

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

№ 2(16) 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 60х90 1/8. Печ. л. 15.5

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. Николенко 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. Риемюллер	R. Riemüller (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)

«УРОЛОГИЯ»

«UROLOGY»

*П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев,
С.А. Кондрашин, Н.И. Сорокин,
Е.В. Шпот, Г.А. Мартиросян*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ
В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-
КЛЕТОЧНОГО РАКА

5

*P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev,
S.A. Kondrashin,
N.I. Sorokin, E.V. Shpot'*

AN EXPERIENCE OF
RADIOFREQUENCY ABLATION
IN THE TREATMENT OF
RENAL CELL CARCINOMA

*Н.О. Миланов, Р.Т. Адамян,
О.И. Старцева, А.Л. Истранов*

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ
В ПЛАСТИЧЕСКОЙ
РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ
УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

16

*N.O. Milanov, R.T. Adamyan,
O.I. Startseva, A.L. Istranov*

CURRENT TRENDS IN PLASTIC
RECONSTRUCTIVE SURGERY OF
UROGENITAL AREA

*А.И. Ищенко, Л.С. Александров,
Ю.В. Чушков, А.А. Бахвалова,
А.А. Ищенко, Л.М. Раппопорт,
Д.Г. Цариченко, Е.А. Безруков*

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ
ФОРМАХ ЭНДОМЕТРИОЗА

23

*A.I. Ischenko, L.S. Aleksandrov,
Yu.V. Chushkov, A.A. Bakhvalova,
A.A. Ischenko, L.M. Rappoport,
D.G. Tsarichenko, E.A. Bezrukov*

AFFECTED URINARY ORGANS
AT THE INFILTRATIVE
ENDOMETRIOSIS

«КАРДИОЛОГИЯ»

«CARDIOLOGY»

*О.М. Драпкина,
О.Н. Корнеева, Т.А. Деева*

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР КАК
НОВЫЙ РАННИЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

32

*O.M. Drapkina,
O.N. Korneeva, T.A. Deeva*

EPICARDIAL FAT AS A NEW
EARLY MARKER OF
CARDIOVASCULAR DISEASE IN
PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE

О.М. Драпкина, В.А. Дадаева

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

38

O.M. Drapkina, V.A. Dadaeva

THE INFLUENCE OF DEPRESSION
ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEART FAILURE

Е.С. Терновая, Б.А. Волель,
Е.А. Сыркина, И.Б. Ардзинба

РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ (НА МОДЕЛИ
КАРДИОПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ
СИНДРОМОВ)

42

*E.S. Ternovaya, B.A. Volel,
E.A. Syrkina, I.B. Ardzinba*

PERSONALITY DISORDERS
AND CARDIOVASCULAR
DISEASES (ON MODEL OF
CARDIOPERSONIFIED
SYNDROMES)

«ПЕДИАТРИЯ»

«PEDIATRICS»

Н.А. Геппе, С.И. Шаталина,
Н.А. Крылова, В.С. Мальшеев

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ
БРОНХИТОМ И ЗАТЯЖНЫМ КАШЛЕМ

49

*N.A. Geppe, S.I. Shatalina,
N.A. Krylova, V.S. Malyshev*

PHYSIOTHERAPY TREATMENT IN
CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE BRON-
CHITIS AND PROLONGED COUGH

А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева

К ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО
РЕВМАТОЛОГА: ВОЗМОЖНОСТИ
ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

54

A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva

TO THE PROBLEMS OF SAFE
USE OF NONSTEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGIST
PRACTICE: OPPORTUNITIES
IN LOCAL THERAPY

С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина,
Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ
И ТЕЧЕНИЯ ПОРОЧАТИЧЕСКОГО
АРТРИТА У ДЕТЕЙ

59

*S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina,
E.S. Zholobova, N.A. Geppe*

THE CLINICAL FEATURES
AND COURSE OF PORCATIC
ARTHRITIS IN CHILDREN

«ХИРУРГИЯ»

«BSURGERY»

Н.А. Кузнецов

ПЛАНОВАЯ ХИРУРГИЯ:
ОПЕРАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ
И ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ

65

N.A. Kuznetsov

ELECTIVE SURGERY:
OPERATIONAL FORECAST
AND DECISION-MAKING

А.И. Ищенко, Л.С. Александров,
О.Ю. Горбенко, Ю.В. Чушков,
К.А. Будникова

ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО
ПРОЛАПСА У ЖЕНЩИН

72

*A.I. Ischenko, L.S. Aleksandrov,
O.Yu. Gorbenko,
Yu.V. Chushkov, K.A. Budnikova*

AN OPTIMIZED APPROACH TO
THE SURGICAL CORRECTION
AND PREVENTION OF GENITAL
PROLAPSE IN WOMEN

«ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**«BISSUES OF CLINICAL MEDICINE»**

*Л.Ю. Милованова,
С.Ю. Милованова, Д.В. Крюкова,
С.В. Моисеев, Л.В. Козловская*

ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ
УРОВНЕЙ БЕЛКА КЛОТНО (KLOTNO)
И ФАКТОРА РОСТА
ФИБРОБЛАСТОВ-23 (FGF-23)
КАК РАННИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ
МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОГО
ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

78

*L.Yu. Milovanova,
S.Yu. Milovanova, D.V. Kryukova,
S.V. Moiseev, L.V. Kozlovskaya,*

THE IMPORTANCE OF WHEY
PROTEIN LEVELS OF KLOTNO
AND FIBROBLAST GROWTH
OF FACTOR-23 (FGF-23)
AS EARLY DIAGNOSTIC MARKERS
OF CHRONIC KIDNEY DAMAGE

М.А. Хачатурян, Ю.А. Ершов

ЭФФЕКТИВНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ
ПЛАЗМЫ КРОВИ МЕТОДОМ
ПЕННОГО БАРБОТАЖА

84

M.A. Khachaturyan, Yu.A. Ershov

THE EFFECTIVE DETOXIFICATION
OF BLOOD PLASMA BY
FOAM BUBBLING

«НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ»**«ACADEMIC LIFE»**

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОГО
СОВЕТА НИИ ФАРМАЦИИ
«ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
НИИ ФАРМАЦИИ»

89

THE MATERIALS OF SCIENCE
COUNCIL OF THE RESEARCH
INSTITUTE OF PHARMACY
«ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS
OF YOUNG SCIENTISTS OF THE
RESEARCH INSTITUTE OF PHARMACY»

МАТЕРИАЛЫ V-й НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

104

MATERIALS OF THE V-th
SCIENTIFIC CONFERENCE
«ACTUAL PROBLEMS OF ASSESSING
THE SAFETY OF MEDICINES»

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS, prof.,
rector of the I.M. Sechenov First MSMU

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, заслуженный
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека, заведующий
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist
of RF, director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health, head of the chair of urology
of the I.M. Sechenov First MSMU

С.А. Кондрашин,
д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики
и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

S.A. Kondrashin,
MD, prof. of the chair of beam diagnostics
and radiotherapy of the I.M. Sechenov First MSMU

Н.И. Сорокин,
к.м.н., заведующий урологическим отделением
УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

N.I. Sorokin,
PhD, head of the urology department of the University
Hospital № 2 of the I.M. Sechenov First MSMU

Е.В. Шпот,
к.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

E.V. Shpot,
PhD, associate prof. of the chair of urology
of the I.M. Sechenov First MSMU

Г.А. Мартиросян,
врач-уролог УКБ № 2 Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

G.A. Martirosyan,
urologist of the University Hospital № 2
of the I.M. Sechenov First MSMU

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

AN EXPERIENCE OF RADIOFREQUENCY ABLATION IN THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Геннадьевич Аляев, директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, заведующий кафедрой урологии
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1
Телефон: 8 (499) 248–71–00
E-mail: avinarov@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 09.04.2014
Статья принята к печати: 12.05.2014

CONTACT INFORMATION:

Yury Gennadievich Alyaev, director of the Research centre of uronephrology and reproductive health, head of the chair of urology
Address: 2–1 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–71–00
E-mail: avinarov@mail.ru
The article received: 09.04.2014
The article approved for publication: 12.05.2014

Аннотация. Радиочастотная абляция является малоинвазивным методом локальной деструкции, широко применяемым в комбинированном лечении рака почки. Применение радиочастотной абляции позволило расширить показания к более радикальному лечению новообразований почки у пациентов, которым не возможно выполнение традиционной нефрэктомии или резекции почки, вследствие крайне отягощенного соматического статуса. Эффективность и безопасность РЧА значительно повышаются при ее сочетании с предварительной суперселективной окклюзией сосудов, питающих опухоль. Мы обладаем опытом применения суперселективной эмболизации в комбинации с РЧА при опухоли почки у двух пациентов. В обоих наблюдениях получен хороший результат комбинированного лечения. У ряда пациентов такая комбинация (ССЭ + РЧА) может являться альтернативой открытой операции, расширяя тем самым арсенал современных малоинвазивных методов лечения опухоли почки.

Annotation. Radiofrequency ablation is a minimally invasive treatment for local destruction, widely used in the combined treatment of kidney cancer. Application of radiofrequency ablation allowed to expand the indications for more radical treatment of kidney tumors in patients who may not perform traditional nephrectomy or partial nephrectomy due to extremely burdened somatic status. Efficacy and safety of RFA greatly increased when it is combined with pre-superselective occlusion of blood vessels that feed the tumor. We have experience in the use of superselective embolization in combination with RFA when a kidney tumor is in two patients. In both observations obtained good results of combined treatment. In some patients, this combination (CCE + RFA) may be an alternative to open surgery, thus expanding the range of modern minimally invasive treatments for kidney tumors.

Ключевые слова. Урология, почечно-клеточный рак, радиочастотная абляция.

Keywords. Urology, renal-cell carcinoma, radiofrequency ablation.

Рак почки занимает 10-е место по уровню заболеваемости и составляет 2–3% в структуре злокачественных новообразований [2, 3]. По уровню ежегодного прироста он уступает только раку предстательной железы [1]. По данным International Agency for Research on Cancer, в 2008 г. в мире раком почки заболело 274 тыс. человек. В европейских странах было выявлено более 63 тыс. новых случаев рака почки, умерло 26 тыс. пациентов. [2].

Россия является одним из лидеров среди экономически развитых европейских стран по заболеваемости раком почки. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак почки составляет 3,6% [1, 2]. Абсолютное число первично диагностированного рака почки с 1998 по 2008 гг. выросло с 7 до 9 тыс. случаев. У 60–70% пациентов с первично диагностированным раком почки выявляются локализованные опухоли [4, 5].

В исследованиях Kummerlin I.P. и соавт. [6] при анализе 12 500 случаев первично диагностированных форм рака почки за период наблюдения с 1995 по 2005 гг. установлено, что увеличение выявляемости опухолей почки диаметром менее 4 см среди пациентов со стадией T1 привело к улучшению показателей их выживаемости. Так, за данный период времени увеличилось количество оперативных вмешательств, выполняемых по поводу рака почки с 6,2 до 7,5% на 100 тыс. пациентов, при этом доля опухолей T1 увеличилась с 36,6 до 44,2%, а доля распространенного рака почки уменьшилась с 46,4 до 33,7%. Данное обстоятельство, вероятнее всего, обусловлено совершенствованием современных ме-

тодов диагностики опухоли почки: ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитнорезонансной томографии (МРТ) [4].

В связи с преобладанием стадии локализованного рака почки с опухолью маленьких размеров за последние два десятилетия были разработаны новые хирургические органосохраняющие методики лечения рака почки, такие как лапароскопическая резекция почки и аблативные малоинвазивные методики (крио- и радиочастотная абляция) [2, 7–12, 32].

Аблативные методики направлены на прямое разрушение опухолевой ткани, которое достигается путем термического либо химического / электрохимического воздействия [2, 12–14].

В результате многочисленных клинических исследований EAU были предложены основные показания и противопоказания для выполнения аблативных методов лечения опухоли почки (табл. 1).

Место радиочастотной абляции в лечении малых опухолей почки

Методика представляет собой введение атравматического игольчатого электрода в опухоль и воздействие высокочастотным излучением, в результате чего происходит термальное повреждение тканей и последующий коагуляционный некроз (рис. 1). [13–17, 24]. Эти изменения возникают через 4–6 мин при температуре более 50°C или незамедлительно при температуре более 60°C. Температура более 110°C приводит к выпариванию и карбонизации ткани [12, 17–19].

Таблица 1.

Показания и противопоказания для выполнения аблативных методов лечения опухоли почки

Показания
наличие небольших случайно обнаруженных новообразований в корковом веществе почек у пожилых пациентов; генетическая предрасположенность больных к развитию множественных опухолей; выявление у пациента двусторонней опухоли; наличие у больного единственной почки и высокий риск полной потери функции почки вследствие хирургического удаления опухоли.
Противопоказания
ожидаемый срок жизни <1 года; наличие многочисленных метастазов; малые шансы на успех лечения вследствие размера или расположения опухоли. В целом, аблативные чрескожные вмешательства не рекомендуются проводить при опухолях >3 см или расположенных в области ворот почки, центральной собирательной системы или проксимального отдела мочеточника.
Абсолютные противопоказания
наличие необратимых коагулопатий; тяжелое медицинское состояние, такое как сепсис.

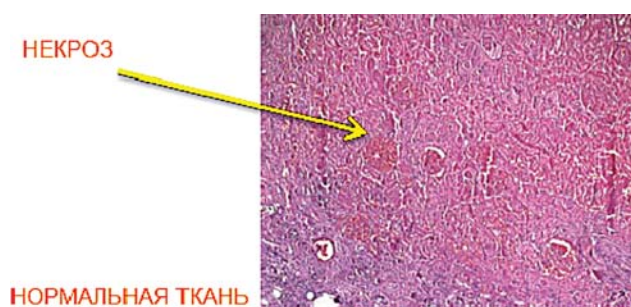


Рис. 1. Микропрепарат. По периферии очага коагуляционного некроза, видна демаркационная линия. Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$

Проведение радиочастотной абляции (РЧА) возможно открытым (рис. 2), лапароскопическим (рис. 3) и чрескожным доступами (рис. 4 а, б) [13, 20–25, 30]. РЧА с использованием лапароскопического доступа обладает рядом преимуществ, такими



Рис. 2. Открытый доступ

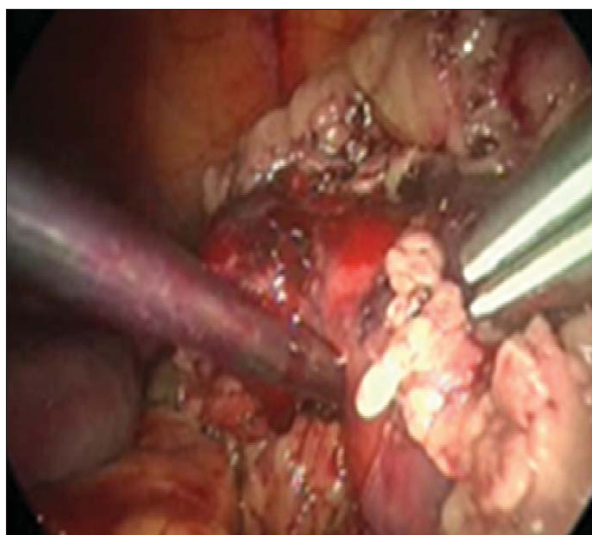
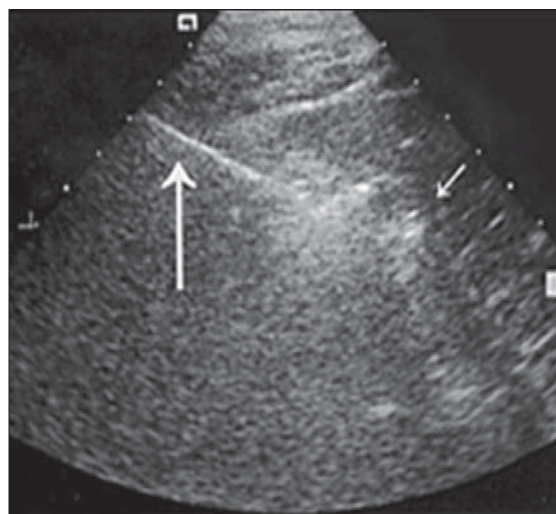


Рис. 3. Лапароскопический доступ



а



б

Рис. 4. Чрескожный доступ под контролем:
а — ультразвукового датчика; б — компьютерной томографии

как: мобилизация опухоли, предотвращение повреждения прилежащих органов и структур, а также установка РЧА-электродов под визуальным контролем. Однако в настоящее время более распространена РЧА, выполняемая чрескожным доступом под контролем УЗИ или КТ, дополнительным преимуществом которой является возможность выполнения под местной анестезией [12, 14, 25, 28].

В настоящее время в литературе широко освещены вопросы эффективности и безопасности использования РЧА опухоли почки. В исследованиях Steven Joniau и соавт. [29] проанализированы результаты 11 исследований применения РЧА в лечении 868 малых (средний размер опухоли составил 2,7 см.) опухолей почек у 755 пациентов (табл. 2). Установлено, что первичная процедура РЧА оказалась эффективна в 86,9% наблюдений. За средний период наблюдения 19,3 мес. из 868 опухолевых узлов было выявлено 8,6% рецидивов, которые были подвергнуты повторной РЧА (табл. 3).

Таблица 2.

Результаты 11 исследований применения радиочастотной абляции в лечении малых опухолей почки (по данным Steven Joniau et al., 2010)

Автор	N пациентов/ N опухолей	Морф. полтв. ПКР, %	Модель аппарата	Средний возраст, лет	Средний размер, мм	Доступ	Ср. время наблюдения, мес	Эффек- тивность после 1 сеанса, %	Общая эффектив- ность, %	Повторные сеансы, %
Salagierski, 2006 [20]	42/45	NA	Tyco-Valleylab (Radionics) (n=43) Celon Olympic (n=2)	68	37,5	PC	14	93,3	100	3 (7,1)
Hegarty, 2006 [30]	72/81	NA	RITA Medical Systems (n=81)	66,6	25,1	PC	12	91,4	93,8	2 (28)
Breen, 2007 [31]	97/105	NA	Tyco-Valleylab (Radionics) (n=58) RITA Medical Systems (n=47)	71,7	32	PC	16,7	79	90,5	11 (11,3) – 1 (1,0)
Veltri, 2009 [21]	68/87	NA	RITA Medical Systems (n=70) Boston Scientific (n=17)	64,9	29	PC	24,4	86,2	89,7	3 (4,4)
Schirmang, 2009 [22]	101/106	NA	NA	74	26	PC	25	94	92	4 (2,6)
Farrell, 2003 [32]	20/35	5,7	Tyco-Valleylab (Radionics) (n=23, узлы>2см) RITA Medical Systems (n=12, узлы<2см)	64	17	PC/ open	9	100	100	0
Varkarakis, 2005 [23]	46/56	48,2	RITA Medical Systems (n=31) Boston Scientific (n=25)	63,9	22	PC	27,5	83,9	96,4	6 (13,0)
Carey, 2007 [27]	36/37	83,8	RITA Medical Systems (n=21) Tyco-Valleylab (Radionics) (n=16)	70,7	NA	PC/ lap	11,3	94,6	97,3	1 (2,8)
Gervais, 2005 [24]	85/100	90,9	Tyco-Valleylab (Radionics) (n=92) RITA Medical Systems (n=8)	70	32	PC	27,6	67	90,9	21 (24,7) – 2 (2,4)
Zagoria, 2007 [25]	104/125	100	Tyco-Valleylab (Radionics) (n=125)	70,4	27	PC	13,8	87,2	92,8	7 (6,7)
Gupta, 2009 [26]	84/91	100	RITA Medical Systems (n=91)	NA	27	PC	19,6	95,6	100	4 (4,8)

Таблица 3

Анализ результатов исследования
Steven Joniau et al., 2010

	РЧА
N пациентов	755
N опухолей	868
Морфологически подтвержденный ПКР, %	85
Средний возраст, лет	69,3
Средний размер, мм	27,9
Среднее время наблюдения, мес	19,3
Эффективность после 1 сеанса, %	86,9
Общая эффективность, %	93,8
Повторные сеансы, %	8,6

Факторами, обуславливающими невозможность технического выполнения чрескожной РЧА, по мнению многих авторов, являются: локализация опухоли (по передней или медиальной поверхности почки), либо близость расположения опухоли к элементам ЧЛС, мочеточнику, крупным сосудам и элементам кишечника (рис. 5 а, б).

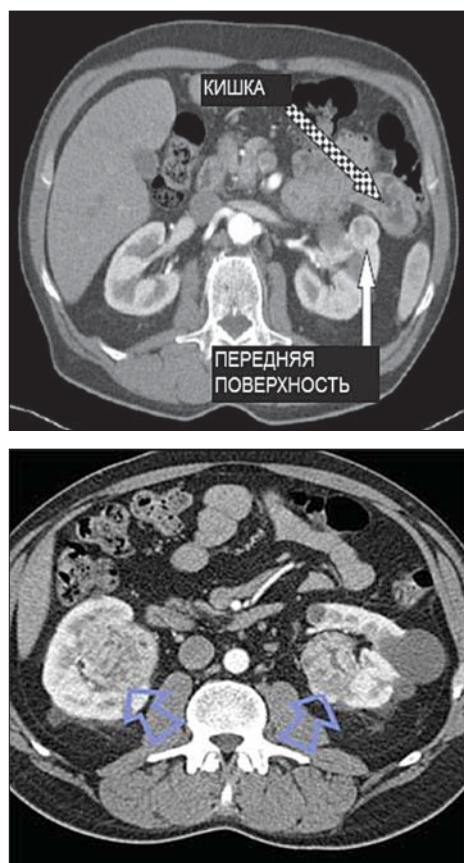
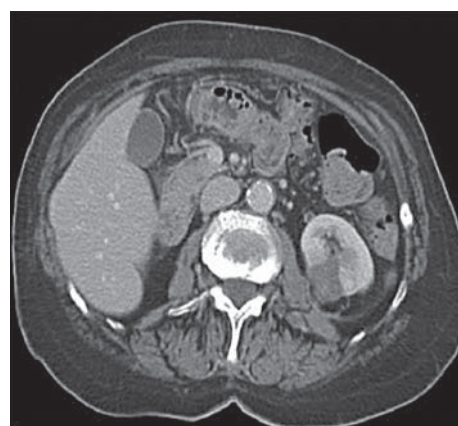


Рис. 5 а, б. МСК-томограмма.
Аксиальный срез, паренхиматозная фаза



а



б

Рис. 6 . МСК-томограмма. Аксиальный срез, паренхиматозная фаза: а — через 3 мес. после РЧА: накопление контрастного вещества по периферии образования; б — через 6 мес. после РЧА: накопление контрастного вещества в образовании нет

Эффективность РЧА может быть оценена не ранее чем через 1 мес. после проведения манипуляции при КТ или МРТ, по результатам которых опухолевая ткань не должна накапливать контрастный препарат. Далее — через 3, 6 и 12 мес. после абляции. Однако, по мнению Klingler et al. [17], с которым согласны и мы, в первые 3 мес. после абляции проведение контрольного обследования нецелесообразно. Так на представленных ниже МСК- и МР- томограммах через 3 мес. после абляции выявляется накопление контрастного вещества по периферии образования, через 6 мес. накопления контрастного вещества в образовании нет (рис. 6 а, б и 7 а, б).

