениях D4, D12, D30, D200.

Petroselinum — настойка матричная гомеопатическая включена в Немецкую Гомеопатическую фармакопею 1993 г. Согласно требованиям Немецкой гомеопатической фармакопеи, сырьем является все свежее растение, собранное в период цветения. Временная фармакопейная статья «Настойки гомеопатические матричные» (ВФС 42-2799-96) допускает для изготовления матричных настоек использование высушенного растительного сырья.

Для качественной оценки биологически активных веществ в НГМ Петрушки кудрявой, получаемых из свежего и высушенного сырья, было проведено хроматографическое изучение содержания эфирного масла в настойках.

В качестве испытуемых растворов использовали настойки гомеопатические матричные, приготовленные из сырья петрушки кудрявой. Для получения НГМ из свежего сырья брали около 15,000 г (точная навеска) травы или корней петрушки и настаивали со 150 мл спирта; для НГМ из высушенного сырья — около 10,000 г (точная навеска) сырья, соответственно.

В качестве растворов сравнения использовали растворы стандартных образцов α- и β-пинена, цинеола, сабинена, лимонена, камфена, п-цимола, приготовленные в концентрации 0,005% на спирте этиловом 95%.

Качественный анализ проводился на хроматографе «Кристаллюкс-4000М» с пламенно-ионизационным детектором, на кварцевой колонке НР-5ms (30 м x 0,25 мм), температура инжектора и детектора, 220 и 250 °С соответственно; скорость потока газа-носителя 0,9 мл/мин, деление потока 1:33 при давлении 1 атм.

В НГМ из травы петрушки кудрявой, приготовленных из свежего и высушенного сырья, обнаружены α- и β-пинен (0,0059% и 0,028% соответственно), цинеол (0,011%), лимонен (0,041%), сабинен (0,008%) и камфен (0,04%); в НГМ из корней петрушки, в дополнение к вышеприведенным компонентам, обнаружен п-цимол (0,0054%).

Таким образом, проанализировав настойки гомеопатические матричные, полученные из различных частей растения Петрушки кудрявой, можно сделать вывод, что по химическому составу они практически идентичны. Из литературных данных по применению петрушки кудрявой в народной медицине и научных исследований следует, что это растение обладает разнообразными фармакологическими свойствами. Однако с позиций доказательной медицины свойства петрушки изучены недостаточно. Поэтому

представляется целесообразным дальнейшее углубленное фитохимическое изучение для выяснения фармакологически активных фракций БАВ в сырье

петрушки кудрявой и извлечениях из него с целью введения его в медицинскую практику и создания лекарственных средств на его основе.

ВЛИЯНИЕ СБОРА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ И ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ У МЫШЕЙ

Чехани Н.Р.¹, Павлова Л.А.¹, Козин С.В.¹, Теселкин Ю.О.²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, отдел медицинской биофизики, Москва

Задача повышения физической работоспособности, выносливости и неспецифической сопротивляемости организма, а также его адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды является актуальной с давних времен. С этой целью используется большое количество лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, обладающих актопротекторной активностью — способных повышать физическую выносливость, увеличивать объем выполняемой работы, ускорять процессы восстановления после физической нагрузки (Горчакова Н.А., 2010). Особенно актуальным в настоящее время является использование актопротекторных средств на основе лекарственного растительного сырья, содержащего широкий спектр биологически активных веществ, одним из несомненных преимуществ которых является высокая безопасность и низкая токсичность даже при длительном систематическом применении (Крендаль Ф.П., 2007).

Цель исследования — изучение актопротекторного действия сбора из растительного сырья, содержащего в своем составе листья смородины черной (*Ribes nigrum* L.), листья малины обыкновенной (*Rubus idaeus* L.), траву кипрея узколистного (*Chamaenerium angustifolium* L.), траву лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* L.), в эксперименте повторного плавания у мышей.

Исследование выполнено на 48 белых беспородных мышках-самцах, случайным образом распределенных по двум группам: опытная и контрольная (по 24 животных в каждой) по результатам предварительного плавания. Животные опытной группы в течение 3-х недель получали водное извлечение из сбора в условиях свободного запаивания (вместо воды). Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды.

На 21-й день эксперимента проводилось изучение влияния сбора на физическую выносливость и процессы восстановления у мышей в эксперименте повторного плавания с грузом, равным 7% от массы тела. В ходе эксперимента фиксировали время первичного и повторного плавания, а также рассчитывали показатель восстановления работоспособности.

В ходе исследования установлено, что курсовое применение водного извлечения из сбора у мышей опытной группы не влияет на продолжительность первичного плавания, но увеличивает в 1,7 раза продолжительность повторного плавания по отношению к аналогичному показателю у животных контрольной группы ($p < 0,001$).