В период с 2008 по 2012 г. в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было выполнено 14 РЧА, из них 13 чрескожным доступом под УЗИ наведением и одна открытая (табл. 4). Средний возраст пациентов составил 72 года, все опухоли были единичными, располагались преимущественно экстраренально, размер варьировал от 2,5 до 4,0 см. Эффективность однократного сеанса РЧА в первой группе составила 84,6%, во второй группе 100%. Среднее время наблюдения в первой группе

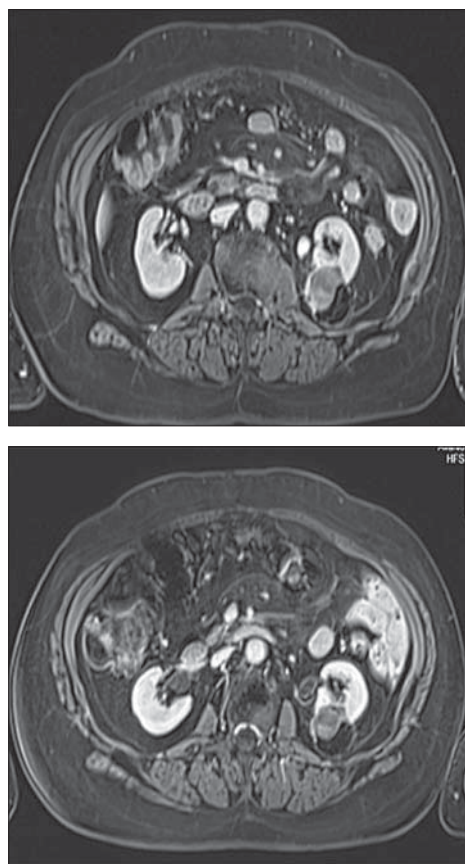


Рис. 7. МР-томограмма (то же наблюдение): а — через 3 мес. после РЧА: накопление контрастного вещества по периферии образования; б — через 6 мес. после РЧА: накопление контрастного вещества в образовании нет

21 мес., во второй — 16 мес. Местный рецидив, подтвержденный морфологически, выявлен у 2-х пациентов первой группы, за период наблюдения 12 мес. Данным пациентам в дальнейшем был выполнен повторный сеанс РЧА. В остальных наблюдениях, за указанный период времени местного рецидива и отдаленного метастазирования не выявлено. Всем пациентам перед проведением РЧА выполнялась пункционная биопсия, целью которой, в большей степени было не подтверждение диагноза, а определение прогноза заболевания и дальнейшей тактики наблюдения за пациентом. Лишь в одном из наблюдений морфологически выявлена доброкачественная опухоль — онкоцитома, во всех остальных наблюдениях диагностирован ПКР.

а

Частота осложнений при чрескожной РЧА опухоли почек, по литературным данным составляет 10% [24, 32–37]. Основными осложнениями являются: повреждение верхних мочевых путей, проксимальные стриктуры мочеточников, паранефральная или субкапсулярная гематома, а также травма органов брюшной полости [2, 13]. Одним из грозных осложнений РЧА, встречающимся по разным данным в 5–7% наблюдений, является кровотечение [24, 41]. Поэтому наличие врожденных коагулопатий (о чем было сказано выше) определяет абсолютные противопоказания для проведения РЧА. В наших наблюдениях подобных осложнений не возникало. Однако у одного пациента с опухолью правой почки и с сопутствующей врожденной коагулопатией, требующей приема больших доз антикоагулянтов, с целью профилактики послеоперационного кровотечения и повышения эффективности РЧА применена комбинация суперселективной эмболизации сосудов питающих опухоль с последующей РЧА.

б

Не смотря на большое количество работ по использованию РЧА в качестве монотерапии при раке почки, в литературе мы встретили лишь отдельные наблюдения об эффективности и результатах комбинированного лечения (РЧА + ССЭ) [15, 16, 34, 35, 37–40].

Приводим собственное наблюдение.

Больной О., 73 года. В 1998 г. у пациента диагностирована генетическая предрасположенность к тромбообразованию — дефект метилентетрагидрофоллатредуктазы (MTHFR C677T). В дальнейшем по поводу данного заболевания наблюдался в гематологическом центре и постоянно получал терапию варфарином. В 1999 г. возник тромбофлебит вен правой нижней конечности, в связи с чем выполнена перевязка бедренной вены на уровне бедренного треугольника. Спустя год при обследовании в сосудистом отделении диагностирован тромбоз правой подвздошной вены, по поводу чего установлен кава-фильтр. В октябре 2005 г. при плановом обследовании случайно выявлено объемное образование правой почки (рис. 8, 9).

Учитывая имеющуюся у пациента патологию свертываемости крови (склонность к тромбообразованию) и связанный с этим высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, от открытого опе-

Таблица 4.

Сравнительные результаты чрескожной и открытой РЧА

Доступ	Средний возраст	Количество опухолей	Медиана размера, см	Ср. время наблюдения, мес	Эффективность, %	Рецидив после 1 сеанса, % (12мес)
Чрескожный	72	13	2,7	21	84,6%	15,3
Открытый	67	1	3,5	16	100%	0



Рис. 8. МСК-томограмма. МПР, паренхиматозная фаза. В верхнем сегменте по задне-латеральной поверхности определяется образование размером 28x21x12мм, активно накапливающее контрастный препарат (стрелка)

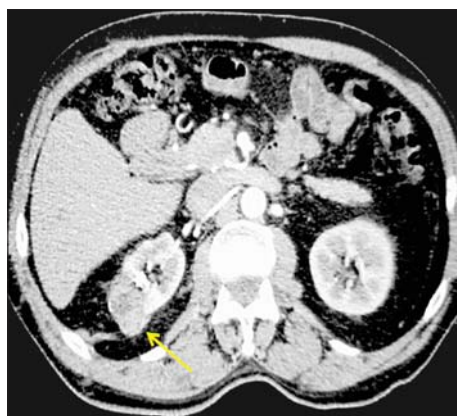


Рис. 9. МСК-томограмма. Аксиальный срез, паренхиматозная фаза. Стрелкой указана опухоль правой почки

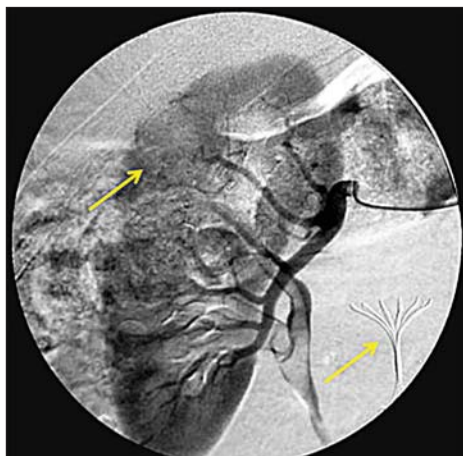


Рис. 10. Селективная почечная ангиография справа. Стрелками указана зона опухоли и кавафильтр

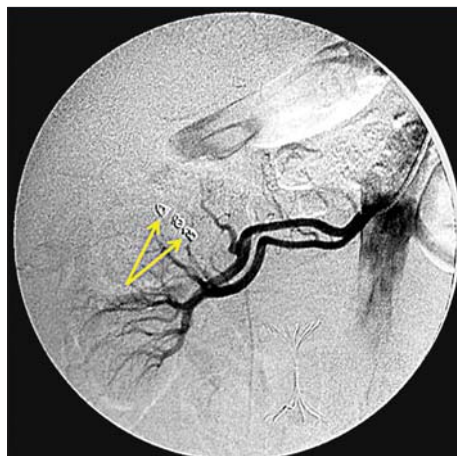


Рис. 11. Селективная почечная ангиография справа. В верхнесеgmentарную артерию, питающую опухоль имплантированы спирали IMWCE-38-8-5

ративного вмешательства пришлось отказаться. С целью предотвращения прогрессирования опухолевого процесса 08.12.05. выполнена трансбрахиальная ангиография правой почечной артерии, суперселектив-

ная эмболизация артерий, питающих опухоль верхнего сегмента правой почки (рис. 10, 11).

По данным МСКТ от 2007 г., отмечено увеличение размеров новообразования на 4 мм (рис. 12, 13).

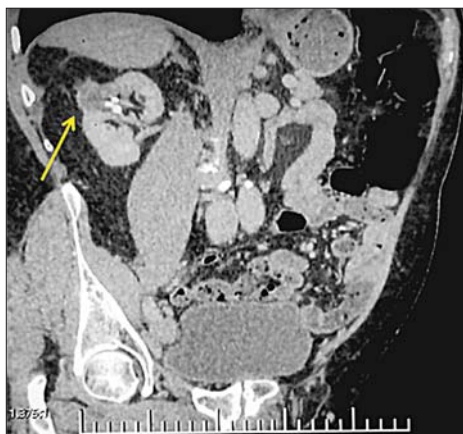


Рис. 12. МСК-томограмма. МПР, паренхиматозная фаза. Опухоль правой почки (стрелка)



Рис. 13. МСК-томограмма. МПР, сосудистая фаза. Стрелкой указаны металлические спирали в проекции верхнесеgmentарной почечной артерии и кавафильтр



Рис. 14. Селективная почечная ангиография справа. В верхнесеgmentарную артерию, питающую опухоль имплантированы спирали IMWCE-38-8-5



Рис. 15. Селективная почечная ангиография справа. Отмечается полная окклюзия артерии, питающей опухоль



Рис. 16. МСК-томограмма. МПР, паренхиматозная фаза. Опухоль правой почки (стрелка)

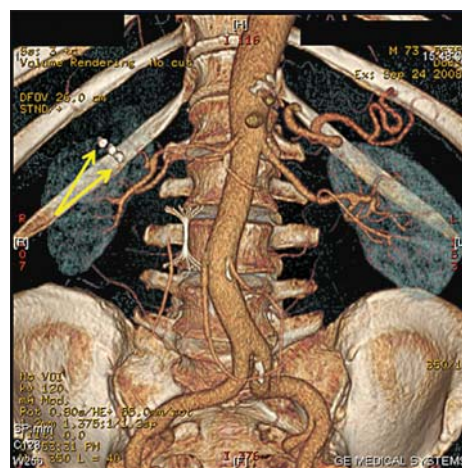


Рис. 17. МСК-томограмма. 3D реконструкция, сосудистая фаза. Стрелкой указаны 3 металлические спирали Gianturco в проекции верхнесеgmentарной почечной артерии

28.06.07 выполнена повторная трансбрахиальная ангиография правой почечной артерии, суперселективная эмболизация артерий, питающих опухоль правой почки (рис. 14). При контрольной ангиографии выявлена полная окклюзия питающей артерии, коллатеральный кровоток к опухоли отсутствует (рис. 15).

По данным контрольной МСКТ от 2008 г., в верхнем сегменте правой почки по задне — латеральной поверхности определяется образование неоднородной структуры, представленное кистозным и мягкотканым компонентом, активно неоднородно накапливающим контрастный препарат в артериальную фазу, размерами 36х31х30мм. В проекции верхнесеgmentарной ветви правой почечной артерии визуализируются 3 гиперденсные (металлической плотности) структуры (спирали Gianturco). Отмечается увеличение размеров опухоли на 5 мм по сравнению с данными КТ исследования от 2007 г. (рис. 16, 17).

Принято решение о выполнении пациенту сфокусированной радиочастотной абляции опухоли правой почки. С целью снижения вероятности геморрагических осложнений в ходе РЧА 29.10.08. произведена суперселективная эмболизация артерий, питающих опухоль правой почки (рис. 18, 19, 20, 21).

Спустя месяц после эмболизации выполнена радиочастотная абляция опухоли правой почки. Под контролем ультразвукового датчика в опухоль проведен зонд для радиочастотной абляции. Зонд раскрыт внутри образования на 2 см. Достигнута температура в 100°C, мощность 150Вт. Экспозиция 10 мин. Затем зонд раскрыт дополнительно на 0,5 см, экспозиция 5 мин., режимы абляции те же (рис. 22, 23). При контрольном УЗ исследовании в зоне локализации опухоли визуализируется гиперэхогенная структура до 4,5 см. Патологических изменений в паранефральной клетчатке не выявлено.

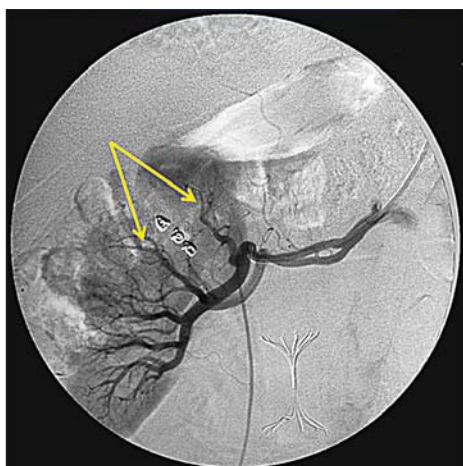


Рис. 18. Селективная почечная ангиография справа. Определяются субсегментарные артериальные ветви, питающие опухоль (стрелка)



Рис. 19. Селективная почечная ангиография справа. Эмболизация нижней и верхней субсегментарной артериальной ветви спиралью MWCE-18S-6,0-5-HILAL

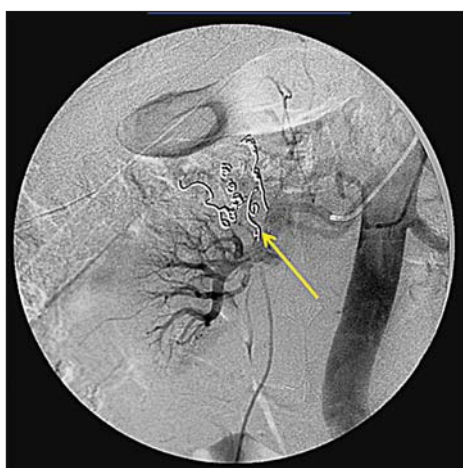


Рис. 20. Селективная почечная ангиография справа. Эмболизация задней субсегментарной артериальной ветви, питающей опухоль спиралью MWCE-18S-6,0-5-HILAL



Рис. 21. Селективная почечная ангиография справа — контроль. Отмечается полная окклюзия питающих артерий. Коллатеральный кровоток к опухоли отсутствует

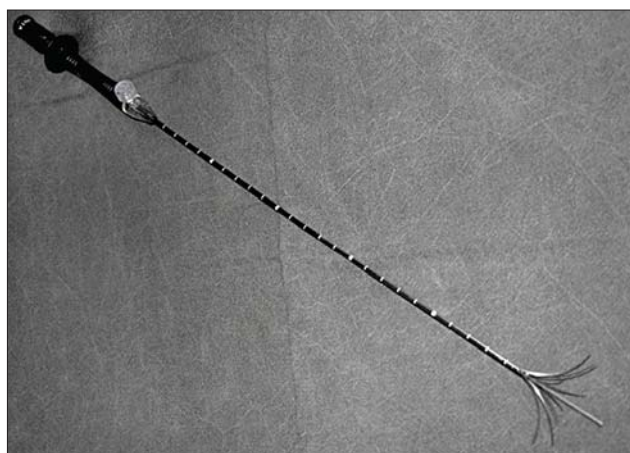


Рис. 22. Зонд аппарата RITA StarBurst XL REF 700-101317 — внешний вид



Рис. 23. Зонд для радиочастотной абляции установлен в «лапку» ультразвукового датчика. Производится чрескожная пункция опухоли. Под УЗ наведением



Рис. 24. МСК-томограмма. МПР, сосудистая фаза. Опухоль правой почки (стрелка). Накопление контрастного вещества опухоли отсутствует

Течение послеоперационного периода без особенностей. При контрольной МСКТ через 2 мес. после РЧА в верхнем сегменте правой почки сохраняется образование кистозной структуры и мягкотканым компонентом, не накапливающее контрастный препарат (рис. 24, 25).

Наблюдение за пациентом продолжается.

Таким образом, применение РЧА как монометода в лечении маленьких опухолей почки у пациентов, для которых невозможно выполнение открытой либо лапароскопической операции, показало ее эффективность и перспективность. Однако, в тех наблюдения, где существует высокий риск геморрагических осложнений, по нашему мнению, целесообразна предварительная ССЭ сосудов питающих опухоль с последующей РЧА.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. [Malignancies in Russia in 2008 (morbidity and mortality) / Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M. FSU «MSROI named after P.A. Herzen Rosmedtechnology». 2010.]
2. Павлов А.Ю., Клименко А.А., Момджан Б.К., Иванов С.А. Радиочастотная интерстициальная термоабляция (РЧА) рака почки // Экспериментальная и клиническая урология. 2011; 2–3: 112–113. [Pavlov A.Yu., Klimenko A.A., Momdzhan B.K., Ivanov S.A. Radiofrequency interstitial thermoablation (RFA) of renal cancer // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2011; 2–3: 112–113.]
3. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.

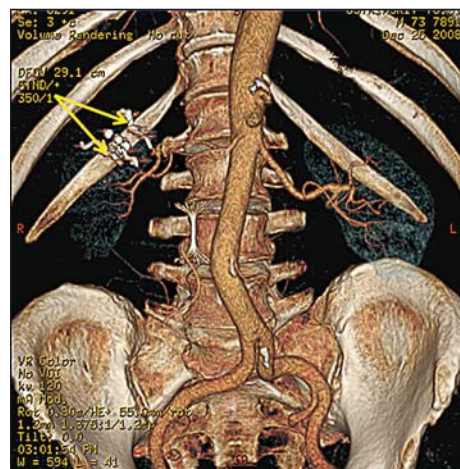


Рис. 25. МСК-томограмма. 3D реконструкция, сосудистая фаза. Стрелками указаны множественные металлические спирали Gianturco в проекции верхнесегаментарных почечных артерий

4. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Freumeni J.F.Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States // JAMA 1999; 281: 1628–31.
5. Nguyen M.M., Ili S., Ellison L.M. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program // J. Urol. 2006; 176: 2397–400; discussion 2400.
6. Kummerlin I.P., ten Kate F.J., Wijkstra H., de la Rosette J.J., Laguna M.P. Changes in the stage and surgical management of renal tumours during 1995–2005: an analysis of the Dutch national histopathology registry // BJU Int. 2008 Sep; 102(8): 946–51. Epub 2008 Jun 28.
7. Ankem M.K., Nakada S.Y. Needle-nephron-sparing surgery // BJU Int. 2005; 95 (Suppl 2): 46–51.
8. Havranek E., Anderson C. Future prospects for nephron conservation in renal cell carcinoma. In: Kirby R.S., O'Leary M.P., editors. Hot topics in urology. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2004; pp. 227–38.
9. Marberger M., Mauerman J. Energy ablation nephron-sparing treatment of renal tumors // AUA Update Series 2004; 23: 178–83.
10. Reddan D.N., Raj G.V., Polascik T.J. Management of small renal tumors: an overview // Am. J. Med. 2001; 110: 558–62.
11. Weld K.J., Landman L. Comparison of cryoablation, radiofrequency ablation and high-intensity focused ultrasound for treating small renal tumors // BJU Int. 2005; 96: 1224–9.
12. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications techniques and outcomes // J. Urol. 1996; 158: 6–18.
13. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Рампрабанант С. Радиочастотная абляция в онкологии // Практическая онкология. 2007; 8 (4): 219–227. [Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Ramprabhanant S. Radiofrequency ablation in oncology // Prakticheskaya onkologiya. 2007; 8 (4): 219–227.]
14. Vogl T.J., Helmberger T.K., Mack M.G., Reiser M.F. (Eds.) Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology. ISBN 978-3-540-22518-8 Springer. Berlin, Heidelberg, New York, 2008).

15. Hal W.H., McGahan J.P., Link D.P., deVere White R.W. Combined Embolization and Percutaneous Radiofrequency Ablation of a Solid Renal Tumor // *AJR* 2000; 174: 1592-1594.
16. Yamakado K., Nakatsuka A., Kobayashi S., Akeboshi M., Takaki H., Kariya Z., Kinbara H., Arima K., Yanagawa M., Hori Y., Kato H., Sugimura Y., Takeda K. // Radiofrequency ablation combined with renal arterial embolization for the treatment of unresectable renal cell carcinoma larger than 3.5 cm: initial experience // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 May-Jun; 29(3): 389-94.
17. Klingler H.C., Marberger M., Mauermann J. et al. 'Skip-ping' is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours // *BJU Int*. 2007; 99: 998-1001.
18. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Mueller P.R. Thermal ablation therapy for focal malignancy: A unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance // *Am. J. Roentgenol*. 2000; 174: 323-31.
19. Lee M. Ellis, Steven A. Curley, Kenneth K. Tanabe. Radiofrequency Ablation for Cancer. Current Indications, Techniques, and Outcomes. 2004 Springer-Verlag. New York, Inc.
20. Salagierski M., Salagierski M. Radiofrequency ablation partial nephrectomy: a new method of nephron-sparing surgery in selected patients // *Int. J. Urol*. 2006 Nov; 13(11): 1456-9.
21. Veltri A., Garetto I., Pagano E., Tosetti I., Sacchetto P., Fava C. Percutaneous RF thermal ablation of renal tumors: is US guidance really less favorable than other imaging guidance techniques? // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 Jan; 32(1): 76-85. Epub 2008 Aug 15.
22. Schirmang T.C., Mayo-Smith W.W., Dupuy D.E., Beland M.D., Grand D.J. Kidney neoplasms: renal halo sign after percutaneous radiofrequency ablation-incidence and clinical importance in 101 consecutive patients // *Radiology*. 2009 Oct; 253(1): 263-9. Epub 2009 Jul 31.
23. Varkarakis I.M., Allaf M.E., Inagaki T., Bhayani S.B., Chan D.Y., Su L.M., Jarrett T.W., Kavoussi L.R., Solomon S.B. Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup // *J. Urol*. 2005 Aug; 174(2): 456-60; discussion 460.
24. Gervais D.A., McGovern F.J., Arellano R.S., McDougal W.S., Mueller P.R. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part I, indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors // *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jul; 185(1): 64-71.
25. Zagoria R.J., Traver M.A., Werle D.M., Perini M., Hayasaka S., Clark P.E., Oncologic Efficacy of CT-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinomas // *Interventional Radiology. AJR*: 189, August 2007.
26. Stern J.M., Gupta A., Raman J.D., Cost N., Lucas S., Lotan Y., Raj G.V., Cadeddu J.A. Radiofrequency ablation of small renal cortical tumours in healthy adults: renal function preservation and intermediate oncological outcome // *BJU Int*. 2009, 104, 786-789.
27. Carey R.I., Leveillee R.J. First prize: direct real-time temperature monitoring for laparoscopic and CT-guided radiofrequency ablation of renal tumors between 3 and 5 cm // *J. Endourol*. 2007 Aug; 21(8): 807-13.
28. Messerli F.H., Grossman E. Management of small renal tumors: an overview // *Am J Med* 2001; 110: 558-562.
29. Joniau S., Taily T., Goeman L., Blyweert W., Gontero P., Joyce A. Kidney radiofrequency ablation for small renal tumors: oncologic efficacy // *J Endourol*. 2010 May; 24(5): 721-8.
30. Hegarty N.J., Gill I.S., Desai M.M., Remer E.M., O'Malley C.M., Kaouk J.H. Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation // *Urology*. 2006 Jul; 68(1 Suppl): 7-13.
31. Breen D.J., Rutherford E.E., Stedman B., Roy-Choudhury S.H., Cast J.E., Hayes M.C., Smart C.J. Management of renal tumors by image-guided radiofrequency ablation: experience in 105 tumors // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 Sep-Oct; 30(5): 936-42. Epub 2007 Jun 18.
32. Farrell M.A., Di Marco D.C. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors // *AJR Amer. J. Roentgenol*. 2003. Vol. 180. P. 1509.
33. Gervais D.A., Arellano R.S., McGovern F.J. et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2. Lessons learned with ablation of 100 tumors // *AJR Amer. J. Roentgenol*. 2005. Vol. 185. P. 72-80.
34. Mahnken A.H., Gunther R.W., Tacke J. Radiofrequency ablation of renal Tumors // *Europ. Radiol*. 2004. Vol. 14(8). P. 1449-1455.
35. Mahnken A.H., Rohde D., Brkovic D. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: preliminary results // *Acta Radiol*. 2005. Vol. 46(2). P. 208-214.
36. Mayo-Smith W.W., Dupuy D.E., Parikh P.M. et al. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients // *AJR Amer. J. Roentgenol*. 2003. Vol. 180 (6). P. 1503-1508.
37. Pavlovich C.P., Walther M.M., Choyke P.L. et al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results // *J. Urol*. 2002. Vol. 167. P. 10-15.
38. Mondshine R.T., Owens S., Mondschein J.I., Cizman B., Stavropoulos S.W., Clark T.W. Combination embolization and radiofrequency ablation therapy for renal cell carcinoma in the setting of coexisting arterial disease // *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2008 Apr; 19(4): 616-20.
39. Gebauer B., Werk M., Lopez-Hänninen E., Felix R., Althaus P. Radiofrequency ablation in combination with embolization in metachronous recurrent renal cancer in solitary kidney after contralateral tumor nephrectomy // *Cardiovasc Interv. Radiol*. 2007 Jul-Aug; 30(4): 644-9.
40. Arima K., Yamakado K., Kinbara H., Nakatsuka A., Takeda K., Sugimura Y. Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up // *Int. J. Urol*. 2007 Jul; 14(7): 585-90; discussion 590.
41. Nakasone Y., Kawanaka K., Ikeda O., Tamura Y., Yamashita Y. Sequential combination treatment (arterial embolization and percutaneous radiofrequency ablation) of inoperable renal cell carcinoma: single-center pilot study // *Acta Radiol*. 2012 May 1; 53(4): 410-4. Epub 2012 Mar 5.

Н.О. Миланов,*д.м.н., академик РАМН, профессор, директор НОКЦ
пластической хирургии, заведующий кафедрой пласти-
ческой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Р.Т. Адамян,***д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***О.И. Старцева,***д.м.н., заведующая НИО пластической хирургии,
заместитель директора по научной работе,
заместитель заведующего кафедрой пластической
хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***А.Л. Истратов,***к.м.н., доцент кафедры пластической хирургии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***N.O. Milanov,***MD, academician of RAMS, prof., director of Plastic
Surgery scientific-educational clinic centre, head of the
chair of plastic surgery of the I.M. Sechenov First MSMU***R.T. Adamyan,***MD, prof. of the chair of plastic surgery
of the I.M. Sechenov First MSMU***O.I. Startseva,***MD, head of the Research Department of plastic surgery,
deputy director for science, deputy head of the chair
of plastic surgery of the I.M. Sechenov First MSMU***A.L. Istranov,***PhD, associate prof. of the chair of plastic surgery
of the I.M. Sechenov First MSMU*

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

CURRENT TRENDS IN PLASTIC RECONSTRUCTIVE SURGERY OF UROGENITAL AREA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Николай Олегович Миланов, директор НОКЦ
пластической хирургии, заведующий кафедрой
пластической хирургии
Адрес: 119992, г. Москва, Б. Пироговская ул., д. 2, стр. 4
Телефон: 8 (499) 248–77–84
E-mail: plasticsurgeon@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 19.03.2014
Статья принята к печати: 22.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Nikolai Olegovich Milanov, director of Plastic Surgery
scientific-educational clinic centre, head of the chair
of plastic surgery
Address: 4–2 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248–77–84
E-mail: plasticsurgeon@yandex.ru
The article received: 19.03.2014
The article approved for publication: 22.04.2014

Аннотация. В статье дан анализ современных подходов к изучению пластической реконструктивной хирургии урогенитальной области.

Annotation. The paper analyzes the current approaches to the study of plastic reconstructive surgery of the urogenital area.

Ключевые слова. Урология, пластическая хирургия, реконструктивной хирургии урогенитальной области.

Keywords. Urology, plastic surgery, reconstructive surgery of the urogenital area.

Задачей реконструктивной хирургии урогенитальной области является полное функциональное и эстетическое восстановление органов урогенитальной области, как у мужчин, так и у женщин [1]. Началом пластической реконструктивной хирургии урогенитальной области можно считать 1936 год, когда Н.А. Богораз предложил пятиэтапный способ восстановления полового члена [2]. В развитии хирургии урогенитальной области можно выделить два этапа: до появления микрохирургической аутоотрансплантации тканей и после. До появле-

ния микрохирургии для лечения патологии урогенитальной области использовали, в основном, методы местной пластики, которые не всегда позволяли полностью решить задачи реконструкции. Развитие микрохирургии привнесло новые возможности в пластическую хирургию урогенитальной области, в частности полную реконструкцию или создание мужских половых органов, устранение протяженных дефектов уретры [1, 3]. Микрохирургическая аутоотрансплантация свободных реваскуляризируемых тканей осуществляет привнесение

жизнеспособной дополнительной ткани в область реконструкции с учетом требований этой области, как к виду ткани, так и к ее составу, объему, форме и размерам [4]. Некоторые используемые для аутотрансплантации ткани и их комплексы кроме реваскуляризации содержат в себе возможность и реиннервации, что имеет огромное значение для достижения максимально возможных функциональных результатов [5, 6].

Накопленный нами общий опыт более двух тысяч микрохирургических аутотрансплантаций свободных реваскуляризуемых и реиннервируемых тканей и их комплексов при различных заболеваниях, последствиях травм, врожденной патологии, ятрогении и других патологических состояниях пока-зал их широкие пластические возможности и подтвердил высокую надежность. Что касается хирургического лечения патологии урогенитальной области, то использование микрохирургической аутотрансплантации свободных реваскуляризуемых и реиннервируемых тканей позволяет по-новому подойти к решению таких проблем, как травматические или ятрогенные повреждения и ампутации полового члена, воспалительные или посттравматические стриктуры уретры, врожденное недоразвитие наружных половых органов, нарушение половой идентификации и т. д.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На сегодняшний день наш опыт хирургического лечения патологии урогенитальной области составляет 298 пациентов, которым было пересажено 408 свободных реваскуляризованных микрохирургических аутотрансплантатов. Среди этих пациентов с врожденной патологией урогенитальной области было 152 человека, которым было пересажено 220 реваскуляризованных микрохирургических аутотрансплантатов и 146 человек с приобретенными заболеваниями урогенитальной области, которым было пересажено 188 свободных реваскуляризуемых микрохирургических аутотрансплантатов за период с 1991 по 2013 гг.

Что касается распределения пациентов по возрасту, то наиболее представительной оказалась возрастная группа от 21 до 30 лет. Подавляющее большинство пациентов принадлежит к наиболее активной части населения в возрасте до 45 лет, что делает проблему хирургического лечения врожденных и приобретенных заболеваний урогенитальной области и их последствий не только медицинской, но и социальной.

Группу с врожденной патологией урогенитальной области составили пациенты с врожденными аномалиями развития урогенитальной области, включая гипоспадию и эписпадию, лимфангиоматозом мошонки и полового члена. Всем больным

выполнена уретропластика и пластика гениталий с использованием метода микрохирургической аутотрансплантации свободных реваскуляризованных комплексов тканей.

Группу с приобретенной патологией урогенитальной области составили пациенты с травматическими повреждениями полового члена, олеогранулемами полового члена, травматической утратой полового члена, ампутацией полового члена в результате заболевания, стриктурами и облитерациями уретры. Подавляющее большинство составили пациенты с утратой полового члена и с изолированными стриктурами и облитерацией уретры (таблица).

Таблица.

Распределение больных с патологией урогенитальной области по этиологии

Этиология	Всего
Врожденные заболевания	
1. Эписпадия	16
2. Гипоспадия	18
3. Гермафродитизм	59
4. Синдром малого полового члена	30
5. Лимфангиоматоз мошонки и полового члена	8
Приобретенные заболевания	
1. Травматическая и ятрогенная ампутация полового члена	85
2. Травма полового члена без ампутации	22
3. Лучевое поражение гениталий	6
4. Стриктуры и облитерации уретры	44
5. Олеогранулемы полового члена и мошонки	12
Всего:	297

Для реконструкции полового члена методом выбора мы считаем использование торакодорсального микрохирургического аутотрансплантата — комплекс кожно-мышечных тканей спины на основе торако-дорсального сосудистого пучка. Его мы использовали в 153 наблюдениях. Для реконструкции стволовой части уретры мы применяем лучевой микрохирургический аутотрансплантат, пластичные свойства которого позволяют формировать из него тубуляризованную структуру (245 наблюдений). Оба аутотрансплантата можно использовать и для закрытия различных дефектов мягких тканей урогенитальной области. Для реконструкции в урогенитальной области мы использовали также другие реваскуляризуемые мышечные аутотрансплантаты (широчайшая мышца спины — 16 наблюдений,

зубчатая мышца — 6 наблюдений, прямая мышца живота — 8 наблюдений), ротированные паховые лоскуты — 12 наблюдений.

В нашем отделении разработан целый ряд уникальных и оригинальных методик, которые позволяют в полной мере произвести функциональную и эстетическую реабилитацию пациентов с врожденной и приобретенной патологией урогенитальной области. В частности, для решения проблемы истинной микрофаллии, связанной с врожденной патологией урогенитальной области нами была разработана, предложена методика заместительной интеграционной фаллоуретропластики [7]. По данной методике была подана заявка на изобретение и получено положительное решение. Данная методика нами была также адаптирована для пациентов с приобретенной патологией урогенитальной области, в частности, при частичных ампутациях и некрозах полового члена.

МЕТОДИКА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИОННОЙ ФАЛЛОУРЕТРОПЛАСТИКИ

Оперативное вмешательство выполняем под эндотрахеальным наркозом. Забор торакодорсального кожно-мышечного аутоотрансплантата осуществляем по стандартной методике. Забранный аутоотрансплантат сворачиваем в трубку, из которой формируем тело и головку неофаллоса. Образовавшуюся на спине после забора аутоотрансплантата рану при максимальном размере забираемого аутоотрансплантата 18х22 см ушиваем первично, с использованием метода скользящей ротационной местной кожной пластики с ротацией нижне-бокового кожно-фасциального лоскута, который выкраиваем на кожном основании шириной чуть больше половины ширины донорского дефекта. Выделенный лоскут ротируем в область донорского дефекта и фиксируем по краям раны. При достаточной эластичности кожи пациента и сравнительно небольшом размере взятого лоскута (11х14 см) образовавшуюся на спине рану возможно ушить линейно (рис. 1).



Рис. 1. Этап операции Заместительной интеграционной микрохирургической фаллопластики ТДЛ. Неофаллос, сформированный из торако-дорсального аутоотрансплантата

После отсечения головки полового члена прецизионно выделяем кавернозные тела с сохранением дорсального сосудисто-нервного пучка, которые подготавливаем для интеграции в неофаллос (рис. 2, 3). Также следует прецизионно выделить дистальный конец уретры, который будет временно размещен у основания неофаллоса до проведения последующей уретропластики. В области лобка формируем ложе для размещения неофаллоса с обнажением нижних ветвей лобковых костей. Далее слева или справа (в зависимости от состояний сосудов, мы предпочитаем слева), начиная от уровня паховой складки осуществляем доступ к донорскому сосудистому пучку (глубокий нижний эпигастральный сосудистый пучок) через вертикальный разрез кожи от паховой складки вверх по медиальной границе левой или правой прямой мышцы живота. После рассечения апоневроза и отведения прямой мышцы живота латерально обнажаем нижний эпигастральный сосудистый пучок, состоящий из нижних эпигастральных артерии и вены, который выделяем на максимально возможном расстоянии до того момента, пока сосуды сохраняют стволовое строение. Для осуществления моторной реиннер-

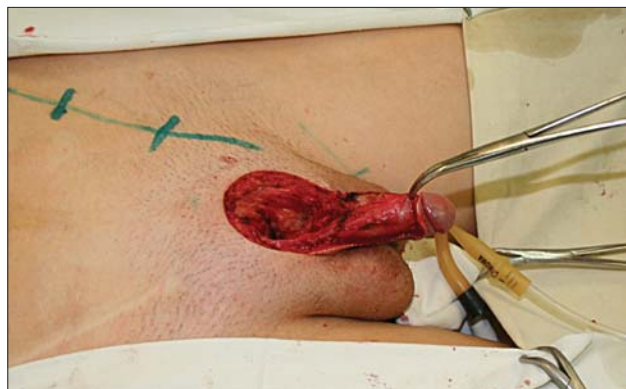


Рис. 2. Этап операции Заместительной интеграционной микрохирургической фаллопластики ТДЛ. Выделенные кавернозные тела собственного полового члена пациента

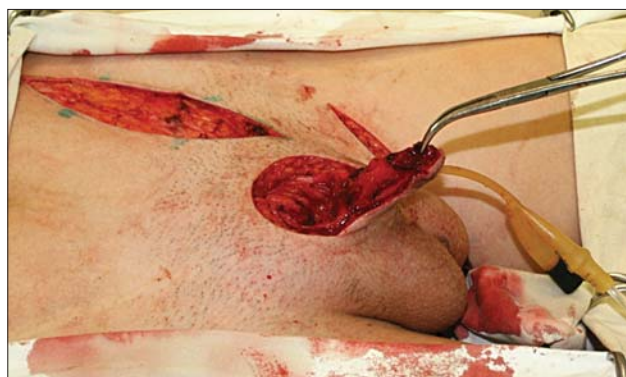


Рис. 3. Этап операции Заместительной интеграционной микрохирургической фаллопластики ТДЛ. Вид полового члена после отсечения головки, половой член подготовлен к интеграции в неофаллос

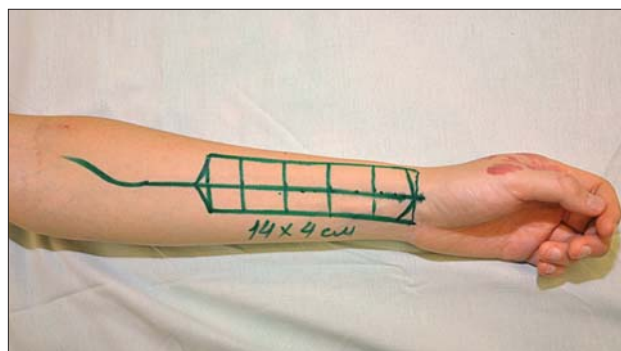
вации неофаллоса (широчайшей мышцы в составе торакодорсального ауто трансплантата) используем двигательную ветвь запирающего нерва, иннервирующего нежную мышцу бедра, которую выделяем через разрез по внутренней поверхности бедра в проекции переднего края нежной мышцы и ротируем вверх к ране на передней брюшной стенке.

Фиксацию неофаллоса выполняем путем наложения швов через мышечную часть ауто трансплантата и надкостницу лобковых костей. На этом этапе осуществляем интеграцию кавернозных тел собственного полового члена пациента в тело неофаллоса. Кавернозные тела располагаем по латеральным сторонам неофаллоса вдоль срединной оси и частично фиксируем к мышечной части ауто трансплантата. Наружное отверстие уретры фиксируем кожными швами у основания неофаллоса по нижней его полуокружности. Сосудисто-нервный пучок через сформированный тоннель проводим к донорским сосудам и нерву (рис. 4). С использованием операционного микроскопа накладываем швы на нерв и сосуды. При этом нейрорафию осуществляем отдельными узловыми эпинеуральными швами, микрососудистые анастомозы формируем преимущественно с использованием обвивного шва.



**Рис. 4. Этап операции Заместительной интеграционной микрохирургической фаллопластики ТДЛ.
Вид пациента в конце операции**

Заместительную уретропластику мы выполняем не ранее чем через 6 мес. после операции заместительной интеграционной фаллопластики. Это время необходимо для адаптации пересаженных тканей неофаллоса, формированию устойчивого рубца и кровоснабжения. Заместительную уретропластику мы также проводим под эндотрахеальным наркозом. Забор свободного реваскуляризированного лучевого кожно-фасциального ауто трансплантата осуществляем по стандартной методике, однако предварительную разметку согласуем с размерами неофаллоса, областью вывода собственной уретры пациента, другими особенностями анатомии и геометрии промежности (рис. 5).



**Рис. 5. Этап операции Заместительная уретропластика.
Предоперационная разметка лучевого ауто трансплантата**



**Рис. 6. Этап операции Заместительная уретропластика.
Формирование трубки неоуретры из лучевого ауто трансплантата на катетере Фоллей**

На катетере Фоллей из забранного ауто трансплантата формируем уретральную трубку, которую размещаем в предварительно подготовленный тоннель в теле неофаллоса, причем размер тоннеля должен превышать размеры неоуретры для свободного ее размещения с целью исключения компрессии в послеоперационном периоде сосудистой ножки нарастающим отеком (рис. 5). Формирование уретрального анастомоза следует проводить прецизионно, исключая выворачивания эпидермальной поверхности лучевого ауто трансплантата наружу для профилактики образования свищей (рис. 4). Донорскими сосудами также как и при заместительной фаллопластике являются сосуды глубокого эпигастрального сосудистого пучка. Естественно, мы используем противоположный пучок, ориентируя сосуды лучевого ауто трансплантата к правой подвздошно-паховой области во время позиционирования неоуретры. С использованием операционного микроскопа накладываем швы на сосуды. Микрососудистые анастомозы формируем преимущественно с использованием

обвивного шва. Считаем необходимым формирование двух венозных анастомозов для уменьшения риска возникновения декомпенсации кровообращения из-за нарушения венозного оттока. В дальнейшем контроль состояния кровообращения аутотрансплантата возможно и следует осуществлять по состоянию видимой кожной площадки дистальной части неоуретры (рис. 7).



Рис. 7. Этап операции Заместительная уретропластика. Окончательный вид в конце операции

Следует отметить, что возникший дефект в донорской области (предплечье) ушиваем или линейно, или с использованием свободного расщепленного перфорированного кожного ауто-трансплантата, забор которого осуществляем на том же предплечье с дальнейшим сокрытием области взятия в линейный шов. Одним из важных моментов операции считаем наложение пункционным методом цистостомы для уменьшения возможности подтекания мочи по уретре, что может препятствовать нормальному срастанию тканей в области уретрального анастомоза и приводить к формированию свищей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДИКИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИОННОЙ ФАЛЛОУРЕТРОПЛАСТИКИ

С использованием данной методики нами было прооперировано 5 пациентов в возрасте от 28 до 38 лет по поводу синдрома микрофаллии в рамках основного врожденного заболевания урогенитальной области. У трех пациентов был установлен диагноз гипоспадия (мошоночная или стволовая формы), у двоих пациентов — аденогенитальный синдром. У всех пяти пациентов размеры полового члена были менее 2,5 см. Трое пациентов с диагнозом гипоспадия были неоднократно оперированы в детстве по поводу врожденного заболевания с целью реконструкции уретры и полового члена.

Все пациенты предъявляли жалобы на размеры полового члена, а также на невозможность осуществления полового акта. Во всех пяти наблюдениях выполнили заместительную интеграционную фаллопластику и уретропластику, аутотрансплантаты полностью прижили, декомпенсаций кровообращения не наблюдали. Следует отметить в двух наблюдениях формирование в послеоперационном периоде гематом в области промежности, которые самостоятельно опорожнились без развития в дальнейшем инфекционно-гнойного процесса и без формирования свищей. Также в двух наблюдениях имели не полное приживление кожных ауто-трансплантатов на предплечье, что потребовало проведения перевязок с ранозаживляющими препаратами.

Клиническое наблюдение.

Пациент А. 28 лет, поступил в отделение пластической и челюстно-лицевой хирургии РНЦХ им акад. Б.В.Петровского РАМН с диагнозом: Гипоспадия, микропения (рис. 8 А, Б.) В анамнезе: В 1989 году люмботомия, выпрямление ствола полового члена, в 1999 году двусторонняя мастэктомия по поводу гинекомастии, прошел курс андрогенной терапии. Пациент предъявлял жалобы на неудовлетворительные размеры полового члена и невозможность осуществления полового акта, а также на подтекание мочи из свища в промежностной части реконструированной уретры.

Первым этапом пациенту была выполнена операция: заместительная интеграционная фаллопластика свободным реваскуляризированным и реиннервированным микрохирургическим торако-дорсальным ауто-трансплантатом по ранее описанной нами методике (рис. 1-4).

Через 11 месяцев пациент повторно был госпитализирован в отделение (рис. 9 А, Б). При этом пациент стал предъявлять жалобы на затруднение мочеиспускания, ослабление струи. При осмотре была выявлена стриктура дистального отдела уретры протяженностью около 2 см, перед которой располагался точечный свищ, через который происходило подтекание мочи во время мочеиспускания. Нами была выполнена операция: заместительная уретропластика свободным реваскуляризированным микрохирургическим лучевым ауто-трансплантатом с устранением стриктуры уретры и удалением свища (рис. 5-7). В послеоперационном периоде имело место образование гематомы в области промежности, которая самостоятельно эвакуировалась без каких-либо последствий. Цистостома была удалена на 18 сут после операции. Самостоятельное мочеиспускание без затруднений. При проведении микционной мультиспиральной цистоуретрографии через 3 недели после операции неоуретра и область уретрального анастомоза без сужений.



Рис. 8. Пациент А. 28 лет. Диагноз: Гипоспадия. Микропенис.
 А — Вид до операции, в фас. Б — Вид до операции, в профиль

Рис. 9. Пациент А. 28 лет. Диагноз: Гипоспадия. Микропенис.



Вид через 11 месяцев после операции — заместительная интеграционная фаллопластика свободным ревааскуляризованным и реиннервированным микрохирургическим торако-дорсальным аутоотрансплантатом.
 А — Вид в фас, Б — Вид в профиль

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реконструктивной хирургии и урологии, несмотря на многообразие предлагаемых методик, существуют проблемы, которые до сих пор не находят своего оптимального решения. К этим проблемам относятся обширные дефекты и деформации урогенитальной области и, в основном, необходимость восстановления полового члена и уретры у мужчин при полной их утрате или субтотальном поражении вследствие травмы или заболевания. Эффективное решение относится к направлениям хирургии, где напрямую пересекаются интересы урологии, возможности современной пластической и реконструктивной хирургии и микрохирургии.

Основное преимущество при использовании высоких технологий (метода микрохирургической пересадки свободных ревааскуляризуемых аутоотрансплантатов) для лечения различной патологии урогенитальной области заключается в привнесении дополнительной, хорошо кровоснабжаемой и, при необходимости, реиннервированной ткани в реципиентную область, что позволяет рассчитывать не только на анатомическое, но и на функциональное восстановление реконструируемого органа или его части.