Актопротекторное действие сбора проявляется только на измененном функциональном фоне (утомление). Это свидетельствует о том, что данный препарат обладает адаптогенноподобными свойствами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В БОДЯКЕ ПОЛЕВОМ ИЗ ФЛОРЫ БАШКОРТОСТАНА

Шамсутдинова С.Р., Пупыкина К.А.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Бодяк полевой *Cirsium arvense* (L.) сем. Астровых (*Asteraceae*) является одним из главнейших трудноискоренимых сорняков на территории РФ в посевах сельскохозяйственных, зерновых культур. Распространен в Европейской части России, Сибири, на юге Дальнего Востока. Корневая система растения хорошо развита. Стебель 50-150 см высотой, прямостоячий, ветвистый, бороздчатый или ребристый, не крыла-

тый, голый или слабо паутинисто-опушенный. Листорасположение очередное. Листья зеленые, сидячие или коротко-черешковые, ланцетные, цельные или неглубоко перистолопастные, голые или снизу слабо паутинисто-опушенные, 5-15 см длиной, 1-5 см шириной, по краю щетинисто-реснитчатые. Цветочные корзинки прямостоячие сиреневой или лилово-пурпурной окраски, собраны в щитковидно-метельчатое

соцветие. Цветоложе плоское, усаженное пленчатыми прицветниками. Обертка у тычиночных корзинок стянутая, до 1 см в диаметре; у пестичных — округлая (2 см в диаметре). Плод — продолговатая коричневая семянка с неясными продольными бороздками. Бодяк обладает лечебными свойствами, хотя химический состав данного растения изучен недостаточно. Настой травы и отвар корней бодяка обыкновенного в народной медицине известен как противовоспалительное, антиоксидантное и противомикробное средство, используют в качестве средства от подагры и ревматизма, рекомендуют при кожных заболеваниях и геморрое (в виде припарок) [2].

Целью настоящей работы является определение содержания суммы экстрактивных веществ в траве и корнях бодяка полевого, произрастающего в Республике Башкортостан (РБ).

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали траву и корни бодяка полевого, собранного в Уфимском районе РБ. Образцы сырья хранили в сухом, чистом, хорошо вентилируемом помещении, без прямого попадания солнечных лучей. В исследуемых объектах определяли сумму экстрактивных веществ по методике ГФ-ХІ издания [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Определение содержания экстрактивных веществ проводили гравиметрическим методом с использованием различных экстрагентов: воды очищенной и спирта этилового 40%, 70% и 95%. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Показатели содержания экстрактивных веществ в бодяке полевым

Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %	
	в траве	в корнях
Вода очищенная	15,37 ± 0,55	35,69 ± 1,28
Спирт этиловый 40%	11,55 ± 0,38	28,75 ± 1,06
Спирт этиловый 70%	13,73 ± 0,46	33,58 ± 1,19
Спирт этиловый 95%	12,66 ± 0,41	27,32 ± 1,02

Анализируя полученные результаты можно отметить, что из корней бодяка полевого выход экстрактивных веществ больше, чем из травы. По показателю экстрагента наибольшее содержание суммы экстрактивных веществ отмечалось при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 70% и воды очищенной.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР 11-е издание: Вып. 1. Общие методы анализа. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Определитель высших растений Башкирской АССР: сем. Brassicaceae — Asteraceae / АН СССР, УО БНЦ, Ин-т биологии; [Ю. Е. Алексеев и др.]; отв. ред. Е. В. Кучеров, А. А. Мулдашев. — М. Наука, 1989 — 374 с.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТРАВЕ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА ИЗ ФЛОРЫ БАШКОРТОСТАНА

Шумадалова А.В., Пупыкина К.А.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Представители рода *Thymus L. (Lamiaceae)* широко распространены в лесной и лесостепной зоне на территории Российской Федерации. Травя тимьяна является ценным источником ценных биологически активных веществ и широко используется в фармацевтической, парфюмерно-косметической промышленности. Эфирное масло, получаемое из травы чабреца, обладает противовоспалительным, антимикробным, отхаркивающим действием благодаря стимулированию активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей [1]. Учитывая это, изучение химического состава близкородственных видов тимьяна является актуальной задачей. В Башкортостане произрастают пять видов тимьяна: тимьян Маршалла (*Th. Marschallianus*), Т. ползучий (*Th. serpyllum*), Т. Талиева (*Th. Talijevi*), Т. башкирский (*Th. bashkiriensis*), Т. мугоджарский (*Th. mugodzharcicus*) [2].

Целью исследования являлось сравнительное изучение аминокислотного и элементного состава травы тимьяна Маршалла, собранной в разные фазы вегетации растения в Республике Башкортостан (РБ).