Приведенная в качестве примера разработанная нами оригинальная методика заместительной интеграционной фаллоуретропластики демонстрирует все преимущества микрохирургической аутоотрансплантации в лечении патологии урогенитальной области. Данные способы позволяют свободно манипулировать размерами формируемого полового члена. Следует также отметить, что при отсутствии или недостаточности реиннервации торакодорсального аутоотрансплантата как запасной вариант остается возможность выполнения эндопротезирования неофаллоса. Интеграция в создаваемый неофаллос собственных кавернозных тел пациента, а также сохранение дорсального сосудисто-нервного пучка полового члена, позволяет сохранить элементы чувствительности и естественной эрекции, что также важно для проведения полового акта. Еще одним неоспоримым преимуществом данной методики является ее одноэтапность, в то время как общеизвестные методики подразумевают под собой три и более оперативных вмешательства при благоприятном течении послеоперационных периодов, а это подтверждает экономическую эффективность технологии. Микрохирургическая аутоотрансплантация тканей в урологии открыла возможности решать самые сложные реконструктивные задачи с получением лучшего результата, чем при применении традиционных методик, но главная заслуга ее в том, что она позволила решать задачи, которые до этого не имели своего решения вообще, а пациенты считались неизлечимыми.

Список литературы

1. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Карибеков Т.С. Ауто-трансплантация ревааскуляризованных тканей в пластической хирургии урогенитальной области. *М.* 2007.
[Milanov N.O., Adamyan R.T., Karibekov T.S. Autotransplantation of revascularized tissue in plastic surgery of urogenital area. *М.* 2007.]
2. Bogoras N. Uber die volle plastische wiederherstellung eineszum Koitus fahigen penis (penioplastica totalis) // *Zentralbl. Chir.* 1936; 63: 1271–1276.
3. Song R., Gao Y., Song Y., Yu Y., Song Y. The forearm flap // *Clin. Plast. Surg.* 1982 Jan; 9(1): 21–26.
4. Адамян Р.Т., Истранов А.Л., Васильева Е.Е., Кучба Н.Д. Устранение проблемных ситуаций в пластической хирургии урогенитальной области после фаллопластики ТДЛ при помощи паховых ротированных лоскутов // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012, № 4, с. 44–47.
[Adamyan R.T., Istranov A.L., Vasilieva E.E., Kuchba N.D. Elimination of problematic situations in plastic surgery of the urogenital area after phalloplasty using TDL inguinal rotate flaps // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya irologiya.* 2012, № 4, p. 44–47.]
5. Milanov N.O., Adamian R.T. Transsexualism etiologie, patogeneza simetode actuale de tratament chirurgical // *Romanian Journal of Reconstructive Microsurgery.* Vol. 2, № 1, June 1997. P. 3–15.
6. Vesely J., Hyza P., Ranno R., Cigna E., Monni N., Stupka I., Justan I., Dvorak Z., Novak P., Ranno S. New technique of total phalloplasty with reinnervated latissimus dorsi myocutaneous free flap in female-to-male transsexuals // *Ann. Plast. Surg.* 2007, May; 58(5). P. 544–550.
7. Истранов А.Л., Старцева О.И., Гуляев И.В., Адамян Р.Т. Заместительная микрохирургическая фаллоуретропластика как способ лечения синдрома микрофаллии при различной врожденной патологии урогенитальной области // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии,* 2012, № 2, с. 70–76.
[Istranov A.L., Startseva O.I., Gulyaev I.V., Adamyan R.T. Substitution microsurgical fallouretroplastics as a treatment for the syndrome of microphally at various congenital abnormalities of the urogenital area // *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii,* 2012, № 2, p. 70–76.]

А.И. Ищенко,

д.м.н., профессор, директор НИО женского здоровья, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Л.С. Александров,

д.м.н., заместитель директора НИО женского здоровья по научной и инновационной деятельности, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.В. Чушков,

к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.А. Бахвалова,

к.м.н., сотрудник клиники акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.А. Ищенко,

к.м.н., ведущий научный сотрудник НИО женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Л.М. Раппопорт,

д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Д.Г. Цариченко,

к.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.А. Безруков,

д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.I. Ischenko,

MD, prof., director of the Research Department of women's health, head of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU

L.S. Aleksandrov,

MD, deputy director of the Research Department of women's health for research and innovation, prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU

Yu.V. Chushkov,

PhD, associate prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU

A.A. Bakhvalova,

PhD, doctor of obstetrics and gynecology clinic of the I.M. Sechenov First MSU

A.A. Ischenko,

PhD, senior research fellow of the Research Department of women's health of the I.M. Sechenov First MSU

L.M. Rappoport,

MD, prof. of the chair of urology of the I.M. Sechenov First MSU

D.G. Tsarichenko,

PhD, associate prof. of the chair of urology of the I.M. Sechenov First MSU

E.A. Bezrukov,

MD, prof. of the chair of urology of the I.M. Sechenov First MSU

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ФОРМАХ ЭНДОМЕТРИОЗА

AFFECTED URINARY ORGANS AT THE INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Васильевич Чушков, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1

Телефон: 8 (495) 622–96–53

E-mail: chushkov@mmascience.ru

Статья поступила в редакцию: 15.04.2014

Статья принята к печати: 12.05.2014

CONTACT INFORMATION:

Yury Vasilievich Chushkov, associate prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1

Address: 2–1 Elanskogo str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (495) 622–96–53

E-mail: chushkov@mmascience.ru

The article received: 15.04.2014

The article approved for publication: 12.05.2014

Аннотация. Данная статья посвящена проблемам диагностики и лечения органов мочевой системы при инфильтративных формах эндометриоза.

Annotation. This article covers the problem of diagnosis and treatment of urinary organs at the infiltrative endometriosis.

Ключевые слова. Урология, эндометриоз, диагностика и лечение.

Keywords. Urology, endometriosis, diagnosis and treatment.

Эндометриоз мочевыводящих путей в прошлом считали казуистикой и в литературе встречались лишь единичные сообщения об этой патологии. Однако на современном уровне развития медицины с появлением новых методов инструментальной диагностики можно с уверенностью сказать, что это объясняется не редкостью заболевания, а недостаточным знакомством с этой патологией гинекологов и урологов. При распространенных формах генитального эндометриоза вовлечение в инфильтративный процесс мочевой системы выявляется не менее чем у 20–50% пациенток, хотя, в целом, частота поражения эндометриозом мочевыводящих путей, по данным литературы, невелика и составляет всего 1–2 % от всех пациенток с эндометриозом. При этом T.I. Ball и Platt (1962) среди 720 больных эндометриозом урологические осложнения установили у 162 (22,4%).

Болеют эндометриозом мочеполовых органов в основном женщины репродуктивного возраста. Мочевые органы поражаются эндометриозом, как правило, вторично. Большинство клиницистов считают, что во время менструации или оперативных вмешательств на матке и ее придатках ткань эндометрия по венозной или лимфатической системе попадает в мочевые органы. Чаще всего эндометриоз мочевых органов возникает у пациенток, перенесших операции по поводу эндометриоидных кист яичника или кесарево сечение.

По данным литературы, эндометриозом наиболее часто поражается мочевой пузырь. Считают, что первый случай этого заболевания описал Judd (1921); B. Ottow (1929) собрал в литературе 16 случаев. J. Gottlieb (1957) у 12 из 100 больных с эндометриозом послеоперационных рубцов влагалища отметил поражение мочевого пузыря. В настоящее время публикации по этому вопросу исчисляются сотнями наблюдений. По нашим данным, эндометриоз мочевого пузыря был обнаружен у 7% пациенток с ретроцервикальным эндометриозом и у 17% пациенток с эндометриоидными кистами яичников (2004).

Частота поражения мочевого пузыря объясняется способностью эндометриоидной ткани к пенетрирующему росту. Вначале она прорастает половые органы, затем вовлекает паравезикальную клетчатку, а в дальнейшем мочевой пузырь. Чаще всего эндометриоз мочевого пузыря возникает в результате попадания на поверхность пузыря содержимого эндометриоидных кист яичников, ретроградного заброса менструальной крови, разрастания эндометриоза передней стенки матки из перешейка в мочевой пузырь (особенно, после надвлагалищной ампутации матки у пациенток с аденомиозом). Возможно гематогенное занесение элементов эндометрия в стенку мочевого пузыря. Мочевой пузырь поражается первично, тогда внутренние половые органы остаются интактными. В литературе имеются сообщения о пациентках с врожденным эндометриозом мочевого пузыря.

Клиническая картина заболевания зависит от механизма возникновения и длительности существования патологического процесса. Эндометриоз мочевого пузыря, возникший в результате имплантации элементов эндометрия на поверхности мочевого пузыря, длительное время остается бессимптомным. Диагноз ставится случайно во время операций по поводу заболеваний органов таза и нижнего отдела брюшной полости специалистами, знающими эту патологию. Распространение эндометриоза на заднюю стенку мочевого пузыря из перешейка или культи шейки матки сопровождается тяжелой дизурией. Самой частой жалобой при эндометриозе мочевого пузыря является чувство тяжести внизу живота и в глубине таза, усиливающееся накануне и во время менструации. В это время мочеиспускание становится болезненным и учащенным. Степень выраженности болей различна — от умеренных до очень сильных и мучительных. Исследования мочи и урологическое обследование, включая цистоскопию, на ранних стадиях заболевания могут не обнаружить причину жалоб пациенток. А так как зависимости жалоб от менструального цикла часто не придается долж-

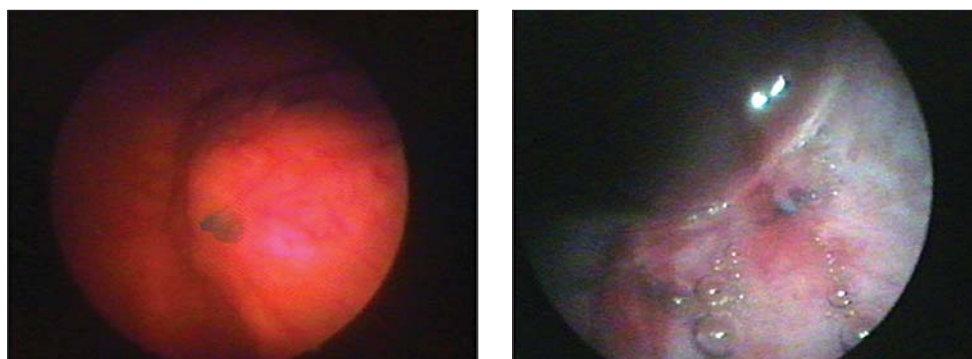


Рис. 1. Цистоскопическая картина эндометриоза мочевого пузыря (до операции и после резекции стенки мочевого пузыря)

ного значения, то пациенткам ставят диагноз цисталгии и назначают тепловые процедуры, которые зачастую только усиливают боль, и симптоматическую терапию, которая оказывается недостаточно эффективной. В дальнейшем к учащенному и болезненному мочеиспусканию во время месячных присоединяется гематурия, степень выраженности которой может быть весьма разнообразной. Встречается этот симптом, когда эндометриоидная ткань прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря.

Диагностика заболевания основана на циклическом характере указанных жалоб, наличии признаков эндометриоза тазовых органов и данных урологического обследования. В диагностике эндометриоза мочевого пузыря наибольшее значение имеет цистоскопия, которую следует выполнять под наркозом, поскольку проведение инструмента и наполнение жидкостью сопряжено с болями.

Эндометриоидная ткань в основном локализуется в области дна и задней стенки мочевого пузыря. Слизистая оболочка в зоне поражения отечна и гиперемирована, а эндометриоидная ткань представлена слегка возвышающимся опухолевидным образованием с темно-синими, геморрагическими и багрово-синюшными мелкими кистами диаметром до 5 мм. Величина и окраска очагов зависят от фазы менструального цикла. Иногда бывают заметны лишь единичные голубоватые небольшие кисты, гораздо реже наблюдаются полиповидные кровотокающие разрастания ткани, напоминающие папиллому. Иногда можно наблюдать выделение крови из эндометриоидных включений в период месячных. После менструации кистозные и полиповидные образования бледнеют, исчезает отечность слизистой мочевого пузыря.

У молодых женщин показано оперативное лечение, которое дает наилучшие результаты. Оперативное лечение рекомендуется проводить накануне менструации, что позволяет точнее установить зону поражения. В случаях, когда одновременно в процесс вовлечены мочеточники, приходится осуществлять и реконструктивные операции на верхних мочевых путях. После операции продолжают гормональную терапию.

Эндометриоз мочеточников заслуживает самого серьезного внимания, т. к. данная локализация эндометриоидной ткани может приводить к стенозированию мочеточника, развитию уретерогидронефроза и к потере почки. Первичное поражение мочеточника встречается редко. Подобные наблюдения опубликованы А. Randall (1941), V. O'Connor, J. Greenhill (1945), E. Navratil (1946), J. Chinn и соавт. (1957), K. Bandhauer, H. Marberger (1959). Так же как и мочевой пузырь, мочеточники поражаются эндометриозом почти всегда вторично, чаще всего при ретроцервикальном эндометриозе и эндометриозе яичников. Большинство авторов подчеркивают

редкость поражения мочеточников эндометриозом. Kotliff и Grashav (1955) встретили в литературе всего 16 случаев. K. Bandhauer и Marberger (1959) сообщают о 10 больных, B.G. Abeshouse (1960) установил изменения в мочеточниках у 15 из 151 больной, страдавшей эндометриозом половых органов. По данным U. Engelmann и D. Frobneberg (1982), только у 51 больной гистологически подтвержден диагноз. В.П. Баскаков (1966) наблюдал 8 больных с эндометриозом мочеточника, причем в 6 случаях оказалась пораженной и почечная паренхима. Все эти примеры относятся к выраженной дилатации мочевыводящих путей, обусловленной эндометриозом. В дальнейшем развивается уретерогидронефроз или сморщивание почки. Гораздо хуже обстоит дело при обструкции обоих мочеточников, которое может привести острой почечной недостаточности и к летальному исходу.

Наши исследования показывают, что вовлечение в процесс мочеточников при ретроцервикальном эндометриозе и при эндометриоидных кистах яичников представляет собой типичное явление и обнаруживается по данным экскреторной урографии и мультиспиральной компьютерной томографии практически у каждой третьей больной.

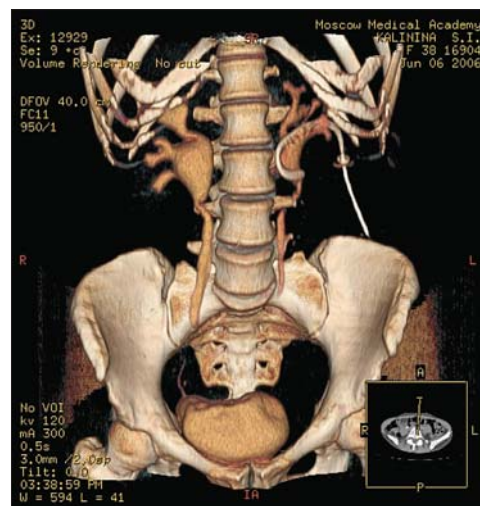


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография при билатеральном поражении мочеточников

С учетом особенностей эндометриоза (развитие вокруг его очагов периферической воспалительной реакции с выраженным фиброзом окружающей клетчатки и тканей) возникает стенозирование нижнего отдела мочеточника и по мере развития патологического процесса нарушается его сократительная активность; мочеточник расширяется и удлиняется, возникают коленообразные перегибы его в различных отделах, в том числе и в верхней трети.

Такие больные испытывают боль в поясничной области, что связано с дилатацией чашечно-лоханной системы.

ночной системы и мочеточников выше места обструкции. Упорная дизурия у этих больных встречается даже без поражения мочевого пузыря. Степень выраженности болей различна: от слабых ноющих до сильных приступообразных, сопровождающихся тошнотой, рвотой и повышением температуры. Кроме того, у ряда больных может наблюдаться циклическая пиурия, реже — гематурия. При локализации эндометриоза в области устьев мочеточников наблюдается учащенное мочеиспускание, сопровождающееся режками. Диагностике поражения мочеточников помогает обнаружение эндометриоза органов таза.

Экскреторная урография выявляет картину уретерогидронефроза на стороне, вовлеченной в патологический процесс. Ценные сведения дает цистоскопия, проводимая во время менструации. Во-первых, она исключает поражение мочевого пузыря, а во-вторых, по выделению крови из устья мочеточника выявляет сторону поражения. Мочеточниковые катетеры встречают препятствие в месте разрастания эндометриоидной ткани.

При помощи динамической нефросцинтиграфии можно обнаружить нарушение функции почек. После резекции пораженного отдела мочеточника в зависимости от протяженности дефекта выполняют прямой уретероцистоанастомоз. После устранения препятствия к оттоку мочи хирургическим путем (уретеролизис, резекция рубцово-измененной части мочеточника и/или уретероцисто-неостомия) и дренирования мочевых путей эктазия мочеточника и его перегибы исчезают. Нефрэктомия показана при гибели почечной паренхимы.

Наш опыт показывает, что углубленное обследование больных эндометриозом с учетом жалоб, анамнеза заболевания, анатомических изменений и дополнительных методов обследования (экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия, хромоцистоскопия, мультиспиральная компьютерная томография) позволяет распознать не только запущенные формы заболевания, когда встает вопрос об удалении почки, но и ранние стадии вовлечения в процесс мочеточников, их стенозирование и деформацию, когда можно предотвратить прогрессирование заболевания и потерю почки.

Необходимо сказать, что при начинающемся стенозировании и выраженной деформации мочеточников, с нашей точки зрения, следует срочно проводить хирургическое лечение. Гормональная терапия не только не уменьшает периуретеральный фиброз, а, наоборот, усиливает дальнейшее рубцевание и, соответственно, ухудшает прогноз.

В клинике акушерства и гинекологии Первого МГМУ им И.М. Сеченова за последнее десятилетие проведено лечение 120 пациенток с распространенными формами эндометриоза, у которых в клинике было диагностировано одновременное тяжелое по-

ражение мочевой системы, у 4 из них потребовавшее удаления почки.

Интересно, что клиническая картина заболевания варьировалась от практически бессимптомной формы до крайней степени выраженности в виде тяжелой почечной недостаточности.

Приводим вашему вниманию наиболее интересные клинические наблюдения.

Пациентка С., 48 лет, при поступлении жалоб не предъявляла.

В 2010 году по поводу эндометриоидной кисты левого яичника произведена лапароскопия, резекция левого яичника. Со слов больной, при операции отмечено визуальное изменение ректосигмоидного отдела кишки. Выполнена колоноскопия, при которой было выявлено выраженное сужения просвета ректосигмоидного отдела кишки.

По данным МРТ почек и органов малого таза диагностирован терминальный уретерогидронефроз слева, инфильтративный процесс слева от матки с признаками вовлечения левого мочеточника, передней стенки среднеампулярного отдела прямой кишки и шейки матки. Нельзя исключить вовлечение в процесс задне-левой стенки мочевого пузыря.

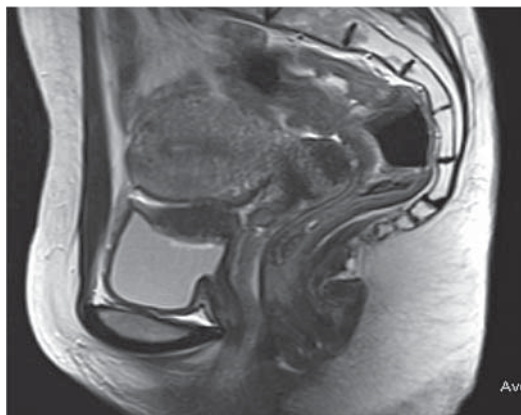


Рис. 3. МР-картина ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата

При дообследовании общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — в пределах нормы. Повышения уровня креатинина и мочевины не выявлено.

Клинический диагноз: Наружный генитальный эндометриоз IV стадии: ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат с прорастанием ректосигмоидного отдела кишки; эндометриоидный инфильтрат левого параметрия с прорастанием и стриктурой левого мочеточника. Терминальный уретерогидронефроз слева

Больной рекомендовано оперативное лечение в объеме пангистерэктомии. Учитывая терминальный уретерогидронефроз слева, больной показана нефрэктомия слева



Рис. 4. МРТ почек: Терминальный уретерогидронефроз слева

Произведена операция: Срединное чревосечение. Разделение обширных сращений в малом тазу и брюшной полости. Экстирпация матки с придатками и с верхней третью задней стенки влагалища. Иссечение эндометриоидного инфильтрата левого параметрия. Уретеролизис справа. Нефрэктомия слева. Резекция сигмовидной кишки с анастомозом конец в конец.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Клинико-лабораторные показатели в послеоперационном периоде в пределах нормы. Выписана на 15-е сутки после операции.

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное. Проводится регулярное плановое динамическое наблюдение.

Наиболее тяжелым клиническим наблюдением в нашей практике является история болезни пациентки, у которой в результате ретроцервикального эндометриоза возникла двусторонняя обструкция мочеточников, что повлекло за собой возникновение двустороннего уретерогидронефроза и тяжелой хронической почечной недостаточности, потребовавшей выполнения двусторонней нефрэктомии и пересадки почки. Следует сказать, что еще несколько десятилетий назад это привело бы к летальному исходу.

Пациентка Р., 40 лет, обратилась в клинику с жалобами на мажущие кровяные выделения из половых путей, периодические тянущие боли внизу живота с иррадиацией в прямую кишку, общую слабость, сухость во рту.

Менархе в 14 лет, были 3 беременности, из них 1 своевременные роды и 2 искусственных аборта. В 1996 году была диагностирована множественная миома матки, по поводу чего в 1999 году была произведена лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки без придатков, резекция правого яичника. Результат гистологического исследования: лейомиома, киста желтого тела правого

яичника. В послеоперационном периоде получала Депо-Провера 150 мг внутримышечно 1 раз в 3 месяца (сделано 4 инъекции). На фоне проводимой терапии начались ациклические кровяные выделения из половых путей. В июне 1999 года возникла приступообразная боль в левой поясничной области с повышением температуры тела. При обследовании в стационаре данных за урологическую патологию выявлено не было. В декабре 1999 года госпитализирована в гинекологический стационар с жалобами на ациклические кровяные выделения из половых путей. При обследовании диагностирован ретроцервикальный эндометриоз с поражением прямой кишки по данным ректосигмоскопии. От предложенного оперативного лечения пациентка отказалась. В течение года к гинекологу не обращалась. Сохранялись ациклические кровяные выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота. В 2000 году возникла левосторонняя почечная колика, по поводу которой больной была выполнена экскреторная урография. По данным исследования: левая почка не визуализируется, справа мочеточник и чашечно-лоханочная система почки умеренно расширены, ниже уровня малого таза мочеточник не визуализируется.

По данным УЗИ почек: правая почка типично расположена, форма и размеры — обычные. Паренхиматозный слой однородный, обычной эхогенности, нормальной толщины. Чашечно-лоханочная система незначительно расширена, лоханка до 9 мм, чашечки до 5 мм, мочеточник не расширен на всем протяжении. Левая почка типично расположена, форма и размеры — обычные. Паренхиматозный слой неоднородный, повышенной эхогенности, истончен в проекции коркового слоя до 15 мм. Чашечно-лоханочная система резко расширена, лоханка до 45 мм, чашечки до 35 мм, почти не определяются тканевые перегородки; мочеточник не визуализируется в верхней трети. Заключение: эхографические признаки хронического пиелонефрита слева, выраженной гидронефротической трансформации слева, незначительной пиелокаликэктазии справа.

Больной рекомендовано проведение экскреторной урографии в условиях стационара, катетеризация левого мочеточника, нефростомия слева. Однако, пациентка к урологу не обратилась, а была госпитализирована в гинекологический стационар, где вновь был подтвержден диагноз ретроцервикального эндометриоза и рекомендовано оперативное лечение. Углубленное обследование органов мочевой системы в стационаре проведено не было. В качестве предоперационной подготовки больной был назначен Золадекс 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней №3 и больная была выписана с рекомендациями повторной госпитализации для оперативного лечения после окончания курса гормональной терапии. На фоне терапии Золадексом прекратились ациклические кровяные выделения из половых путей, уменьшились боли. Учитывая субъективное улучшение состояния, больная от оперативного лечения отказалась. В течение года к врачу не обращалась. С 2002 года возобновились прежние симптомы, стала беспокоить общая слабость. В начале марта 2003 года обратилась в Клинику акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова. При осмотре в зеркалах: шейка матки не эрозирована, в заднем своде влагалища определяются эндометриoidные «глазки». При бимануальном влагалищном исследовании культи шейки матки не увеличена, позади шейки матки пальпируется плотный болезненный инфильтрат диаметром до 5*3 см. В проекции левых придатков пальпируется опухолевидное образование туго-эластической консистенции, неподвижное, чувствительное при пальпации. Правые придатки не увеличены, безболезненны.

По данным УЗИ органов малого таза: культи шейки матки обычных размеров и структуры, позади шейки матки определяется эндометриoidный инфильтрат 20*15 мм, прорастающий стенку кишки. Яичники вовлечены в спаечный процесс, в левом яичнике определяются 2 эндометриoidные кисты диаметром 10 и 30 мм.

При УЗИ почек: почки несколько увеличены в размерах, имеется выраженная дилатация чашечно-лоханочной системы. Паренхима почек истончена до 12 мм. Конкрементов нет. Заключение: двусторонний уретерогидронефроз.

По данным лабораторного обследования отмечалась выраженная анемия (гемоглобин — 76 г/л), повышение уровня мочевины до 30 ммоль/л (норма 2,5–8,3) и креатинина до 733 мкмоль/л (норма 50–110).

Выставлен диагноз: Наружный генитальный эндометриоз: ретроцервикальный эндометриоз с поражением прямой кишки и мочеточников, эндометриoidные кисты левого яичника. Двусторонний уретерогидронефроз. Хроническая почечная недостаточность. Хроническая железодефицитная анемия.

Больная консультирована урологом. В экстренном порядке выполнена пункционная нефростомия справа (на более сохранной почке). По нефростоме получено до 4 литров мочи. Начата инфузионная терапия.

Через 4 суток произведена цистоскопия, катетеризация мочеточников, ретроградная уретерография слева. При цистоскопии обнаружено, что слизистая мочевого пузыря не изменена, устья мочеточников расположены типично. В устье левого мочеточника введен и свободно проведен на 15 см мочеточниковый катетер. На 10 см отмечено выделение по катетеру прозрачной мочи частыми каплями. Катетер низведен до 10 см и по нему введено 7 мл 76% раствора урографина. По данным ретроградной уретерографии мочеточник резко расширен до 2 см ниже терминальной линии и на всем протяжении вверх имеет ширину до 1,5 см. Катетер удален. Произведена попытка провести мочеточниковый катетер-стент в левую почку, однако на 3 см встречено непреодолимое препятствие. Произведена попытка провести мочеточниковый катетер-стент в правую почку, однако на 3–4 см встречено непреодолимое препятствие. Под контролем УЗИ выполнена пункционная нефростомия слева.

Инфузионная терапия продолжена. Проведена антибактериальная терапия. По правой нефростоме до 4 литров мочи в сутки, по левой нефростоме — до 100–150 мл мочи в сутки.

Состояние больной несколько улучшилось. Отмечено снижение уровня креатинина до 545 мкмоль/л, уровень мочевины сохранился высоким — до 30 ммоль/л. На 8 сутки после левосторонней нефростомии по данным УЗИ обнаружено: левая почка уменьшена в размерах, толщина паренхимы до 7 мм; правая почка 10*5 см, с четкими ровными контурами, чашечно-лоханочная система не расширена.

По данным антеградной пиелоуретерографии слева: контуры чашечно-лоханочной системы ровные, без дефектов наполнения, левый мочеточник прослеживается на всем протяжении до юкставезикулярной зоны, где имеется стриктура (по-видимому, обусловленная инфильтративным процессом в малом тазу).

Консультация уролога и нефролога: у больной хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия), обусловленная двусторонним уретерогидронефрозом со сморщиванием левой почки вследствие сдавления мочеточников ретроцервикальным эндометриoidным инфильтратом. Оперативное лечение по поводу эндометриоза в данное время невозможно из-за почечной недостаточности, осложненной тяжелой анемией. Показана консервативная терапия хронической почечной недостаточности, проведение программного гемодиализа.

Пациентка направлена на консультацию в Московский городской нефрологический центр. В дальнейшем в течение 3 недель проводилась комплексная терапия, направленная на коррекцию почечной недостаточности и анемии, в результате чего состояние больной относительно стабилизировалось и стало возможным оперативное лечение.

В апреле 2003 года произведена операция: нижнесрединная лапаротомия, разделение сращений в малом

тазу, экстирпация культы шейки матки с резекцией задней стенки влагалища, двусторонняя аднексэктомия, мобилизация передней стенки прямой кишки, перевязка внутренних подвздошных артерий с обеих сторон, уретеролизис справа, уретероцистоанастомоз справа. Дренаживание верхних мочевых путей справа проводилось катетером-стендом.

В послеоперационном периоде пациентка наблюдалась отделении реанимации совместно с нефрологами. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление швов первичным натяжением. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия.

По данным лабораторного обследования: гемоглобин 103 г/л, лейкоциты — 7,6, лейкоцитарная формула — в пределах нормы, СОЭ — 11 мм/ч, креатинин 0,48 ммоль/л, мочевины 20 ммоль/л, суточная экскреция белка — 2,7 г/сутки, диурез до 3,5 литров. Уретральный катетер удален на 13 сутки.

В мае 2003 года на 28 сутки после операции у больной самопроизвольно выпали нефростомические дренажи с обеих сторон. По данным осмотра урологом показаний для дренирования почек нет. Решено также удалить катетер-стенд из правой почки. Через 8 суток после ликвидации дренажей возникла атака острого пиелонефрита слева. По данным УЗИ почек: правая почка типично расположена, размерами 11,5*5,5 см. Паренхиматозный слой однородный, толщиной 18 мм. Лоханка до 5 мм, чашечки не расширены. Левая почка несколько увеличена, размерами 13,6*4,2 см. Паренхиматозный слой до 5 мм. Чашечно-лоханочная система и мочеточник резко расширены, лоханка до 50 мм, чашечки до 45 мм; мочеточник определяется в верхней и средней трети шириной до 13 мм.

Произведена пункционная нефростомия слева под рентгенологическим контролем. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная (клафоран, нолицин, метрагил), антикоагулянтная (гепарин), противовоспалительная, инфузионная терапия. При контрольном УЗИ левая почка размерами 7,0*3,7 см, с четкими неровными контурами, паренхима толщиной 5 мм, чашечно-лоханочная система не расширена, в проекции лоханки — проксимальный конец нефростомического дренажа. Правая почка с четкими контурами размерами 11,5*5,5 см, паренхима толщиной 18 мм, лоханка размером 8 мм, чашечки не расширены.

Диурез в среднем составляет 2000 мл, по нефростоме — 100 мл. Учитывая наличие сморщенной левой почки, больной показана нефрэктомия слева. В сентябре 2003 года выполнена левосторонняя нефрэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением урологов. С августа 2004 года стали беспокоить тянущие боли в правой поясничной области, общая слабость, головокружение, подъемы артериального давления до 180/110 мм.рт.ст.

В анализе крови — лейкоциты — 5,3, гемоглобин 55 г/л, СОЭ — 43 мм/ч, мочевины 5,8 мг%, азот мочевины — 85 мг% (норма менее 50), креатинин 9,3 мг% (норма менее 1,5), калий 6,28 ммоль/л. Анализ мочи: удельный вес — 1004, белок — 1,25%, лейкоциты — 3-5 в поле зрения, эритроциты — 0-1 в поле зрения.

По данным УЗИ почек: правая почка типично расположена, размерами 12,0*5,0 см. Паренхиматозный слой однородный, толщиной 16 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. В ложе удаленной левой почки патологических изменений не выявлено.

Проводилась гемотрансфузия, инфузионная терапия, получала мочегонные препараты.

Консультирована нефрологом: у больной терминальная почечная недостаточность, уровень азотемии диктует необходимость проведения гемодиализа и пересадки почки.

В начале ноября 2004 года больной выполнена нефрэктомия справа, родственная трансплантация почки от отца. Сформированы анастомозы: артерия трансплантата конец в бок наружной подвздошной артерии, вена трансплантата — конец в бок наружной подвздошной вены. Проприетарность нативного мочеточника проверена гидродинамическим тестом, сформирован уретеронеоцистоанастомоз по Шумакову-Мебелю. Функция трансплантата немедленная. В первые сутки выделено 12400 мл мочи. Снижение уровня креатинина крови до субнормального на 2 суток. В послеоперационном периоде назначена 3-х компонентная иммуносупрессивная терапия.

В анализе крови при выписке — лейкоциты — 11,3, гемоглобин 112 г/л, СОЭ — 36 мм/ч, азот мочевины — 30 мг%, креатинин 1,5 мг%, калий 4,4 ммоль/л. Анализ мочи: удельный вес — 1008, белок — 0,35%, лейкоциты — 2-4 в поле зрения, эритроциты — 1-3 в поле зрения.

Больной рекомендовано дальнейшее наблюдение уролога и нефролога, продолжение иммуносупрессивной терапии, соблюдение диеты и ограничение физических нагрузок, регулярное обследование 1 раз в 2 недели, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ трансплантата.

По данным спиральной компьютерной томографии, выполненной в январе 2005 года: определяется функционирующий трансплантат почки размерами 11,6*6,9*5,3 см, толщина паренхимы от 19 до 21 мм, интрапаренхиматозно визуализируются мелкие петрификаты, кистозные образования. Через 15 минут после внутривенного введения контрастного вещества визуализируется контрастированная нерасширенная собирательная система почки. Правый мочеточник не визуализируется. Мочеточник трансплантата до 3 мм в диаметре прослеживается практически на всем протяжении. Заключение: Состояние после трансплантации почки с признаками удовлетворительного функционирования трансплантата.

Состояние больной в течение последних 2 лет удовлетворительное. По данным биохимического анализа крови в декабре 2006 года отмечается нормальный уровень креатинина и мочевины (креатинин 1,3 мг% (норма менее 1,5), мочевина 28 мг% (норма менее 50)). Однако, при УЗИ в январе 2007 года выявлены признаки нефросклероза трансплантированной правой почки (размеры почки уменьшены до 5,1*2,7 см, паренхима толщиной до 10 мм, эхогенность повышена, чашечно-лоханочная система не расширена).

Пациентка продолжает оставаться под постоянным наблюдением трансплантологов и урологов.

Таким образом, опыт нашей работы свидетельствует о необходимости тщательного обследования органов мочевой системы у пациенток с распространенными формами эндометриоза. Использование таких дополнительных методов обследования, как УЗИ почек, экскреторная урография, хромоцистоскопия, динамическая сцинтиграфия почек, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, позволяют распознать не только запущенные формы заболевания, когда встает вопрос об удалении почки, но и начинающееся вовлечение в патологический процесс мочеточников (их стенозирование и деформацию), при котором оперативное лечение позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и потерю почки. Следует заметить, что проведение предоперационной гормональной терапии при обнаружении стенозирования и деформации мочеточников не только не уменьшает тяжесть заболевания, но и, наоборот, усиливает рубцово-инфильтративные изменения в парауретеральной клетчатке и ухудшает прогноз. В плане подготовки к операции у больных с тяжелыми формами эндометриоза и поражением мочеточников целесообразно осуществлять катетеризацию мочеточников, а при проведении оперативного лечения необходимо осуществлять уретеролизис с обеих сторон, полностью и тщательно удалять все видимые и пальпируемые очаги эндометриоза.

Список литературы

- Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. *Л. Медицина*. 1990. 240 с.
[Baskakov V.P. The symptoms and treatment of endometriosis. *L. Medicina*. 1990. 240 p.]
- Баскаков В.П. Эндометриозы. *Л. Медицина*. 1966. 253 с.
[Baskakov V.P. Endometriosis. *L. Medicina*. 1966. 253 p.]
- Деревянко И.М. Обструкция мочеточников. *Ставрополь*. 1979.
[Derevyanko I.M. Ureteral obstruction. *Stavropol'*. 1979.]
- Ищенко А.И. Патогенез, клиника и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1993. 44 с.
[Ischenko A.I. Pathogenesis, clinical features and surgical treatment of common forms of endometriosis. Doctoral diss. abstract. M. 1993. 44 p.]
- Кан Д.В. Повреждения мочеточников в акушерской и гинекологической практике. *М. Медицина*. 1967.
[Kan D.V. Ureteral injury in obstetric and gynecological practice. *M. Medicina*. 1967.]
- Краснопольский В.И. Актуальные вопросы реабилитации в оперативной гинекологии // Реабилитация при акушерско-гинекологической патологии. М. 1980. С. 52–60.
[Krasnopolsky V.I. Topical issues of rehabilitation in operative gynecology // Rehabilitation of obstetrical and gynecological pathology. M. 1980. P. 52–60.]
- Краснопольский В.И., Ищенко А.И., Кудрина Е.А. и др. Принципы хирургического лечения распространенных форм генитального эндометриоза с поражением соседних органов // Акуш. и гин. 2000; 3: 31–35.
[Krasnopolsky V.I., Ischenko A.I., Kudrina E.A. et al. Principles of surgical treatment of common forms of endometriosis lesion with adjacent organs // Akush. i gin. 2000; 3: 31–35.]
- Краснопольский В.И., Ищенко А.И., Попандопуло С.И. и др. Диагностические возможности компьютерной томографии при распространенных формах генитального эндометриоза с поражением смежных органов // Акуш. и гин. 1992; 3/7: 44–47.
[Krasnopolsky V.I., Ischenko A.I., Popandopulo S.I. et al. Diagnostic capabilities of computed tomography in the common forms of endometriosis with lesions of adjacent organs // Akush. i gin. 1992; 3/7: 44–47.]
- Мажбиц А.М. Оперативная урогинекология. *Л. Медицина*. 1964.
[Mazhbits A.M. Operational urogynecology. *L. Medicina*. 1964.]
- Озген Д. Тактика хирургического лечения распространенных форм эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2004.
[Ozgen D. Surgical treatment of endometriosis common forms. PhD diss. abstract. M. 2004.]
- Пытель Ю.А., Асламазов Э.Г., Казимиров В.Г., Караев К.Н. Восстановление тазового отдела мочеточника при его обширных дефектах // Вопросы экспериментальной и клинической урологии. *Оренбург*. 1980. С. 89–91.
[Pytel Yu.A., Aslamazov E.G., Kazimirov V.G., Karaev K.N. Restoration of the pelvic ureter during its extensive defects // Problems of experimental and clinical urology. *Orenburg*. 1980. P. 89–91.]
- Свидлер А.Ю., Просекова Н.А. Повреждения мочеточников в акушерско-гинекологической практике // Урол. и нефрол. 1979; 4: 29–31.
[Svidler A.Yu., Proseкова N.A. Ureteral injury in obstetric practice // Urol. i Nefrol. 1979; 4: 29–31.]
- Шаповал В.И., Козин Ю.И., Денисенко Е.С. Особенности тактики и лечения травматических повреждений мочеполювых органов // Травматические повреж-

- дения мочевого пузыря, уретры и наружных половых органов. *Челябинск*. 1982: 9–10.
- [Shapoval V.I., Kozin Yu.I., Denisenko E.S. Features of tactics and treatment of traumatic injuries of the urogenital organs // Traumatic injury to the bladder, urethra and external genitalia. *Chelyabinsk*. 1982: 9–10.]
14. Barclay D., Roman-Lopez J. Bladder dysfunction after Schauta hysterectomy // *Am. J. Obstet. Gynec.* 1975; 123: 519–523.
 15. Boden J. Ein Fall von Endometriose des Ureters // *Z. Urol.* 1974; 67: 907–910.
 16. Buchsbaum H., Schmidt J. Gynecologie and obstetric urology. *Philadelphia — London — Toronto*: W. B. Saunders Co. 1978.
 17. Costantini A., Rizzo M., Lenzi R., Ponchietti R. Transureteroureterostomy: 25 year experience with 100 patients // *J. Urol.* 1980; 123 (6): 834–838.
 18. Engelmann U., Frolneberg D., Ay R. Endometriose des Harnleiters // *Akt. Urol.* 1982; 13 (1): 20–23.
 19. Fasslinder W., Frei U. Schwangerschaften bei Patientinnen unter Hamodialyse-therapie und nach Nierentransplantation // *Nieren Hochdruckkrankh.*, 1980, Bd. 9, N 2, s. 87–92. Female urinary stress in continence / Ed. E. Cantor. Springfield, Thomas, 1979.
 20. Greenberg S., Ring E., Olcaga J. et al. Antegrade ureteral catheterization prior to complicated ureteral surgery // *Urol. Radiol.* 1981; 2 (2): 99–101.
 21. Hajek J., Vrabel F. Les lesions traumatiques del L'uretere an cours de la chirurgie gynecologique // *Acta urol. belg.* 1980; 48 (1): 5–11.
 22. Krakowski J. Injuries of the urinary organs during cesarean section // *Int. Urol. Nephrol.* 1980; 12 (2): 129–135.
 23. Kremling H., Lutzeyer W., Heintz R. Gynakologische urologie und nephrologie. *München*: Baltimore; Urban and Schwarzenberg. 1977.
 24. Langmade Ch. Pelvic endometriosis and ureteral obstruction // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1975; 122: 463–469.
 25. Porena M., Monieri C., Monina M., Di Legge M. Applicazioni e risultati della pielostomia percutanea // *Minerva urol.* 1980; 32 (2): 103–110.
 26. Stoeckel W. Gynakologische Urologie. *München*. 1938.

О.М. Драпкина,*д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора Центра инновационной терапии по научной работе НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***О.Н. Корнеева,***старший научный сотрудник НИО инновационной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Т.А. Деева,***клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***O.M. Drapkina,***MD, prof. of the chair of propaedeutics of internal diseases, deputy director of the Centre for Innovative Therapy of the Research Centre of the I.M. Sechenov First MSMU***O.N. Korneeva,***senior researcher of the Research Department of Innovative Therapy of the I.M. Sechenov First MSMU***T.A. Deeva,***clinical intern of the chair of propaedeutics of internal diseases of the I.M. Sechenov First MSMU*

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР КАК НОВЫЙ РАННИЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

EPICARDIAL FAT AS A NEW EARLY MARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Оксана Михайловна Драпкина, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора Центра инновационной терапии по научной работе НИЦ

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Телефон: 8 (499) 248–75–15

E-mail: tak.to@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 24.03.2014

Статья принята к печати: 09.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Oksana Mikhailovna Drapkina, prof. of the chair of propaedeutics of internal diseases, deputy director of the Centre for Innovative Therapy of the Research Centre

Address: 8–1 Trubetskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–75–15

E-mail: tak.to@mail.ru

The article received: 24.03.2014

The article approved for publication: 09.04.2014

Аннотация. Избыточное висцеральное ожирение считается визитной карточкой метаболического синдрома (МС) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая по современным представлениям рассматривается как один из критериев МС. Эпикардиальный жир (ЭЖ) участвует в патогенезе атеросклероза коронарных сосудов. Цель данного исследования: оценка у пациентов с МС и НАЖБП значений толщины эпикардиального жира по данным эхокардиографии, и их ассоциация с 1) клиническими и метаболическими изменениями 2) начальными проявлениями атеросклеротических поражений сосудистого русла, по оценке толщины комплекса интима-медиа. По данным нашего исследования, пациенты с МС и НАЖБП, имели более высокие значения толщины эпикардиального жира, чем в контрольной группе. Увеличение показателя слоя эпикардиального жира, было ассоциировано с инсулинрезистентностью и с проявлениями ремоделирования сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, нарушением диастолической функции левого желудочка.

Annotation. Excess visceral obesity is considered the hallmark of the metabolic syndrome (MS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which in the modern view is regarded as one of the criteria for MS. Epicardial fat (PE) is involved in the pathogenesis of atherosclerosis in coronary vessels. The purpose of this study is evaluation of patients with MS and NAFLD epicardial fat thickness values by echocardiography and their association with 1) the clinical and metabolic changes, 2) the initial manifestation of atherosclerotic lesions of the vascular bed, according to the thickness of the intima-media complex. In our study patients with MS and NAFLD had higher values of the thickness of the epicardial fat than the control group. Increase in the layer of epicardial fat was associated with insulin resistance and manifestations of remodeling of the vascular wall, endothelial dysfunction, dyslipidemia, impaired left ventricular diastolic function.

Ключевые слова. Метаболический синдром, висцеральное ожирение, эпикардиальный жир, неалкогольная жировая болезнь печени, окружность талии, сердечно-сосудистый риск.

Keywords. Metabolic syndrome, visceral obesity, epicardial fat, non-alcoholic fatty liver disease, waist circumference, cardiovascular risk.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации. Поиск и изучение ранних и достоверных маркеров сердечно-сосудистого риска являются основополагающими методами для своевременного выявления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1]. Одним из важнейших факторов риска ССЗ является висцеральное ожирение, которое приводит к формированию метаболического синдрома (МС) [2].

Связь между ожирением и ССЗ установлена довольно давно, и определяется не только общим количеством жировой ткани в организме, но и характером ее распределения. Как известно, наиболее опасным считается висцеральное ожирение (др. названия абдоминальное, андроидное, центральный или верхний тип). Для косвенного определения висцероабдоминального типа ожирения необходимо измерить окружности талии (ОТ, см) и определить соотношение ОТ к окружности бедер (ОБ, см). При ожирении центрального типа: показатели окружности талии в см у мужчин превышают ≥ 94 , у женщин ≥ 80 см [3]. Установлено, что величина окружности талии является более достоверным фактором риска развития ССЗ, а также инсулинорезистентности (ИР), дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, сахарного диабета 2 типа, НАЖБП, чем повышенный индекс массы тела (ИМТ) [3]. Поэтому так важен не только расчет ИМТ у пациентов, но и измерение ОТ и ОБ, для более достоверной диагностики МС. Однако данная методика отражает не только количество висцерального жира, но и толщину подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства. Показатель ОТ зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания, конституциональных особенностей, что может приводить к гипердиагностике висцерального ожирения и МС в клинической практике [4].