Материалы и методы исследования

Объектами изучения служили 6 образцов травы тимьяна Маршалла, собранных в фазу бутонизации, цветения, плодоношения в Мишкинском районе РБ и в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра. Качественное обнаружение аминокислот проводили в водных извлечениях с 0,1% свежеприготовленным раствором нингидрина при нагревании. Количественное определение аминокислот проводили на аминокислотном анализаторе ААА-339 (ЧССР) в стандартных условиях. Элементный состав изучали атомно-абсорбционным методом.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемых образцах травы тимьяна Маршал-

ла установлено наличие аминокислот. Суммарное содержание свободных аминокислот составляет для тимьяна Маршалла, собранного в Мишкинском районе в фазу бутонизации: 7,6%, массового цветения — 7,78%, начала плодоношения — 7,86%. Суммарное содержание аминокислот для культивируемого тимьяна Маршалла, собранного в фазу бутонизации: 7,81%, массового цветения — 8,02%, начала плодоношения — 8,15%. Анализируя полученные результаты можно отметить, что в фазу начала цветения наблюдается высокое содержание глицина, серина, валина, тирозина; в фазу массового цветения — аргинина, пролина, фенилаланина; в фазу начала плодоношения — лизина, цистеина, лейцина.

В результате исследования элементного состава было установлено, что в траве тимьяна Маршалла накапливаются следующие ценные макро- и микроэлементы: Ca, Zn, Fe, Cu, Mn, I. При этом максимальное накопление кальция, цинка, йода наблюдается в фазу бутонизации (Мишкинский район — 1,25%, 83,02 мг/кг, 0,17 мг/кг, культивируемый — 1,41%, 81,52 мг/кг, 0,21 мг/кг соответствен-

но); меди, марганца в фазу массового цветения (Мишкинский район — 4,59 мг/кг, 464,42 мг/кг; культивируемый — 9,67 мг/кг, 222,61 мг/кг), а железа в фазу плодоношения (Мишкинский район — 461,36 мг/кг, культивируемый — 238,61 мг/кг);

Таким образом, в результате изучения травы тимьяна Маршалла, произрастающего в РБ, установлено, что наибольшее содержание аминокислот в дикорастущем и культивируемом виде отмечается в фазу начала плодоношения, а по элементному составу наблюдаются различные соотношения макро- и микроэлементов в зависимости от фазы вегетации растения.

Список литературы

1. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов. — Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. — 1200 с.
2. Определитель высших растений Башкирской АССР: сем. Brassicaceae — Asteraceae /АН СССР, УО БНЦ, Ин-т биологии; [Ю. Е. Алексеев и др.]; отв. ред. Е. В. Кучеров, А. А. Мулдашев. — М. Наука, 1989 — 374 с.

ВОПРОСЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ СЫРЬЯ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Щемелинина Т.В., Сорокина А.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Донник лекарственный (*Melilotus officinalis* L.), сем. бобовые (*Fabaceae*) широко используется в медицинской практике. Сырьем является трава донника (*Herba Meliloti*), которая разрешена к медицинскому применению как в алопатии, так и в гомеопатии. Трава донника лекарственного обладает широким спектром фармацевтического действия за счет богатого химического состава.

Трава донника включена в Европейскую фармакопею, в национальные фармакопеи многих европейских стран. Сырье используется как вспомогательное средство при лечении тромбозов, посттравматического синдрома, геморроя и лимфостаза. Наружно применяется при ушибах, растяжениях, поверхностном кровоизлиянии. В РФ в настоящее время трава донника используется только как компонент успокоительно сбора № 3, который применяется внутрь в форме настоя.

Информационно — аналитическое исследование, проведенное в рамках модернизации отечественной нормативной документации (НД) и гармонизации ее требований с международными стандартами, выявило, что действующая НД на траву донника лекарственного (ГОСТ 14101-69) имеет ряд недостатков и требует доработки.

Цель исследования — совершенствование характеристик подлинности травы донника лекарственного.

В ходе анализа НД было установлено, что более

полно представлена характеристика сырья в статье Британской фармакопеи. Близка к ней по содержанию разделов «Качественные реакции» и «Количественное определение» статья Французской фармакопеи, где методом ТСХ по сравнению со стандартными образцами подтверждается присутствие в траве донника кумарина и о-кумариновой кислоты. Характеристика измельченного сырья представлена только в ГОСТе, но очень сжато. Раздел «Числовые показатели» во всех сравниваемых НД представлен по-разному.

В результате проведенных исследований расширено описание цельного и измельченного сырья травы донника лекарственного. В ходе микроскопического анализа охарактеризован и уточнен ряд анатомо-диагностических признаков цельного и измельченного сырья. Доказано наличие друз оксалата кальция и эфирного масла.

При изучении качественного состава сырья донника доказано наличие эфирного масла, флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов, сапонинов.

Хроматографический анализ основных биологически активных веществ донника проводили на пластинках «Сорбфил» (Россия) ПТСХ-П-А 100х100, в системах: уксусная кислота — эфир — толуол (3:15:15), н-бутанол — уксусная кислота — вода (12:3:15), хлороформ — метанол — вода (20:12:2). Было показано наличие кумаринов, флавоноидов, тритерпеновых сапонинов.