Наиболее точными методами диагностики количества висцеральной жировой ткани являются компьютерная (КТ) и ядерная магнитно-резонансная томография (ЯМРТ). Это достаточно дорогостоящие методы исследования, что ограничивает их использование в повсеместной и повседневной практике врача, тем более для динамического контроля и оценки эффективности проводимого лечения.

Избыточное висцеральное ожирение считается визитной карточкой метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени, которая по современным представлениям рассматривается как один из критериев МС [2, 5, 6]. Надо сказать,

что метаболическому синдрому и НАЖБП сопутствует не только абдоминальное ожирение, но и утолщение слоя эпикардиальной жировой ткани [5]. По данным Perseghin и соавт., толщина этого слоя более 5 мм ассоциируется с инсулинорезистентностью и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [4, 7]. Поэтому за последние несколько лет судить о степени выраженности висцерального ожирения в организме в целом, стали по более доступному и простому способу — эхокардиографии (ЭХОКГ), при которой измеряют толщину слоя эпикардиального жира [4, 8].

Эпикардиальный жир (ЭЖ) играет важную роль в прогрессировании и усугублении течения ССЗ, развитии атеросклероза сосудов, НАЖБП. По данным Bellentani и соавт., НАЖБП обнаруживается при проведении УЗИ печени у 20–30% всех пациентов [9–11]. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и как следствие стеатогепатита, который выявляется в 37,5 % случаев [12, 13].

У больных ССЗ неалкогольная жировая болезнь печени служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но, однако, прогноз для жизни пациента в основном определяет именно кардиоваскулярная патология. В большинстве случаев причиной высокой смертности полиморбидных пациентов с МС служит не патология гепатобилиарной системы, а кардиоваскулярные катастрофы. Патология печени является отягощающим фактором ССЗ [6].

Каким же образом эпикардиальный жир может влиять на течение кардиологических заболеваний? ЭЖ является активной гормон-продуцирующей системой (экспрессирующей адипокины, хемокины, ФНО-альфа, ИЛ-1 и 6, СЖК, ангиотензин II и т. д.), которая участвует в воспалительных процессах в стенке сосудов, развитии метаболических нарушений, тромбообразование и атерогенезе [14, 15].

Mazurek и соавт. предположили, что секретируемый адипоцитами ФНО-альфа, действует аутокринным способом, уменьшая и ослабляя передачу сигналов посредством инсулиновых рецепторов и усиливая липолиз. Последующее высвобождение неэтерифицированных жирных кислот может вносить вклад в резистентность к инсулину в периферических тканях, таких как жировая и мышечная ткань, печень и сердце [16].

На сегодняшний день нет сомнений в том, что существует общность патогенетических механизмов, приводящих к развитию висцерального ожирения и отложения жира в сердце и в печени. Таким образом, ИР играет одну из центральных ролей в прогрессировании кардиоваскулярной и гепатобилиарной патологии у пациентов с метаболическим синдромом.

Iacobellis et al. показали, что экспрессия адипонектина, белка, продуцируемого адипоцитами, который оказывает выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, примерно на 40% ниже в эпикардиальной жировой ткани пациентов с болезнью коронарных артерий, чем в контроле. Эти находки не зависят от ИМТ и возраста. Повышенная экспрессия резистина, другого секретируемого адипоцитами фактора, который строго связан с резистентностью к инсулину, также обнаружена в эпикардиальном жире людей [17].

Все это приводит к непосредственному влиянию на состояние сосудистой системы, коронарного русла, миокарда. Вероятнее всего, это определяется анатомической близостью ЭЖ к сердцу и отсутствия фасциальных границ между ними, что оказывает местное воздействие на сердечно-сосудистое русло через пара- и аутокринные механизмы, участвуя в воспалительных реакциях, эндотелиальной дисфункции [4]. Данное исследование посвящено выявлению корреляционных связей между толщиной ЭЖ и другими факторами риска ССЗ.

Цель исследования: оценка у пациентов с МС и НАЖБП значений толщины эпикардиального жира по данным эхокардиографического исследования, и их ассоциация с 1) метаболическими и клиническими изменениями 2) начальными и ранними проявлениями атеросклеротических поражений сосудистого русла, по оценке толщины комплекса интима-медиа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был обследован 61 пациент. 41 пациент с МС, клиническими, лабораторными и ультразвуковыми проявлениями НАЖБП, которые были включены в данное исследование (20 мужчин, 20 женщин, возраст 48 ± 13 лет, ИМТ 33 ± 5 кг/м², окружность талии (мужчины) 114 ± 11 см, (женщин) 109 ± 10 см)

и 21 пациент контрольной группы, без МС и без НАЖБП (11 мужчин и 10 женщин, возраст 47 ± 9 лет индекс массы тела 23 ± 1 кг/м²). Было проведено физикальное обследование пациентов, исследования анализы крови, выполнено дуплексное сканирование сонных артерий. Толщина эпикардиального жира была оценена методом трансторакальной эхокардиографии на аппарате Acuson Sequoia 512 (см. рис.).

Под эпикардиальным жиром по данным ЭХО-КГ понимают условное эхо-свободное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда. Толщина ЭЖ измеряется в парастеральной позиции по длинной оси левого желудочка в режиме стоп-кадра, анатомическим ориентиром служит аортальное кольцо. Толщину слоя ЭЖ измеряют в конце систолы за свободной стенкой правого желудочка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов в группе с МС и НАЖБП на момент включения в исследование составил 48 ± 13 лет, в контрольной группе 47 ± 9 лет. Статистически значимые различия между больными двух групп по возрастному и половому составу отсутствовали. У пациентов с МС и НАЖБП достоверно были выше значения толщины эпикардиального слоя жира (ТЭЖ), чем в контрольной группе ($4,95 \pm 2,7$ и $2,7 \pm 1,8$ мм, $p=0,01$). При увеличении ТЭЖ больше, чем 2,7 мм (медиана контроля), мы оценивали возможные показатели прогрессирования и факторы риска ССЗ и инсулинорезистентности, которые связаны с данным параметром. Индекс массы тела, ОТ в группе пациентов с МС и НАЖБП был достоверно выше (ИМТ 33 ± 5 кг/м², ОТ $112 \pm 11,1$ см), чем в группе без МС и НАЖБП (ИМТ $22,3 \pm 1,8$ кг/м², ОТ $94 \pm 9,1$ см). Уровень глюкозы в крови натощак в основной группе составил $112,7 \pm 30,1$ мг/дл, что

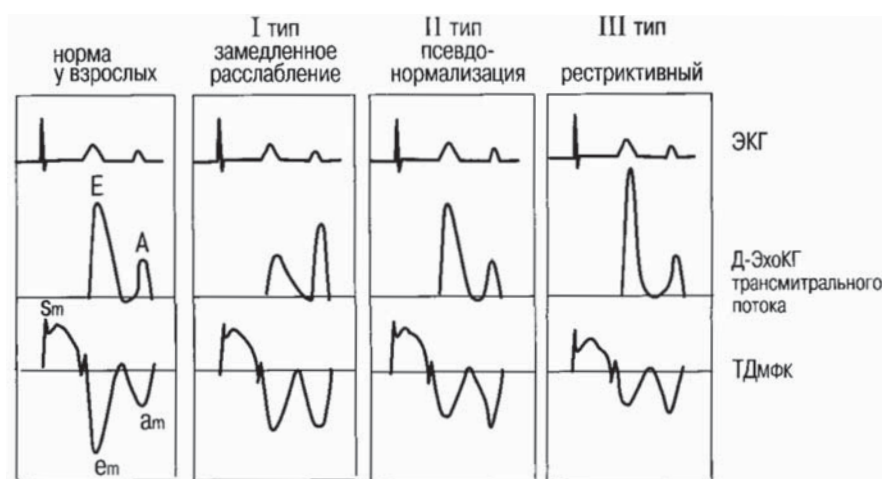


Рис. Схема ультразвукового исследования диастолической функции левого желудочка [23]

Е — фаза быстрого раннего наполнения ЛЖ;

А — фаза позднего расслабления миокарда (совпадает по времени с сокращением предсердий);

em — максимальная скорость раннего диастолического движения МФК при ТД;

am — максимальная скорость позднего диастолического движения МФК при ТД;

Sm — максимальная систолическая скорость движения МФК.

превышало показатели уровня глюкозы крови в контрольной группе — $90 \pm 12,1$ мг/дл. Также достоверные результаты получены при исследовании липидного спектра пациентов: уровень атерогенных липопротеидов в основной группе составил: триглицериды (ТГ) — $263,7 \pm 121,6$, ЛПНП — $130,9 \pm 49,7$ мг/дл, по сравнению с ТГ — $136,4 \pm 28,6$, ЛПНП — $120,7 \pm 16,5$ в контрольной группе без МС и НАЖБП. Антиатерогенные ЛПВП были выше в группе контроля. Таким образом, выраженные проявления дислипидемии наблюдались у всех пациентов с МС и НАЖБП (табл. 1).

Индекс инсулинорезистентности оценивался по математической гомеостатической модели (НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), который рассчитывается по формуле (Matthews D.R., 1985): $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. В ходе нашего исследования индекс ИР был более чем в два раза выше в группе пациентов с МС и НАЖБП ($5,9 \pm 2,5$, по сравнению с $2,4 \pm 1,4$ в контрольной группе). Известно, что значение индекса $\text{НОМА-IR} > 3,5$ (OR 23,12, 95% CI: 2,00–266,23; $p < 0,05$), независимый фактор риска развития НАСГ [5, 18].

В нашем исследовании оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ). При сравнении двух групп показатель ТИМ у пациентов основной группы был выше, чем у пациентов контрольной группы (без МС и НАЖБП) ($0,9 \pm 0,12$ и $0,71 \pm 0,03$ соответственно). При оценке толщины слоя ЭЖ, данный показатель был достоверно выше у пациентов с МС и НАЖБП ($4,95 \pm 2,6$), чем в контрольной группе ($2,7 \pm 1,8$).

При многофакторном анализе инсулинорезистентности, НОМА-IR индекс остался независимым показателем, ассоциированным с увеличением слоя эпикардального жира ($p < 0,05$, OR 1,8, 95% CI 1,037–3,58).

Увеличение показателя слоя эпикардального жира, было ассоциировано с инсулинорезистентностью и с проявлениями эндотелиальной дисфункцией (достоверное утолщение ТИМ у пациентов с МС и НАЖБП). По данным многочисленных исследований, увеличение ТИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель сам по себе является независимым фактором риска транзиторных ишемических атак, мозговых инсультов и инфарктов миокарда. Так увеличение этого показателя на 0,1 мм ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда приблизительно на 11%. В исследовании ARIC был установлен рост частоты развития ИБС при увеличении ТИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм в 4,3 у мужчин и в 19,5 раз у женщин [19–21]. У лиц мужского пола с ТИМ общих сонных артерий более 1,17 мм и у женщин, имеющих

ТИМ комплекса более 0,86 мм, вероятность развития транзиторной ишемической атаки или мозгового инсульта увеличивается примерно в 2 раза [19, 20]. По данным М. Vots и соавт. (Роттердамское исследование), увеличение ТИМ уже в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза [19, 21].

В нашей работе исследовался и оценивался эхокардиографический индекс диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) Е/А (пик Е соответствует фазе быстрого раннего наполнения желудочка, а относительно низкоскоростной пик А в норме имеет более низкую амплитуду и совпадает по времени с сокращением предсердий) [22, 23]. По соотношению максимальных скоростей Е/А можно судить о состоянии диастолической функции ЛЖ. Существуют 4 типа диастолического наполнения ЛЖ: нормальный, нарушенное расслабление (диастолическая дисфункция по 1 типу), псевдонормальный, рестриктивный (табл. 2) [22]. В норме этот показатель должен быть больше 1 ($E > A$).

Ранний диастолический предсердный поток (Е/А) был достоверно ниже у пациентов с МС и НАЖБП, в этой группе отмечена преимущественно диастолическая дисфункция по 1 типу, т.е. нарушение расслабления ЛЖ и затруднение оттока крови из левого предсердия. Поэтому объем и скорость раннего пассивного наполнения уменьшаются, и максимальная скорость пика Е снижается, что ведет к процессам приводящим к доминированию на кривой скорости пика А ($E < A$) [22], соотношение Е/А становится меньше 1.

Таблица 1.

Клинико-функциональные характеристики пациентов с НАЖБП и без НАЖБП

Показатели	НАЖБП+	НАЖБП-
ЭЖ, мм	$4,95 \pm 2,7$	$2,7 \pm 1,8$
Возраст, годы	48 ± 13	47 ± 9
ИМТ, кг/м ²	33 ± 5	$22,3 \pm 1,69$
Окружность талии, см	$112 \pm 11,1$	$94 \pm 9,1$
Триглицериды, мг/дл	$263,7 \pm 121,6$	$136,4 \pm 28,6$
ЛПНП, мг/дл	$130,9 \pm 49,7$	$120,7 \pm 16,5$
ЛПВП, мг/дл	$40,9 \pm 14,1$	$41,8 \pm 16,2$
Глюкоза крови, мг/дл	$112,7 \pm 30,1$	$90 \pm 12,1$
Уровень инсулина МкЕД/мл	$21,4 \pm 11,4$	$8,9 \pm 3,1$
НОМА-IR	$5,9 \pm 2,5$	$2,4 \pm 1,4$
ТИМ	$0,9 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,03$
Е/А	$0,58 \pm 0,11$	$1 \pm 0,12$

Таблица 2.

Типы диастолической дисфункции ЛЖ по данным ЭХОКГ и тканевого доплеровского исследования (ТДИ) [23]

Методы исследования	Тип		
	I (замедленного расслабления)	II (псевдо-нормальный)	III (рестриктивный)
Д-ЭХОКГ	$E/A < 1$	$E/A > 1$	$E/A > 2$
ТД МФК	$e < 8 \text{ см/с}$	$e < 7 \text{ см/с}$	e

Примечание.

Д-ЭХОКГ — исследование трансмитрального кровотока
ТД МФК — исследование тканей митрального фиброзного кольца

E/A — соотношение раннего и позднего наполнения

e — максимальная скорость раннего диастолического движения при ТД

Кроме того, по соотношению максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) и максимальной скорости движения митрального фиброзного кольца (МФК) в раннюю диастолу (em) — E/em , можно определить конечное диастолическое давление ЛЖ. Нормой соотношения E/em считается 5–10, при увеличении этого показателя более 10 конечное диастолическое давление ЛЖ будет превышать 15 мм рт. ст. (предиктор сердечно-сосудистых осложнений). Чувствительность признака 92%, специфичность 80% [23, 24]. Известно, что внутрисердечная гемодинамика у больных с МС сильно страдает. Это приводит к структурно-функциональным изменениям миокарда, нарушению миокардиальной микроциркуляции. В дальнейшем это может приводить к более выраженному нарушению податливости миокарда ЛЖ, повышению конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ и повышению давления в левом предсердии и в системе легочных вен, что объясняет механизм легочной гипертензии и развитие диастолической сердечной недостаточности [25]. Известно, что наряду с систолической сердечной недостаточностью изменения диастолической функции левого желудочка — наиболее ранний признак нарушения внутрисердечной гемодинамики [26]. Критерии диастолического наполнения точнее, чем систолические параметры, отражают функциональное состояние миокарда и его резервные возможности [27]. Таким образом, изучение процесса расслабления левого желудочка, в частности КДД ЛЖ, по соотношению E/em является весьма актуальной проблемой, которая требует дальнейшего исследования у пациентов с МС.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящее время продолжается поиск и изучение наиболее доступных и достоверных маркеров ССЗ и ранних предикторов инсулинорезистентности, которые ассоциированы с такими осложнениями как, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, нарушение углеводного обмена, кардиоваскулярная патология.

По данным нашего исследования, пациенты с МС и НАЖБП, имели более высокие значения толщины эпикардального жира, чем в контрольной группе. Увеличение показателя слоя эпикардального жира, было ассоциировано с инсулинорезистентностью и с проявлениями ремоделирования сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, нарушением диастолической функции левого желудочка. До настоящего времени методика определения толщины эпикардального жира не стандартизирована, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Измерение эпикардального жира, удобный и легкий способ диагностики висцерального и эпикардального ожирения, который можно использовать для улучшения прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязи с НАЖБП.

Список литературы

1. Kannel W.B. Sixty years of preventive cardiology: a framingham perspective // Clin. Cardiol. 2011; 34 (6): 342–343.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М. «МИА», 2011.
3. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Clinical variants of metabolic syndrome. М. «МИА». 2011.]
4. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syn-drome_def.pdf. 2005; 2006.
5. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Вахромеева Е.В., Субботин Е.А. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома // Кардиосоматика. 2012; 4: 51–54. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Vakhromeeva E.V., Subbotin E.A. Epicardial obesity as a possible marker of the metabolic syndrome // Kardiosomatika. 2012; 4: 51–54.]
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени // Российские медицинские вести. 2013; XVIII (2): 50. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Chernova E.M. Epicardial fat and non-alcoholic fatty liver disease // Rossijskie meditsinskie vesti. 2013; XVIII (2): 50.]
7. Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь пе-

- чени // Справочник поликлинического врача. 2009; 10: 64–67.
[Drapkina O.M. Components of the metabolic syndrome: focus on non-alcoholic fatty liver disease // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2009; 10: 64–67.]
8. Perseghin G., 2009, EASL Congress abstracts, p. 36.
 9. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications // JASE 2009; 22 (12): 1311–1319.
 10. Bellentani S., 2009, EASL Congress abstracts, p. 26–27.
 11. El-Serag H., 2009, EASL Congress abstracts, p. 28.
 12. Perseghin G., 2009, EASL Congress abstracts, p. 36.
 13. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery // J. Hepatol. 2006; 45: 600–606.
 14. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы // Российские медицинские вести. 2010; 1: 39–46.
[Grinevich V.B., Sas E.I. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and social aspects of the problem // Rossijskie meditsinskie vesti. 2010; 1: 39–46.]
 15. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 19 (4): 547–566.
 16. Brook R.D. Obesity, weight loss, and vascular function // Endocrine 2006; 29 (1): 21–25.
 17. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J.D., Diehl J.T., Arafat H., Sarov L., O'Brien S., Keiper E.A., Johnson A.G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators // Circulation. 108 (2003): 2460–2466.
 18. Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // Obes. Res. 2003; 11: 304–310.
 19. Sobhonslidsuk A., Jongjirasiri S., Thakkinstian A., Wisedopas N., Bunnag P., Puavilai G. Visceral fat and insulin resistance as predictors of non-alcoholic steatohepatitis // World J. Gastroenterol. 2007 July 14; 13(26): 3614–3618.
 20. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс // РМЖ. 2009. № 8.
[Ostroumova O.D., Zhukova O.V., Erofeeva A.G., Otdelenov A.V. The thickness of the intima-media of the carotid arteries in patients with hypertension — opportunities for fixed combination Logimaks // RMZh. 2009. № 8.]
 21. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Stroke. 1995; 26: 386–391.
 22. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // Circulation. 1997; 96: 1432–1437.
 23. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. М. «МЕДпресс-информ». 2012. С. 54–55.
[Riding E. Echocardiography. A practical guide. М. «MEDpress-inform». 2012. P. 54–55.]
 24. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М. «Реал Тайм». 2006. С. 35–60.
[Tkachenko S.B., Beresten' N.F. Tissue Doppler myocard research. М. Real Time. 2006. P. 35–60.]
 25. Nagvi T.Z. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler Echocardiography // Rev. Cardiovascular medicine 2003; 2:4, 81–99.
 26. Целуйко В.И., Радченко О.В., Киношенко К.Ю. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом X.
[Tselujko V.I., Radchenko O.V., Kinoshenko K.Yu. Diastolic function of the left ventricle in patients with metabolic syndrome X.]
 27. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1999; 2: 49–55.
[Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Zakharov D.V., Rudomanov O.G. Structural and functional changes in the myocardium in patients with hypertension // Kardiologiya. 1999; 2: 49–55.]
 28. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertension and diastolic function // Drugs. 1993; 46: 61–67.

О.М. Драпкина,*д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора Центра инновационной терапии по научной работе НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***В.А. Дадаева,***аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***O.M. Drapkina,***MD, prof. of the chair of propaedeutics of internal diseases, deputy director of the Centre for Innovative Therapy of the Research Centre of the I.M. Sechenov First MSMU***V.A. Dadaeva,***post-graduate student of the chair of propaedeutics of internal diseases of the I.M. Sechenov First MSMU*

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

THE INFLUENCE OF DEPRESSION ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Оксана Михайловна Драпкина, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора Центра инновационной терапии по научной работе НИЦ

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Телефон: 8 (499) 248—75—15

E-mail: dr.dadaeva@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 24.03.2014

Статья принята к печати: 09.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Oksana Mikhailovna Drapkina, prof. of the chair of propaedeutics of internal diseases, deputy director of the Centre for Innovative Therapy of the Research Centre

Address: 8—1 Trubetskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248—75—15

E-mail: dr.dadaeva@mail.ru

The article received: 24.03.2014

The article approved for publication: 09.04.2014

Аннотация. *Введение:* широко известно, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) оказывает влияние на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем. *Материалы и методы:* обследовано 68 пациентов в возрасте от 43 до 80 лет со средней продолжительностью заболевания $8,63 \pm 4,52$ года. КЖ измерялось с помощью Миннесотского опросника качества жизни; депрессия — с помощью опросника Бека. *Результаты:* депрессия выявлена у 54,4% больных с ХСН. Наличие депрессии коррелировало с такими показателями КЖ как физическая активность, социальная активность и психоэмоциональный статус. *Заключение:* у пациентов с ХСН отмечается значительное снижение КЖ, связанное со здоровьем. Депрессия оказалась наиболее мощным фактором, влияющим на КЖ, связанное со здоровьем.

Annotation. *Background:* chronic heart failure (CHF) is known to profoundly affect health related quality of life (HRQoL). *Methods:* 68 patients aged 43–80 years (mean duration of disease $8,63 \pm 4,52$ years) were included. HRQoL was measured with the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; depression — using Beck Depression Inventory. *Results:* depression was diagnosed in 54,4% patients with CHF. Depressive symptoms correlated with such measures of HRQoL as physical activity, social activity and psychoemotional status. *Conclusion:* patients with CHF suffer from severe limitations of HRQoL. Depression was the most important correlate of HRQoL.

Ключевые слова. Хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, депрессия.

Keywords. Chronic heart failure, quality of life, depression.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) в настоящее время рассматривают как один из важнейших показателей здоровья населения. Исследования КЖ у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) используют как для оценки степени тяжести и прогноза заболевания, так и для оценки эффективности лечения, а также для анализа взаимосвязи показателей КЖ и клинических параметров.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, быстро прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1].

По результатам первого эпидемиологического исследования в РФ ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV ФК в европейской части РФ составила 12,3%, а тяжелой ХСН III–IV ФК — 2,3% [2]. Распространенность клинически выраженной ХСН

II–IV ФК составила 5,5%, что в два с половиной раза превысило европейские данные [2, 3].

ХСН оказывает значительное влияние на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем [4–6], которое сопоставимо с влиянием таких заболеваний как сахарный диабет и артрит [7]. Кроме того, в связи с тем, что большинство целей лечения при ХСН связаны со снижением симптомов заболевания, в последние годы растет интерес к оценке связанного со здоровьем КЖ у пациентов с ХСН. В настоящее время разработано несколько специфичных для ХСН инструментов для оценки КЖ [8], такие как Опросник жизни с сердечной недостаточностью штата Миннесота (MLHFQ), Опросник ХСН (CHFQ), Опросник КЖ при тяжелой ХСН (QLQ-SHF), Опросник кардиомиопатии Канзас-сити (KCCQ) и опросник Дисфункции левого желудочка (LVD-36).

В то же время методам оценки КЖ присущи определенные ограничения, которые необходимо учитывать для оптимизации их применения [9]. Во-первых, врачи-клиницисты лишь недавно стали использовать указанные инструменты и не всегда полностью компетентны в выборе наиболее подходящего для конкретной клинической ситуации. Кроме того, в литературе недостаточно освещены различия и сходства различных инструментов оценки КЖ [9].

Целью исследования явилась оценка основных показателей КЖ у пациентов с ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Обследовано 68 пациентов в возрасте от 43 до 80 года (средний возраст $65,74 \pm 9,25$), из них 29 мужчин и 39 женщин (табл. 1), поступивших в кардиологическое отделение УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Длительность заболевания в среднем составила $8,63 \pm 4,52$ (от 2 до 20 лет).

Таблица 1.

Распределение обследуемых пациентов по полу и возрасту

Возраст	<60	61-70	71-80	Итого
Мужчины	13 (19,1%)	10 (14,7%)	6 (8,8%)	29 (42,6%)
Женщины	9 (13,2%)	12 (17,6%)	18 (26,5%)	39 (57,4%)
Итого	22 (32,4%)	22 (32,4%)	24 (35,3%)	68 (100%)

Оценка состояния пациентов проводилась на основе комплекса клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования (изучение жалоб и анамнеза; общий осмотр; мониторинг со-

матического состояния; эхокардиография), теста 6-ти минутной ходьбы. Для оценки КЖ использовался Миннесотский опросник качества жизни; депрессии — шкала Бека.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной жалобой у пациентов с ХСН была одышка при физической нагрузке, которая встречалась у 100% пациентов. Уровень систолического артериального давления (АД) составлял $138,16 \pm 11,59$ (100–180) мм.рт.ст., диастолического АД — $76,43 \pm 8,41$ (70–100) мм. рт. ст.

Средний балл КЖ у пациентов с ХСН составил $59,75 \pm 16,82$. Средний балл у пациентов в возрасте до 60 лет составил $61,27 \pm 3,75$, в возрасте от 61 до 70 лет — $55,82 \pm 3,67$, у пациентов старшей возрастной группы — $61,96 \pm 3,22$, статистически значимых различий выявлено не было. У мужчин и женщин средний балл составил $60,55 \pm 3,35$ и $59,15 \pm 2,57$ соответственно. В табл. 2 представлены составляющие КЖ у обследованных пациентов в зависимости от пола и возраста.

Таблица 2

Составляющие КЖ в зависимости от пола и возраста

	Физическая активность	Социальная активность	Психо-эмоциональная активность
Возраст			
<60	$21,86 \pm 1,39$	$21,32 \pm 1,42$	$18,09 \pm 1,31$
61–70	$19,95 \pm 1,44$	$20,86 \pm 1,56$	$15,59 \pm 1,6^*$
71–80	$21,5 \pm 0,83$	$20,67 \pm 1,21$	$21,08 \pm 1,5$
Пол			
Мужчины	$21,62 \pm 1,9$	$21,66 \pm 1,35$	$17,93 \pm 1,37$
Женщины	$20,74 \pm 0,86$	$20,41 \pm 0,96$	$18,64 \pm 1,17$

* $p < 0,05$

У пациентов в возрасте от 61 до 70 лет наблюдались статистически значимые различий при оценке психоэмоциональной активности по сравнению с более молодой и более старшей возрастной группами ($p < 0,05$).

При анализе КЖ в зависимости от ФВ, длительности заболевания не было выявлено статистически значимых различий, что согласуется с данными других исследований (Воронков Л.Г., 2010)

Депрессия выявлена у 37 (54,4%) пациентов с ХСН, из них легкая степень у 13 (35,1%), умеренная — у 18 (48,6%) и тяжелая у 6 (16,3%) больных (рис. 1).

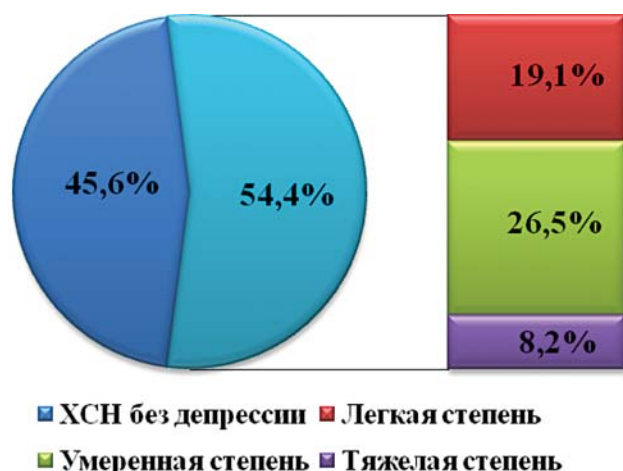


Рис. 1. Распространенность депрессии у больных с хронической сердечной недостаточностью

Максимальные различия по показателям КЖ выявлены в зависимости от наличия депрессии у пациентов с ХСН (рис. 2).

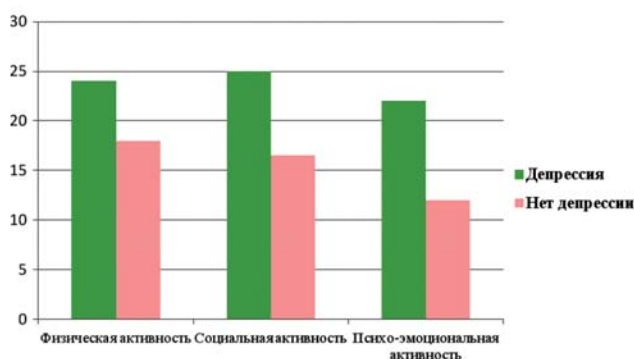


Рис. 2. Зависимость КЖ от депрессии

У пациентов с депрессией наблюдались статистически значимые различия по всем показателям КЖ ($p < 0,05$). Так, показатель физической активности у пациентов с депрессией составил $24,03 \pm 0,64$, тогда как у пациентов без депрессии — $17,43 \pm 1,06$ ($r = 0,654$; $p < 0,05$). Показатель социальной активности составил $24,76 \pm 0,69$ и $16,11 \pm 1,04$ у пациентов с и без депрессии соответственно ($r = 0,566$; $p < 0,05$). Та же зависимость наблюдалась и в отношении показателя психоэмоциональной активности — у пациентов с депрессией $22,55 \pm 0,80$, тогда как при отсутствии депрессии данный показатель составил $13,00 \pm 1,14$ ($r = 0,663$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет четкого понимания взаимосвязи между ССЗ и тревожно-депрессивными расстройствами, однако исследователями предложено несколько различных гипотез, которые позволяют частично объяснить указанную связь. Для ХСН наиболее патогномоничной является теория воспаления.

У пациентов с депрессией часто описывают повышение уровней фактора некроза опухолей и других провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6 [10], что также наблюдается у пациентов с ХСН. Эти вещества участвуют в привлечении иммунных клеток, высвобождении ростовых факторов, пролиферации мышечных клеток и развитии атеросклероза. На более отдаленных стадиях заболевания они могут участвовать в разрыве атероматозных бляшек. Таким образом, эти вещества, в большом количестве высвобождаемые в состоянии депрессии, могут вносить вклад в развитие ССЗ. Возможно, что медиаторы иммунной системы являются общей причиной развития ССЗ и депрессии, оказывая системное действие или вызывая местную ишемию и повреждение эндотелия [11].

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что КЖ может являться независимым маркером смертности у пациентов с ХСН [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. При использовании специфичных для СН опросников КЖ и периода наблюдения более 2 лет, исследования стойко демонстрируют связь между физическими показателями КЖ и смертностью [13, 14]. К факторам, связанным с низким уровнем КЖ, относятся пожилой возраст, женский пол, длительное течение ХСН, а также наличие сопутствующих заболеваний, в том числе депрессии.

К настоящему моменту доказана способность ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (иАПФ) улучшать прогноз жизни больных ХСН и ИБС [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Так, в проспективном исследовании, проведенном Ruszty L с соавт. (2000), было показано, что назначение лизиноприла улучшает как клинические, гемодинамические (САД, ДАД), эхокардиографические параметры, так и качество жизни у пациентов с ХСН [16]. И.Г. Ивановым (2004) показано, что у пациентов с ХСН на фоне приема лизиноприла отмечалось значимое улучшение качества жизни, а также были характерны менее дезадаптивные типы отношения к болезни, более активная жизненная позиция, что авторы связывали с улучшением соматического состояния [17].

Активное лечение депрессивных расстройств у больных с ХСН также связано с улучшением КЖ на фоне невысокой распространенности побочных эффектов; наиболее перспективной группой антидепрессантов для лечения данной категории больных являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и СИОЗС и норадреналина (СИОЗСН), т.к. они обладают минимальным влиянием на ССС и высоко эффективны [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КЖ у пациентов с ХСН зависит от наличия депрессии, что необходимо учитывать при проведении обследования и соответствующего лечения.

Список литературы

- Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области // Российский кардиологический журнал. 2010; 2: 78–83.
[Smirnova E.A. The study of prevalence and etiology of chronic heart failure in the Ryazan region // Rossijsky kardiologicheskij zhurnal. 2010; 2: 78–83.]
- Фомин И.В. Как мы лечим АГ и ХСН в реальной практике: уроки российского исследования ЭПОХА // Сердечная недостаточность. 2004; 2: 53–54.
[Fomin I.V. How we treat hypertension and heart failure in actual practice: Lessons from the Russian research ЕРОНА // Serdechnaya nedostatochnost'. 2004; 2: 53–54.]
- Мареев В.Ю. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2003; 1: 17–18.
[Mareev V.Yu. The first results of an epidemiological study on the Russian chronic heart failure // Serdechnaya nedostatochnost'. 2003; 1: 17–18.]
- Андрюхин А.Н. Качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией // Российский семейный врач. 2010; 2: 22–26.
[Andryukhin A.N. The quality of life in patients with heart failure with preserved systolic function // Rossijsky semejnij vrach. 2010; 2: 22–26.]
- Темникова Е.А. Качество жизни пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011; 1: 12–16.
[Temnikova E.A. Quality of life of elderly patients with chronic heart failure // Medicinsky vestnik Severnogo Kavkaza. 2011; 1: 12–16.]
- Bennet S.J., Oldridge N.B., Eckert G.J. et al. Discriminant properties of commonly used quality of life measures in heart failure // Quality of Life Research 2002; 11(4):349–359.
- Alonso J., Ferrer M., Gandek B. et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project // Quality of Life Research 2004; 13:283–298.
- Patrick D.L., Deyo R.A. Generic and diseasespecific measures in assessing health status and quality of life // Medical Care 1989; 27(3 Suppl):217–232.
- Guyatt G.H., Feeny D.H., Patrick D.L. Measuring health-related quality of life // Annals of Internal Medicine 1993; 118(8):622–629.
- Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M. et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia // Am. J. Cardiol. 2002; 89(4):419–424.
- Joynt K.E., Whellan D.J., O'Connor C.M. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. Biol. Psychiatry 2003; 54(3):248–261.
- Hoekstra T., Jaarsma T., van Veldhuisen D.J. et al. Quality of life and survival in patients with heart failure // Eur. J. Heart Fail 2012.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. 2008; 29:2388–2442.
- Zuluaga M.C., Guallar-Castillon P., Lopez-Garcia E. et al. Generic and diseasespecific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. Eur. J. Heart Fail 2010; 12:1372–1378.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert Consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // Rev. Esp. Cardiol. 2004. № 57(12). P. 1213–1232.
- Rusztly L., Nagy A., Szónyi T. et al. Effectiveness of Lisinopril in the treatment of heart failure // Orv. Hetil. 2000. № 20; 141(34). P. 1867–1872.
- Иванов И.Г., Шишкин А.Н., Петрова Н.Н. Качество жизни и тип отношения к болезни у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и микроальбуминурией на фоне терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // Нефрология. 2004; 8 (3): 52–55.
[Ivanov I.G., Shishkin A.N., Petrova N.N. Quality of life and the type of attitude to the disease in patients with severe heart failure and microalbuminuria during therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors // Nefrologiya. 2004; 8 (3): 52–55.]
- Антохин Е., Горина Л., Либис Р. Качество жизни пациентов с ХСН на фоне терапии антидепрессантом // Врач. 2011; 5: 79–82.
[Antokhin E., Gorina L., Libis R. The quality of life in patients with chronic heart failure during therapy with antidepressant // Vrach. 2011; 5: 79–82.]

Е.С. Терновая,
аспирант кафедры психиатрии и психосоматики
ИПО Первого МГМУ им И.М. Сеченова

Б.А. Волеь,
д.м.н., профессор кафедры психиатрии
и психосоматики ИПО Первого МГМУ
им И.М. Сеченова

Е.А. Сыркина,
к.м.н., доцент кафедры профилактической
и неотложной кардиологии ИПО Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

И.Б. Ардзинба,
аспирант кафедры профилактической
и неотложной кардиологии ИПО Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

E.S. Ternovaya,
post-graduate student of the chair of psychiatry
and psychosomatics of the Institute of professional
education of the I.M. Sechenov First MSMU

B.A. Volel,
MD, prof. of the chair of psychiatry and psychosomatics
of the Institute of professional education
of the I.M. Sechenov First MSMU

E.A. Syrkina,
PhD, assistant prof. of the chair of preventive
and emergency cardiology of the Institute of professional
education of the I.M. Sechenov First MSMU

I.B. Ardzinba,
post-graduate student of the chair of preventive
and emergency cardiology of the Institute of professional
education of the I.M. Sechenov First MSMU

РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(НА МОДЕЛИ КАРДИОПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ СИНДРОМОВ)

PERSONALITY DISORDERS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(ON MODEL OF CARDIOPERSONIFIED SYNDROMES)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Елена Абрамовна Сыркина, доцент кафедры про-
филактической и неотложной кардиологии
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1
Телефон: 8 (499) 248—78—66
E-mail: e_syrkina@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 03.04.2014
Статья принята к печати: 21.05.2014

CONTACT INFORMATION:

Elena Abramovna Syrkina, assistant prof. of the chair of preventive
and emergency cardiology
Address: 6—1 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248—78—66
E-mail: e_syrkina@mail.ru
The article received: 03.04.2014
The article approved for publication: 21.05.2014

Аннотация. В основу рабочей гипотезы положено представление о расстройстве личности и сердечно-сосудистых заболеваниях (с учетом течения и приверженности к терапии) как об изначально независимых рядоположенных дименсиях (в противоположность мнению о расстройстве личности как факторе предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям), взаимодействие которых формируется на всем пространстве кардиоваскулярной патологии. **Цель исследования:** изучение взаимодействия личностных аномалий (соматоперцептивные акцентуации) с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом динамики кардиоваскулярной патологии. **Материалы и методы:** кардиологическое (с использованием стандартных методик и критериев оценки динамики сердечно-сосудистой патологии), неврологическое, психопатологическое обследование пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. **Результаты:** Выделено 3 кардиоперсонифицированных синдрома, формирующихся при взаимодействии соматической патологии и расстройства личности: сердечно-сосудистые заболевания с благоприятным, конгруэнтным соматоперцептивной акцентуации (соматотония/невропатия) расстройства личности течением; сердечно-сосудистые заболевания с неблагоприятным, провоцированным соматоперцептивным расстройством личности (соматодисгнозия с отчуждением образа тела) течением; сердечно-сосудистые заболевания с неблагоприятным, коморбидным невропатической акцентуации, расстройства личности течением. **Выводы:** при благоприятном течении сердечно-сосудистого заболевания в условиях конгруэнтной соматоперцептивной акцентуации — расстройство личности способствует улучшению прогноза заболевания (профилактика осложнений, высокая приверженность терапии). При неблагоприятном течении сердечно-сосудистого заболевания в условиях соматодисгнозии с отчуждением образа тела/невропатии — расстройство личности ассоциируется с ухудшением прогноза кардиоваскулярной патологии (развитие осложнений, низкая приверженность терапии).

Annotation. The present study is based on a working assumption that personality disorders (somatoperceptive accentuation) and cardiovascular diseases (coronary heart disease, arterial hypertension) are initially independent dimensions and interact throughout the cardiac pathology (as opposed to the opinion that personality disorder is a predisposition factor for cardiovascular diseases). **Objective:** to study the interaction of different types of personality disorders (somatoperceptive accentuation) with cardiovascular diseases (on the model of arterial hypertension and coronary heart disease), taking into account the course of heart disease and therapy adherence. **Methods:** patients with arterial hypertension and coronary heart disease from the department of cardiology underwent cardiological examination using standart techniques, clinical interview with psychiatrist. Criteria for assessing prognosis of cardiovascular disease were developed. **Results:** 3 specific psychosomatic\cardiopersonified syndromes, formed by interaction of personality disorders and somatic illness, were obtained: the first — with a favorable course of cardiovascular disease, congruent somatoperceptive accentuation (somatotomy/neuropathy) of personality disorder; second — with adverse course of cardiovascular disease, provoked by somatoperceptive personality disorder (body image aloof); third — with unfavorable course of cardiovascular disease, comorbid neuropathic accentuation of personality disorder.

Conclusion: favorable course of cardiovascular disease in condition of congruent somatoperceptive accentuation: personality disorder helps to improve the prognosis of the disease (prevention of complications, high therapy adherence). Unfavorable course in condition of body image aloof\neuropathy: personality disorder is associated with worsening of the prognosis (complications, low therapy adherence).

Ключевые слова. Соматоперцептивные акцентуации, кардиоперсонифицированный синдром, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, приверженность терапии.

Keywords. Arterial hypertension, coronary heart disease, adherence to cardiovascular medication, personality disorder, cardiopersonified syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет расстройство личности (РЛ) рассматривалось как пусковой фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В результате проведения масштабных исследований, посвященных поиску особых характерологических черт больных с ССЗ, выделены специфические типы личности: «коронарная» (нетерпеливость, агрессивность к окружающим, враждебность), «гипертоническая» (гневливость, чувство вины за собственные враждебные импульсы, повышенная потребность в одобрении со стороны окружающих) [Dunbar F., 1947], тип А (амбициозность, ответственность, внутреннее напряжение, конкурентность, стремление любой ценой достичь цели [Friedman M., Rosenman R.H., 1974]) и тип Д («негативная возбудимость» — тенденция испытывать отрицательные эмоции [Denollet J., 1998]).

На современном уровне знаний достоверность сформулированных H.F.Dunbar, M. Friedman, R. Rosenman и J. Denollet гипотез получила подтверждение лишь на частных выборках больных [Beutel M.E. et al., 2012; Sirri L. et al., 2012], а оценка коморбидных связей РЛ и ССЗ происходит, как правило, без учета параметров сердечно-сосудистой патологии (тяжесть, закономерности течения, осложнения) и приверженности пациентов терапии.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В аспекте существующей дискуссионности вокруг роли РЛ в динамике ССЗ оправдан поиск альтернативных путей взаимодействия (противоположных воззрению о наличии прямой зависимости между факторами РЛ и кардиоваскулярной патологией). В основу рабочей гипотезы положено пред-

ставление о личности и сердечно-сосудистой патологии как об изначально независимых дименсиях, взаимодействие которых формируется не только в дебюте, но и на всем пространстве заболевания. В качестве составляющих, соучаствующих в процессе коморбидных соотношений, учитываются не только РЛ (соматоперцептивные акцентуации)¹, но и особенности динамики ССЗ (благоприятное / неблагоприятное течение), приверженность пациентов к кардиотропной терапии.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли соматоперцептивных акцентуаций в динамике сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца).

Задачи исследования:

определение соматоперцептивных акцентуаций, соучаствующих в коморбидных связях с ССЗ;

¹ Для анализа РЛ в настоящем исследовании избрана группа аномалий соматопсихической сферы — соматоперцептивные психопатии\акцентуации [Lemke R., 1951], наиболее полно отражающие свойства личности, ответственные за уязвимость к воздействию соматической болезни. В ряду соматоперцептивных акцентуаций выделено 3 основных типа:

- соматопатия / невропатия [B. Morel, 1860]: вегетативная лабильность, сенсбилизация к инфекционным агентам; «псевдоаллергические» реакции, немотивированный субфебрилитет, метеочувствительность и пр;

- соматотония [W. Sheldon. 1940]: ощущение повышенного телесного тонуса, сочетающееся с потребностью в регулярной физической активности — «культ тела» (занятия спортом, толерантность к нагрузкам, выносливость);

- соматодистония с отчуждением образа тела [Cash T., Smolak L., 2012]: безразличие к проявлениям телесной сферы, незаинтересованность в поддержании физической формы (нерегулярное питание, отсутствие режима сна и отдыха), высокая толерантность / нечувствительность к болевым стимулам.

выделение кардиоперсонифицированных (психосоматических)² синдромов, формирующихся в процессе перекрывания соматоперцептивных акцентуаций и симптомокомплексов ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено при совместном участии сотрудников кафедры психиатрии и психосоматики (зав. кафедрой — академик РАН А.Б. Смулевич) и кафедры неотложной и профилактической кардиологии (зав. кафедрой — проф. А.Л. Сыркин) Института профессионального образования (директор — профессор Е.В. Ших) Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (ректор — чл.-корр. РАН, профессор П.В. Глыбочко), а также доцента кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Вахниной Н.В. (зав. кафедрой — профессор Парфенов В.А.).

Набор материала проводился на базе клиники кардиологии (директор — проф. А.Л. Сыркин) Университетской клинической больницы № 1 (гл. врач — к.м.н. Бабенко О.В.) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Исследование проводилось клиническим и инструментальным методом. Каждый пациент подвергался психопатологическому, неврологическому (МРТ головного мозга и др.) и соматическому обследованию с анализом субъективных и объективных анамнестических данных.

Кардиологическое обследование включало проведение ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЭхоКГ, стресс-тесты (тредмил-тест / стресс ЭхоКГ, скintiграфия миокарда с нагрузкой), коронароангиографию, спироэргометрию. Лабораторное обследование выполнялось по стандартным методикам в условиях клинко-диагностической лаборатории при стационаре.

Критерии включения:

длительность течения ССЗ не менее 3-х лет (достаточный временной интервал для оценки характера течения ИБС и АГ, а также приверженности к кардиотропной терапии);

для больных ИБС: подтвержденный диагноз ИБС: I25.2 — перенесенный в прошлом ИМ; I25.1 — атеросклеротическая болезнь сердца (достоверно значимый коронарный атеросклероз, подтвержденный результатами коронароангиографии);

для больных АГ: подтвержденный диагноз АГ (I10-I14 по МКБ-10): артериальная гипертония I—III стадии с исключенным вторичным характером заболевания (эндокринная, почечная, вазоренальная гипертония, коарктация аорты, беременность, неврологические заболевания и нарушения).