ПРЕПАРАТ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА В ПАРАЗИТОЛОГИИ И ХИРУРГИИ

Шамсиев А.М.¹, Садыков В.М.¹, Стреляева А.В.²

¹Самаркандский мединститут, Узбекистан

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

В России и странах СНГ паразитологи и хирурги пришли к одному мнению, что эхинококкоз является народнохозяйственной и медицинской проблемой. К этой проблеме добавился пециломикоз — новое грибковое заболевание, в изучение которого вносят свой вклад ученые Первого МГМУ им. И.М.Сеченова и Самаркандского государственного медицинского института. Изучению осложнения эхинококкоза пециломикозом посвящен ряд работ. Мы наблюдали осложнения пециломикозом различных локализаций эхинококка, когда можно было наблюдать искажение общеизвестных клинических признаков. Сам пециломикоз может сопровождаться анемичным синдромом, а также различными формами кровотечений. Под нашим наблюдением находилось 29 детей, у которых осложненный пециломикозом эхинококкоз сопровождался носовыми кровотечениями.

Для лечения был избран тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.) — многолетнее травянистое растение, семейства Астровые, или Сложноцветные (*Asteraceae*). Широко распространенный в Европе и Азии вид, занесён также и на другие континенты. В России встречается практически во всех регионах. Обычное растение во всех областях европейской части России, а также во многих районах Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока, Кавказа и Центральной Азии. Из цельного свежего растения еще в 1833 году получен гомеопатический препарат Миллефолиум — *Millefolium*. В том же году описан патогенез и показания к применению Миллефолиума. Он назначается внутрь при венозных и артериальных кровотечениях из носа, горла, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки, легких, при внутреннем кровотечении после операций, при кровотечениях из ран и после родов. Как средство,

способствующее свертыванию крови, его рекомендуют применять с профилактической целью лицам с геморрагическим диатезом перед родами, операциями и перед экстракции зубов. У 29-ти больных детей с кровотечениями был успешно применен гомеопатический препарат Миллефолиум, который остановил носовые кровотечения. У 39 больных (от 18 до 23-х лет) отмечалась кровоточивость десен. Для лечения был использован гомеопатический препарат *Salvia* С6, который применяли так же, как *Millefolium* С6. После 7-ми дней применения препарата кровоточивость десен прекратилась. Группу сравнения (15 больных), отказавшихся от гомеопатического лечения, лечили общепринятым методом, и кровоточивость у них прекратилась через две недели. В Самаркандском Филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи гомеопатический препарат *Millefolium* С6, купленный в аптеках города Москвы, применен при успешном лечении 115-ти больных с кровотечениями при различных патологиях, получен хороший результат. *Millefolium* С6 четыре крупки растворялись в 100мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался. После 10 встряхиваний за 20–30 мин. до завтрака делался один большой глоток. Приблизительно через 2 часа после завтрака таким же способом делался второй глоток; третий глоток — за 20–30 мин. до обеда, четвертый — через 2 часа после обеда, пятый — за 20–30 мин до ужина, шестой — за 20 — 30 мин. перед сном. Весь курс лечения гомеопатическим препаратом продолжался в течение 5 дней.

ШАЛФЕЙНО-ПЕТРОЛЕУМНАЯ МАЗЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ПЕЦИЛОМИКОЗА ЦЫПЛЯТ

Щеглова Т.А.¹, Садыков В.М.², Стреляева А.В.¹, Цуканов Ю.В.¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

²Самаркандский мединститут, Узбекистан

После публикации работ А.В. Стреляевой с соавт. (2007–2013), посвященных пециломикозу и гомеопатическому лечению паразитарных заболеваний, особое внимание начали уделять шалфею, тысячелистнику, мяте перечной и другим лекарственным растениям.

Шалфей лекарственный — *Salvia officinalis* L., **сем. яснотковых** — *Lamiaceae* — полукустарник, высо-

той до 50 см с ветвистым четырехгранным стеблем и супротивными длинночерешковыми продолговатыми листьями. Листья с притупленной верхушкой, у основания округленные или слегка сердцевидные; иногда здесь имеются одна или две продолговатые лопасти; край листа мелкогородчатый. Листья длиной до 10 см, шириной до 2,5 см. Цветки крупные

сине-фиолетовые двугубые, расположены мутовками в пазухах верхних редуцированных листьев и образуют рыхлое колосовидное соцветие. Растение имеет приятный, ароматный запах. Культивируется в специализированных хозяйствах на Северном Кавказе, в Крыму, Молдавии, на Украине. Выращивают также в ботаническом саду города Москвы. В качестве сырья заготавливают листья, которые собирают несколько раз в течение лета. Допускается как ручной сбор, так главным образом и механизированная уборка косилками. Траву высушивают на токах или в сушилках, а затем обмолачивают и отделяют листья от стеблей путем просеивания.

Листья шалфея содержат до 2,5 % эфирного масла, в состав которого входит цинеол (до 15%); кроме того, содержатся дубильные вещества, урсоловая и олеаноловая кислоты. В ГФ XI издания приведена фармакопейная статья на сырье — **Folia Salviae (листья шалфея)**. Т.А. Щегловой, А.В. Стреляевой (2013) была предложена гомеопатическая шалфей-

но-петролеумная мазь для лечения кожного пептиломикоза животных, которая была испытана на цыплятах. Из 117-ти цыплят, выведенных по нашей методике в термостате, 37 в месячном возрасте заболели кожным пептиломикозом. По методике А.В. Стреляевой и соавт. (2013) птица была успешно пролечена разработанной мазью. В эксперименте 15 здоровых цыплят составили контрольную группу.

До лечения, в процессе лечения и после выздоровления проводились исследования крови, определения массы тела животных, характер заживления леченных участков. У леченных цыплят произошли положительные изменения в общем анализе крови, а также увеличение массы тела после лечения. Мы убедились, что мазь не токсична и обладает фармакологической активностью при лечении кожного пептиломикоза. Токсичность мази изучалась на белых мышах и крысах. У контрольных мышей и белых крыс не произошло существенных изменений в изученных показателях крови.

ЛИСТЬЯ ЛИПЫ КАК СЫРЬЕ ИСПОЛЬЗУЕМОЕ ВЗАМЕН ЦВЕТКОВ ЛИПЫ

Зарубина Н.В.¹, Цомая И.В.², Попов Д.М.¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

²Грузинский технический государственный Университет, Грузия

Цветки липы являются фармакопейным лекарственным растительным сырьем, используемым для изготовления лекарственных препаратов потогонного действия. Листья липы находят применение в народной медицине в качестве противовоспалительного средства. С целью расширения сырьевой базы сырья липы было интересно провести исследование листьев липы и разработать нормативную документацию.

В связи с этим, целью данного исследования было: провести сравнительное исследование аминокислотного состава, углеводов, флавоноидов, восстанавливающих сахаров цветков и листьев липы для использования в медицинской практике листьев наравне с цветками.

С помощью аминокислотного анализатора установлено, что преобладающими аминокислотами как в цветках так и в листьях являются аспарагиновая кислота — в цветках — 13,33 %, в листьях — 10,09 %; глютаминовая кислота — в цветках — 12,23 %, в листьях — 12,66 %, аланин — в цветках — 6,44 %, в листьях — 7,07 %; лейцин — в цветках — 9,08 %, в листьях — 10,76 %; глицин — в цветках — 5,95 %, в листьях — 6,14 %; валин — в цветках — 6,21 %, в цветках — 6,47 %, изолейцин — в цветках — 5,17 %, в листьях 5,37 %; фенилаланин в цветках — 5,68 %, в листьях — 6,35 %; лизин в цветках — 6,66 %, в листьях — 6,42 %; аргинин — в цветках — 5,82 %, в ли-

стьях — 6,12 % от суммы свободных аминокислот. В листьях содержание аминокислот в 2,5 раза выше, чем в цветках.

Методом ВЭЖХ определено, что в цветках и листьях липы связанные сахара представлены одинаковыми углеводами: маннозой, глюкозой, ксилозой, галактозой и арабинозой. Из табл. 2 видно, что сумма связанных сахаров в цветках и листьях разнится на 6,38 %; в цветках средняя сумма связанных сахаров 31,11 %, в листьях 24,73 %. Содержание маннозы в цветках 0,87 — 0,93 %, листьях — 2,31 — 2,33 %; глюкозы в цветках — 9,27 — 9,35 %, в листьях — 9,77 — 9,82 %; ксилозы в цветках — 8,10 — 8,14 %, в листьях — 4,38 — 4,44 %; галактозы в цветках — 6,09 — 6,16 %, в листьях — 4,78 — 4,82 %; арабинозы в цветках — 6,66 — 6,70 %, в листьях — 3,41 — 3,45 %.

Спектрофотокolorитмическим методом установлено, что количество флавоноидов в цветках и листьях липы практически одинаково (1,19 — 1,85 %). Восстанавливающих сахаров в цветках больше в 2 раза, чем содержание восстанавливающих сахаров в листьях. В цветках 3,86 — 8,92 %, в листьях 1,97 — 3,97 %.

На основании полученных данных можно заключить, что листья липы можно использовать наравне с цветками или самостоятельно, при этом для приготовления настоя листьев необходимо брать в два раза больше.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК» В 2013 ГОДУ

	№	Стр.
<i>Абольян Л.В., Евлоева П.М.</i> Методологические подходы к оценке показателей грудного вскармливания (на примере Чеченской Республики и Республики Ингушетия)	1	30–36
<i>Андрианов В.В., Василюк Н.А., Судаков К.В.</i> Курс нормальной физиологии на основе теории функциональных систем	3	80–85
<i>Ахунов В.М.</i> Особенности клинико-лабораторной диагностики бронхиальной астмы при пеницилломикозе и возможности этиотропной терапии	3	61–69
<i>Бабина К.С., Боровский Е.В., Макеева И.М.</i> Выбор метода индексной оценки гигиенического состояния полости рта	1	10–15
<i>Бирюкова Е.В., Казакова В.В., Василюк Н.А., Андрианов В.В.</i> Физиологические показатели студентов при выполнении учебных тестовых компьютерных задач	4	25–31
<i>Боков Д.О., Смирнов В.В.</i> К вопросу стандартизации аллергенных экстрактов: пути дальнейшего развития	4	39–48
<i>Брико Н.И., Миндлина А.Я., Полибин Р.В., Покровский В.И.</i> Концепция преподавания клинической эпидемиологии в медицинских вузах	1	4–10
<i>Вагин Ю.Е.</i> Физиология — теоретическая основа медицины	4	18–25
<i>Винник Ю.Ю., Прохоренков В.И.</i> Конституциональные особенности изменения микроциркуляции уретры на фоне лечения хронического уретрогенного простатита с использованием озонотерапии	2	41–44
<i>Вялков А.И., Горбунова И.Б., Глухова Е.А., Мартыничик С.А.</i> Методологические основы системы менеджмента знаний: аналитический обзор	2	57–65
<i>Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Есильевский Ю.М., Камалов А.А., Демидко Ю.Л., Фиев Д.Н.</i> Выбор препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа для лечения больных эректильной дисфункцией и хроническим простатитом	2	33–41
<i>Гостищев В.К., Евсеев М.А.</i> Заведующий кафедрой общей хирургии, декан медицинского факультета, проректор, ректор Императорского Московского университета Аркадий Алексеевич Альфонский и его роль в совершенствовании преподавания клинических дисциплин и развитии медицинского факультета	2	5–10
<i>Громова Т.А., Буданов П.В.</i> Эффективность поливитаминных препаратов у женщин с факторами риска акушерских осложнений	3	36–41
<i>Дралова О.В., Максимов М.Л.</i> Задача: эффективно и безопасно снизить артериальное давление. Как это сделать рационально и современно?	1	47–55
<i>Иванов Г.Г., Лещинский С.П., Буланова Н.А.</i> Морфология зубца Р электро-кардиограммы в дифференциальной диагностике наджелудочковых нарушений ритма сердца	2	44–52
<i>Киселев А.С.</i> История биотехнологий и прогноз развития высокотехнологичной медицинской помощи с учетом долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2030 года (обзор)	3	41–48
<i>Киселев А.С.</i> Краткая история зарождения мировой медицинской науки и высокотехнологичной медицинской помощи (обзор)	4	66–80
<i>Коломиец О.М.</i> Учебная деятельность студента медицинского вуза на занятии: ее структура и содержание	4	86–91
<i>Краснюк И.И., Скатков С.А.</i> История кафедры фармацевтической технологии	3	22–29
<i>Лихтерман Б.Л.</i> Становление медицинской специальности (на примере нейрохирургии). Часть I. Социально-исторический фактор	3	85–91
<i>Лихтерман Б.Л.</i> Становление медицинской специальности (на примере нейрохирургии). Часть II. Естественнонаучный фактор	4	80–86
<i>Мамедов А.А., Адмакин О.И., Нелюбина О.В., Селицкая А.Б., Блиндер Ж.А.</i> Оказание специализированной помощи детям с врожденной расщелиной верхней губы и неба	1	24–30
<i>Медведев Ю.А., Басин Е.М.</i> Принципы реабилитации пациентов с остеонекрозом нижней челюсти	1	15–20
<i>Молочков В.А., Гуцин А.Е., Балюра Е.В.</i> Вильпрафен в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза	1	55–59
<i>Морозова Т.Е., Цветкова О.А., Гурова А.Ю.</i> Генетический полиморфизм цитохрома P450 CYP 2D6 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, принимающих бета-адреноблокаторы	4	48–54
<i>Морохоев В.И., Аксенов В.М.</i> Носовые кровотечения в общей врачебной практике	4	58–66

	№	Стр.
<i>Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Чавва С.В.</i> Отечественная конституциональная анатомия в аспекте персонифицированной медицины	4	9–18
<i>Пенкина М.В., Снегоцкая М.Н.</i> Исследование анализов крови детей до года	3	76–80
<i>Ратобильский Г.В.</i> Вспоминая академика М.И. Перельмана	3	91–96
<i>Самылина И.А., Шамин П.А.</i> Кафедра фармакогнозии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова	3	14–22
<i>Санникова Е.Ю., Круглякова А.А., Шохин И.Е., Раменская Г.В.</i> Исследование кинетики растворения пролонгированных лекарственных средств индапамида в биорелевантных средах	1	59–64
<i>Свистунов А.А., Быков Н.П.</i> Традиции научных школ в истории кафедры фармакологии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова	3	7–14
<i>Семененко Н.А.</i> Клинико-лабораторная диагностика воспаления при инфекционном эндокардите	3	54–61
<i>Сергеева М.С.</i> К 55-летию фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова	3	5–7
<i>Сергиев В.П.</i> Свидетельство циркуляции вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) на севере Европы в древности. Палеоэпидемиологический анализ	4	31–39
<i>Сокол А.Ф., Шурупова Р.В.</i> Значение литературы и искусства в становлении и гуманизации личности будущего врача	2	65–70
<i>Сокол А.Ф., Шурупова Р.В.</i> Количественная оценка взаимосвязи факторов, влияющих на результаты социологического анкетирования	4	91–94
<i>Судаков К.В.</i> И.М. Сеченов не был «отъявленным материалистом»	4	5–9
<i>Суханов Б.П., Керимова М.Г., Елизарова Е.В.</i> Гигиена питания: санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов. Часть 1. Актуальные вопросы федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора за безопасностью и качеством пищевых продуктов и задачи санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевых продуктов на современном этапе	1	36–47
<i>Суханов Б.П., Керимова М.Г., Елизарова Е.В.</i> Гигиена питания: санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов. Часть 2. Особенности осуществления санэпидэкспертизы при выполнении различных функций федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора в области защиты прав потребителей и благополучия человека	2	70–82
<i>Трегубов В.Н.</i> Деятельность руководителей спортивно-оздоровительных лагерей медицинских вузов, направленная на формирование здорового образа жизни у отдыхающих студентов	3	96–101
<i>Харитонов Ю.Я., Сергеева М.С.</i> Страницы истории кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова	3	29–36
<i>Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Полуни Г.В., Стефанков С.В., Слободяник А.С., Коваленко А.А.</i> Диагностика и лечение аденокортикального рака	2	27–33
<i>Хасанова Е.А., Петрова Н.Г., Хабибулина В.М.</i> Организация реабилитационной помощи детям с тяжелыми заболеваниями крови и кроветворных органов	4	54–58
<i>Черноусов А.Ф., Левкин В.В., Егоров А.В., Харнас С.С., Хоробрых Т.В., Гагарина Н.В., Горовая Н.С., Заводнов В.Я., Лоценов В.Б., Охотникова Н.Л., Патока Е.Ю., Терновой С.К., Фоминых Е.В., Огнева О.В.</i> Современные технологии в своевременном выявлении и дифференциальной диагностике рака желудка	2	10–21
<i>Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Быков И.И., Немцова М.В., Удилова А.А., Бекшиков А.Б.</i> Онкомаркеры в лечении больных раком желудка	2	21–27
<i>Шавловская О.А.</i> Клинический случай: вирусный энцефалит	3	48–54
<i>Шадманов А.К., Касым-Ходжаев И.К., Иминова Д.А., Абдуллаев А., Курбанова Д.И.</i> Нормальные ультразвуковые размеры предсердий и желудочков сердца у людей в возрасте 25–64 лет	2	52–57
<i>Шалимова Н.А., Севбитов А.В., Филатов Н.Н., Золотова Е.В., Кузнецова М.Ю.</i> Критерии выбора методов предстерилизационной очистки и стерилизации эндодонтического инструментария	1	20–24
<i>Шевелюк Ю.В.</i> Клинико-лабораторное исследование клиновидных дефектов зубов	3	69–76
Материалы научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (тезисы докладов)	1	64–86
Материалы IV научно-практической конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств» (тезисы докладов)	2	82–93

Требования к рукописям, представляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- ★ Материалы представляются в печатном и электронном виде в формате .DOC или .RTF. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее по 30 мм, правое — 15 мм.
- ★ Общий объем рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.
- ★ Страницы нумеруются внизу справа. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- ★ Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- ★ Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:

ОБРАЗЕЦ:

УДК 614.2:616-08

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА,
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕГО КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ЛИЦАМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ
ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Александрова О.Ю., Боговская Е.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения России, г. Москва

1. УДК на основании ключевых слов.
2. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки и выделения полужирным шрифтом.
3. Аннотация на русском и английском языках (каждая — 200–250 слов).
4. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).
5. Текст статьи должен включать:
 - введение;
 - актуальность;
 - обоснование;
 - цель работы;

- материал и методику исследования;
- результаты исследования;
- обсуждение;
- заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

6. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи // *Название журнала*. — 1994. — № 1. — С. 15–24.

Петров П.П. Название книги. — М.: Наука, 1990. — 230 с.

Петров П.П. Название статьи // *Название сборника* / Под ред. Иванова И.И. — М.: Наука, 1990. — С. 15–24.

Если источник имеет до 4-х авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4-х авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.». Название издания выделяется курсивом.

7. На отдельной странице помещают следующие сведения о всех авторах:

- 1) фамилия, имя, отчество (полностью на русском и английском языках);
- 2) ученая степень и звание;
- 3) основное место работы или учебы без аббревиатур и должность;
- 4) полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Следует обязательно указать автора, с которым редакция может вести переписку.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом — направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Для аспирантов, докторантов и соискателей ученой степени необходимо предоставление рецензии от доктора наук по специальности и рекомендации научного руководителя.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.



Первый Московский
государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Испытательная лаборатория экспертизы качества лекарственных средств НИИ Фармации приглашает к сотрудничеству

На рынке оказания профессиональных услуг открыта новая испытательная лаборатория экспертизы качества лекарственных средств:

Аттестат аккредитации № РОСС RU.001.21ФЛ от 18.10.2012 г. на техническую компетентность и независимость

Зарегистрирован в Реестре Федеральной службы по аккредитации

Услуги Испытательной лаборатории доступны для всех заявителей, чья деятельность соответствует заявленной области аккредитации.

Лаборатория проводит:

- независимую экспертизу лекарственных средств и БАД;
- апробацию методов проведения испытаний;
- повторные испытания лекарственных средств по письмам Росздравнадзора с целью подтверждения качества;
- оценку эквивалентности лекарственных средств «in vitro» (тест сравнительной кинетики растворения).

Область аккредитации

Лекарственные средства: субстанции, лекарственные средства для инъекций, сухие лекарственные формы для инъекций (порошки, суспензии, эмульсии для инъекций), глазные капли, растворы для внутреннего и наружного применения, аэрозоли, таблетки и драже, капсулы, суппозитории, мази (кремы, гели, линименты, пасты), лекарственное растительное сырье и сборы, настойки, эликсиры, экстракты.

Гомеопатические препараты: лекарственные формы для инъекций, жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения, растворы и разведения (потенции), суппозитории, мази, таблетки и драже, гранулы (крупинки), матричные гомеопатические настойки.

Биологически активные добавки: БАД на основе: белков, аминокислот и их комплексов; преимущественно липидов животного и растительного происхождения: растительных масел, рыбьего жира, животных жиров, смешанной жировой основы; усвояемых углеводов, в т. ч. меда с добавками биологически активных компонентов, сиропов и др.; пищевых волокон (целлюлозы, камедей,





пектина, гумми, микрокристаллической целлюлозы, отрубей, фруктоолигосахара, хитозана и др. полисахаридов); чистых субстанций (витаминов, минеральных веществ, органических кислот и др.) или их концентратов (экстрактов растений и др.); природных минералов (цеолитов и др.), в т. ч. мумие; растений, в т. ч. цветочной пыльцы: сухие (чай), жидкие (эликсиры, бальзамы, настоики и др.); продуктов пчеловодства (маточного молочка, прополиса и др.) сухих.

Методы проведения испытаний

- ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, атомно-абсорбционная спектроскопия;
- хроматография (ВЭЖХ, ГЖХ, тонкослойная хроматография);
- титриметрия;
- определение температуры плавления и затвердевания;
- поляриметрия, рефрактометрия;
- осмолярность;
- радиационный контроль лекарственного растительного сырья и другие Фармакопейные методы;
- экспресс-метод контроля качества на основе БИК-спектроскопии.

Для БАД по показателям:

- содержание токсичных элементов;
- показатели подлинности, общий азот, аминокислотный состав;
- микотоксины;
- пестициды;
- радионуклиды;
- плотность, показатель преломления, эфирное число, йодное число, число омыления, перекисное число, пероксиды и др.

Достоверное и качественное проведение испытаний – ключевой фактор нашей лаборатории. Весь арсенал оборудования подобран в строгом соответствии с методами Государственной Фармакопеи XI и XII изданий.

Подбор оборудования проходил после изучения предложений мировых лидеров по производ-



ству аналитического оборудования. Среди них: Agilent Technologies, Varian, ERWEKA GmbH, Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Gonotec GmbH, Mettler Toledo GmbH, A&D Company Ltd, Buchi Labortechnik AG, Atago, BINDER GmbH и другие.

Испытательная лаборатория функционирует на основании требований международных стандартов и новых критериев, установленных к испытательным лабораториям законодательством Российской Федерации.

В лаборатории действует хорошо организованная система обеспечения качества, описанная в документах трех уровней – руководстве по качеству, стандартах учреждения, стандартных операционных процедурах.



117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

тел/факс: +7 (499) 120 31 21

E-mail: ilek@farm.mma.ru