Сформулированы также основные критерии оценки динамики заболевания [Сыркин А.Л., Сыркина Е.А., 2011, цит. по: Сыркина Е.А., Горбунова А.А., 2013]: неблагоприятное течение ИБС валидизировалось при обнаружении у пациента одной из двух конечных точек — хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса и стенокардия III—IV функционального класса при невозможности реваскуляризации миокарда; неблагоприятное течение гипертонии соответствовало признакам II—III стадии АГ. Дополнительным критерием оценки течения ССЗ являлось определение комплаентности пациентов: при АГ — постоянный прием гипотензивной терапии [Claxton A.J. et al., 2012]; при ИБС — прием кардиотропной терапии и соблюдение режима тренировочных нагрузок [Choudhry N.K. et al., 2011].

Критерии исключения для группы больных ИБС: неконтролируемая артериальная гипертония, гемодинамически значимые пороки сердца, декомпенсированное легочное сердце.

Критерии исключения для группы больных АГ: сахарный диабет, стенокардия III—IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса.

Критерии исключения по психическому состоянию: шизофрения (F20.0), хронические бредовые расстройства (F22); острые психотические расстройства (F23); шизоаффективные расстройства (F25); биполярное аффективное расстройство (F31.0); органические психические расстройства (F00).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Итоговая выборка составила 100 наблюдений (51 пациент с ИБС — 24 женщ., 27 мужч., ср. возраст $69,4 \pm 6,5$ лет; 49 пациентов с АГ — 27 женщ., 22 мужч., ср. возраст $62,2 \pm 8,6$ лет). Представленное гендерное распределение (1:1) соотносится с популяционными характеристиками пациентов АГ и ИБС [Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2012]. Преобладание в выборке пациентов возрастной категории 60—79 лет (68 набл., 68%) также соответствует эпидемиологическим показателям больных ИБС и АГ.

Превалирующими в общей выборке являются неработающие лица (63 набл. — 63%), что соответствует преобладанию в изученной когорте больных пожилого возраста. При этом обращает на себя внимание тот факт, что если в группе ИБС пода-

² Психосоматический синдром — симптомокомплекс, при котором взаимодействие личностных, психологических и психопатологических нарушений с проявлениями соматической патологии оказывает существенную роль в особенностях формирования и динамики телесного недуга [Kellner R., 1994].

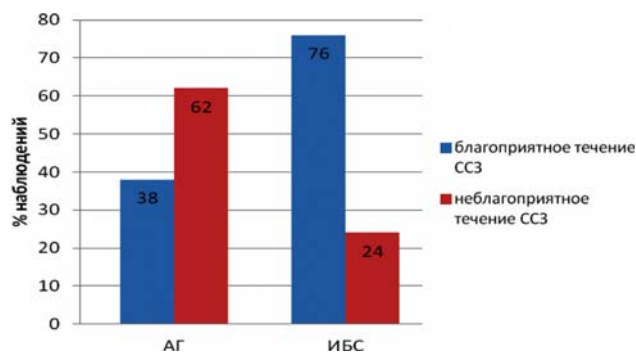


Рис. 1. Распределение больных по типам течения ССЗ

вляющее число пациентов (40 набл., 79%) получают пенсию по возрасту или инвалидности, то 53% (26 набл.) больных АГ продолжают работать.

В соответствии с выделенными критериями оценки динамики ССЗ в группе пациентов ИБС преобладают лица с благоприятным течением (79%), в группе АГ — с неблагоприятным течением (55%).

Анализ влияния личностного фактора (соматоперцептивные акцентуации, РЛ) на течение кардиоваскулярной патологии позволяет выделить 3 кардиоперсонифицированных синдрома (рис. 2):

I. ССЗ с благоприятным, конгруэнтным соматоперцептивной акцентуации (соматотония / невропатия) РЛ течением;

II. ССЗ с неблагоприятным, провоцированным соматоперцептивным РЛ (соматодисгнозия с отчуждением образа тела) течением;

III. ССЗ с неблагоприятным, коморбидным невропатической акцентуации РЛ течением.

Несмотря на различия конституционального фактора (соматотония / невропатия) пациенты с благоприятным течением ССЗ сформировали единую группу, поскольку взаимодействие обоих факторов в этих случаях оказалось сопоставимым как для категории больных с невропатией, так и с соматотонией.

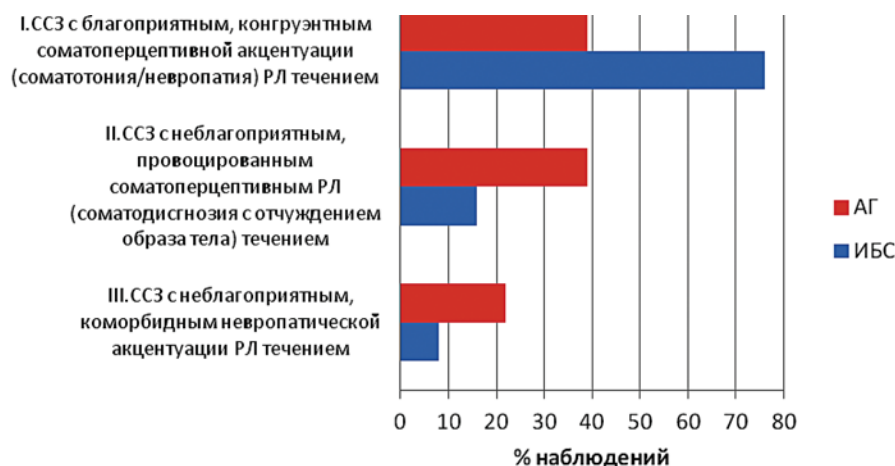


Рис. 2. Распределение больных изученной выборки по выделенным синдромам

Обращает на себя внимание тот факт, что если в группе больных ИБС значительно преобладали (76%) лица с первым синдромом, то в группе АГ различия были не столь значительными — в равной степени больные распределились между первым (39%) и вторым (39%) синдромами.

Следует отметить, что изначально все пациенты были сопоставимы по набору факторов риска, возрасту дебюта и тяжести симптомов сердечно-сосудистого заболевания, что позволило проследить влияние личностных расстройств на динамику соматической патологии. При этом осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), дилатация левого предсердия (ЛП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек 3-й степени (ХБП), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) / транзиторная ишемическая атака (ТИА), фибрилляция предсердий (ФП) для АГ; ХСН I–II или III–IV функционального класса, стенокардия III–IV функционального класса, ФП для ИБС) при I синдроме развивались у значительно меньшего количества пациентов или были выражены в незначительной степени (рис. 3, 4).

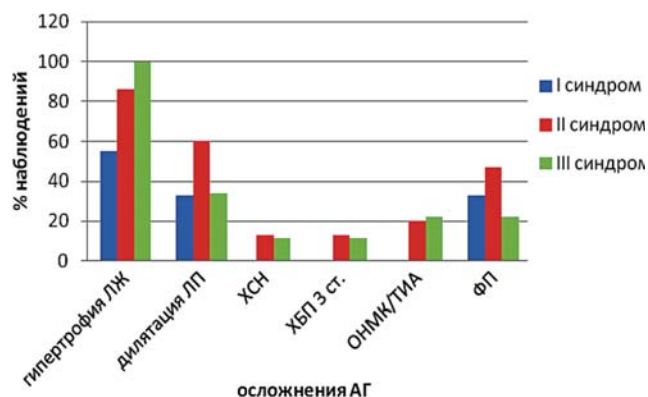


Рис. 3. Осложнения АГ в зависимости от выделенного синдрома

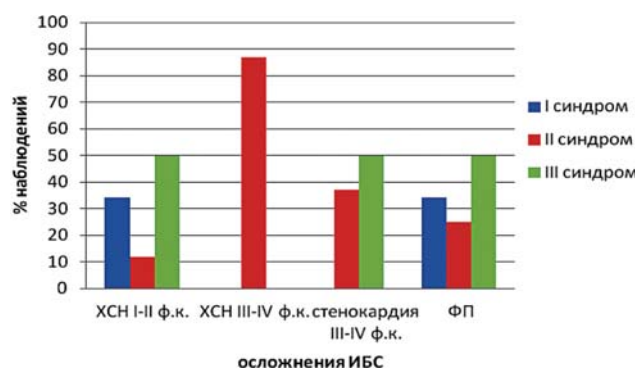


Рис. 4. Осложнения ИБС в зависимости от выделенного синдрома

ССЗ с благоприятным, конгруэнтным соматоперцептивной акцентуации (соматотония / невропатия) РЛ течением

В выборку было включено 58 пациентов: 39 пациентов с ИБС (16 женщ., 23 мужч., средний возраст $69,4 \pm 6,4$ года) и 19 пациентов с АГ (11 женщ., 8 мужч., средний возраст $57 \pm 6,9$ лет).

Для большинства пациентов, рассматриваемых в рамках первого синдрома, предпочтительной соматоперцептивной акцентуацией является соматотония (62%)³, проявления которой благоприятным образом сказываются на течении ССЗ.

В рамках данного кардиоперсонифицированного синдрома течение ИБС, несмотря на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и/или реваскуляризацию миокарда, носило благоприятный характер. В случае АГ, несмотря на длительный (до 25 лет) стаж заболевания, развития осложнений (ХСН, ХБП, ОНМК/ТИА) не отмечалось ни у одного пациента.

Обладая изначально высоким уровнем тренированности, склонностью к регулярным занятиям спортом, а также отсутствием в большинстве случаев вредных привычек и лишнего веса, пациенты и в случае хронической болезни продолжают придерживаться активного модуса поведения: с помощью нарастающих нагрузок (быстрая ходьба, пробежки, занятия спортом — горные лыжи, подводное плавание) преодолевают проявления кардиоваскулярного заболевания, пытаясь прежде всего восстановить и сохранить высокий уровень социального и психологического функционирования. При данном кардиоперсонифицированном синдроме, несмотря на

³ У меньшей части пациентов (38% набл.), относящихся к обсуждаемому кардиоперсонифицированному синдрому, соматоперцептивная акцентуация представлена невропатией. Несмотря на противоположный по отношению к соматотонии личностный тип, в целом влияние на течение болезни оказалось аналогичным. Приверженность врачебным рекомендациям, четкое следование режиму физических нагрузок (регулярные аэробные нагрузки без превышения рекомендованных пределов) и диеты обеспечивало стабильность состояния сердечно-сосудистой системы.

превышение в некоторых случаях рекомендованного уровня нагрузок, отрицательной динамики ССЗ не наблюдается. В случае ИБС высокие показатели реабилитации после сердечных катастроф соотносятся и с оздоровительным режимом, включающим общеукрепляющие мероприятия — плавание, гимнастика на свежем воздухе.

При оценке приверженности терапии обращает на себя внимание присущая пациентам рациональная избирательность по отношению к кардиотропным препаратам, направленная на минимизацию количества принимаемых лекарственных средств. В то же время регулярный прием наиболее значимых групп препаратов (статины и бета-блокаторы) позволяет в большинстве случаев предотвращать прогрессирование заболевания и развитие осложнений. В свою очередь, незначительная выраженность клинических симптомов АГ\ИБС и стабильность лабораторно-инструментальных показателей позволяет контролировать болезнь при помощи минимального (из рекомендованного специалистами) объема препаратов.

II. ССЗ с неблагоприятным, провоцированным соматоперцептивным РЛ (соматодисгнозия с отчуждением образа тела) течением

В когорту больных, относящихся ко второму кардиоперсонифицированному синдрому, вошло 27 пациентов: 8 наблюдений (4 женщ., 4 мужч., ср. возраст $70 \pm 8,2$ года) с ИБС и 19 пациентов с АГ (8 женщ., 11 мужч., ср. возраст $63,1 \pm 8,7$ лет). Преобладающая соматоперцептивная акцентуация — соматодисгнозия с отчуждением образа тела (65%)⁴.

Несмотря на изначально благоприятную динамику АГ (стабильное повышение АД без кризов, длительный период отсутствия осложнений), у всех больных наступал момент декомпенсации патологии — присоединялись поражения органов-мишеней (гипертрофия стенок ЛЖ, дилатация ЛП, фибрилляция предсердий; ХСН и ХБП 3-й степени; в анамнезе 3-х пациентов — перенесенные ОНМК), а уровень АД поддавался лишь частичному контролю — целевые цифры давления достичь не удавалось.

Неблагоприятной тенденции заболевания способствовало и несвоевременное обращение больных за медицинской помощью — в большинстве случаев уже на стадии формирования осложнений АГ (после перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА), в связи с появлением эпизодов фибрилляции предсердий).

В 50% набл. ИБС дебютировала острым инфарктом миокарда, в 50% — стенокардией напряжения. У 100% пациентов с данным кардиоперсонифицированным синдромом на момент обследования имели место стенокардия III–IV ф.кл. при невоз-

⁴ У остальных пациентов соматоперцептивная акцентуация реализовывалась в рамках соматотонии (35%).

возможности реваскуляризации и/или ХСН III–IV ф. кл. (исследовательские критерии неблагоприятного течения).

Неблагоприятная динамика ССЗ у пациентов, относящихся ко второму кардиоперсонифицированному синдрому, связана, прежде всего, с полным игнорированием кардиотропной / гипотензивной терапии, невзирая на неоднократные госпитализации и полученные от врачей подробные рекомендации. У пациентов с соматодисгнозией приверженность к лечению оценивается как крайне низкая (соблюдение менее 30% врачебных рекомендаций). Даже после многократных разъяснений больные отказываются от постоянной терапии, пропускают прием препаратов, принимая лекарственные средства лишь симптоматически, непродолжительными курсами (до 1-й недели) в случае значительного ухудшения состояния (гипертонические кризы, ТИА, пароксизмы мерцательной аритмии, обострение ХСН с резким нарастанием одышки). Неадекватная минимизация схемы приема (исключение β -блокаторов и статинов) ведет к быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов и, как следствие, ухудшению прогноза заболевания. При этом наличие осложнений (инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН) способствует увеличению количества одновременно назначаемых лекарственных средств, что также негативным образом сказывается на приверженности лечению (недовольство сложной схемой, нежелание тратить деньги на «лишние», по мнению пациентов, лекарства).

Следует подчеркнуть, что в условиях описываемого кардиоперсонифицированного синдрома низкая приверженность терапии не соотносилась ни с возрастом пациентов, ни с уровнем образования. В большинстве случаев отказ от постоянного приема гипотензивной терапии мотивируется нежеланием принятия роли хронического больного. При этом даже значимые проявления ССЗ (пароксизмы фибрилляции предсердий, ОНМК, стойко повышенное АД с частыми кризами) трактуются как возрастные изменения сосудов, а телесный дискомфорт не сопровождается тревогой за здоровье, а рассматривается лишь как «помеха» для работы. Несмотря на отягощенный семейный анамнез (инсульты у родственников, длительная инвалидизация близких в результате ОНМК), гипертония не ассоциируется в сознании пациентов с риском развития фатальных для жизни осложнений.

Среди других причин неблагоприятной динамики ССЗ — отказ (даже на стадии декомпенсации) от соблюдения диеты, нежелание изменить образ жизни: сохранение вредных привычек — курение, алкоголь, гиподинамия в сочетании с эпизодическими чрезмерно интенсивными нагрузками (например, работа на приусадебном участке). В разговоре о прогнозе и возможных осложнениях пациенты с

беспечностью заявляют о хорошей переносимости заболевания, сообщают, что придерживаются «философских взглядов на жизнь» («чему быть, того не миновать»).

ССЗ с неблагоприятным, коморбидным невропатической акцентуации РЛ течением

В выборку было включено 15 пациентов: 4 пациента с ИБС (4 женщ., средний возраст $68,7 \pm 3,7$ лет); 11 пациентов с АГ (8 женщ., 3 мужч., средний возраст $69,9 \pm 5,1$ лет). Предпочтительной соматоперцептивной акцентуацией для данного синдрома являлась невропатия (75% набл.)⁵.

В рамках выделенного кардиоперсонифицированного синдрома течение ССЗ носило неблагоприятный характер. Пациенткам с ИБС были проведены операции реваскуляризации без значительного эффекта (рецидив ангинозных болей спустя год после стентирования / АКШ, на КАГ — признаки окклюзии стентов и пр.). В связи с невозможностью проведения повторной реваскуляризации миокарда проводились курсы ударноволновой терапии, приводящие лишь к временному улучшению состояния.

Неблагоприятное течение АГ соотносится с диагностированной в 82% набл. гипертрофией стенок ЛЖ, дилатацией ЛП в 45% набл., присоединением ФП в 45% набл. В анамнезе у 18% пациентов — перенесенные ОНМК. Невозможность добиться целевых показателей АД связана (в рамках этого синдрома) в том числе и с психогенной провокацией подъемов АД, а также с амплификацией гипертонических кризов, проявлениями соматоформных расстройств.

Негативные тенденции динамики ИБС при этом типе соотносятся, прежде всего, с отказом пациентов выполнять рекомендованные тренировочные нагрузки, которые занимают ведущее место в реабилитационных мероприятиях больных ИМ на постстационарном этапе. Охваченные тревогой за здоровье, опасаясь возобновления болевых ощущений, пациенты избегают даже минимального физического напряжения (работа по дому, пешие прогулки и пр.), что приводит с одной стороны к гиподинамии, нарастанию массы тела, снижению толерантности к глюкозе, а с другой — способствует прогрессированию недостаточности кровообращения. При появлении малейшего телесного дискомфорта, зачастую напрямую не связанного с объективным ухудшением состояния, больные проводят дни в постели, перекладывая на родных домашние обязанности.

Вторая составляющая неблагоприятного течения ССЗ, связанная с фактором невропатии — повышенная чувствительность пациентов к телесным ощущениям, болевым стимулам, а также побочным эффектам кардиотропной / гипотензивной тера-

⁵ В остальных случаях в качестве соматоперцептивной акцентуации выступала соматотония (25% набл.).

пии. Основываясь на субъективных ощущениях, больные по своему усмотрению ограничивают объем рекомендуемых врачом препаратов, титруют дозы в сторону снижения. Опасаясь развития зависимости от лекарств или привыкания, не придают значения объективным показателям работы сердечно-сосудистой системы (динамика ЭКГ и пр.), а в ряде случаев — из-за страха быть информированным о плохом прогнозе заболевания или возможных осложнениях — откладывают необходимые диагностические или оперативные вмешательства.

В части наблюдений данного кардиоперсонализированного синдрома обращают на себя внимание проявления сверхценной ипохондрии — у пациентов с паранойяльным РЛ (разработка собственных концепций заболевания, предпочтение методов народной медицины вопреки врачебным рекомендациям). Для пациентов с истерическим РЛ характерны явления истеро-ипохондрии (телесные сенсации, истерофобии, частая смена лечащих врачей в связи с претензиями к качеству оказываемой помощи).

ВЫВОДЫ

Представленные на модели кардиоперсонализированных синдромов данные отражают модулирующую роль соматоперцептивных акцентуаций в динамике ССЗ. Так, при первом синдроме — благоприятном течении ССЗ в условиях конгруэнтной соматоперцептивной акцентуации — РЛ способствует улучшению прогноза заболевания (профилактика осложнений, высокая приверженность терапии). Напротив, при втором и третьем синдроме — неблагоприятном течении ССЗ в условиях соматодисгнзии с отчуждением образа тела / невропатии — РЛ ассоциируется с ухудшением прогноза кардиоваскулярной патологии (развитие осложнений, низкая приверженность терапии).

Список литературы

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 101–104. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Gender differences of cardiovascular pathology // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012; 11 (4): 101–104.]
- Сыркина Е.А., Горбунова А.А. Расстройства личности и соматическое заболевание (на модели ишемической болезни сердца), рецензия на статью В.Э. Медведева и соавт. «Психосоматические заболевания в кардиологии: типология и клинико-динамические характеристики» // Психические расстройства в общей медицине. 2013; 1: 47–49. [Syrkina E.A., Gorbunova A.A. Personality disorder and physical illness (on the model of ischemic heart disease), review of the article of V.E. Medvedev et al. «Psychosomatic diseases in cardiology: typology and clinical characteristics of the dynamic» // Psikhicheskie rasstrojstva v obschej medicine. 2013; 1: 47–49.]
- Beutel M.E., Wiltink J., Till Y. et al. Type D personality as a cardiovascular risk marker in the general population: results from the Gutenberg health study // Psychotherapia Psychosomatics. 2012; 81 (2): 108–117.
- Cash T., Smolak L. Body Image, Second Edition: A Handbook of Science, Practice, and Prevention. New York: Guilford Press, 2012. 250 p.
- Choudhry N.K., Fischer M.A., Avorn J. et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications // Arch. Intern. Med. 2011; 171(9): 814–822.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther. 2012; 23: 1296–1310.
- Denollet J. Personality and coronary heart disease: The Type D Scale-16 (DS16) // Annals of Behavioral Medicine. 1998; 20: 209–215.
- Dunbar H.F. Mind and Body: Psychosomatic Medicine. New York: Random House, 1947. 250 p.
- Friedman M., Rosenman R.H. Type A behavior and your heart. New York: Knopf, 1974. 270 p.
- Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders // Psychotherapia and Psychosomatics 1994; 61(1-2): 4–24.
- Lemke R. Über die Bedeutung der Leibgefühle in der psychiatrischen Diagnostik // Psychiatry Neurology Medical Psychology. 1951; 3: 325–340.
- Morel B.A. Traité des maladies mentales. Paris: Masson, 1860. 430 p.
- Sheldon W.H. Body and temperament types. New York: Random House, 1940. p. 104.
- Sirri L., Fava G.A., Guidi J. et al. Type A Behaviour: A Re-appraisal of Its Characteristics in Cardiovascular Disease // International Journal of Clinical Practice 2012; 66(9): 854–861.

Н.А. Геппе,*д.м.н., заслуженный врач РФ,
директор НОКЦ «Здоровый ребенок», профессор,
заведующая кафедрой детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***С.И. Шаталина,***к.м.н., ассистент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Н.А. Крылова,***к.м.н., ассистент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***В.С. Мальшев,***д.б.н., к.т.н., профессор Московского
государственного энергетического института***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***S.I. Shatalina,***PhD, assistant of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU***N.A. Krylova,***PhD, assistant of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU***V.S. Malyshev,***Doctor of biology, PhD, prof. of the Moscow state
power engineering institute*

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И ЗАТЯЖНЫМ КАШЛЕМ

PHYSIOTHERAPY TREATMENT IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND PROLONGED COUGH

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Наталия 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 education-
al 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 проблемы лечения детей с обструктивным бронхитом и затяжным кашлем физиотерапевтическими методами.

Annotation. The article considers the problems of treatment of the children with obstructive bronchitis and prolonged cough with physiotherapy methods.

Ключевые слова. Педиатрия, обструктивный бронхит, физиотерапевтическое лечение.

Keywords. Pediatrics, obstructive bronchitis, physiotherapy treatment.

До настоящего времени в педиатрии наиболее распространенными остаются острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей, начиная с первых лет жизни, нередко повторные, на фоне которых нарушается функциональная активность компенсаторных механизмов в организме ребенка, изменяется иммунологическая реактивность, возникает возможность формирования рецидивирующих и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Определенные успехи достигнуты в профилактике и медикаментозном лечении таких детей. Вместе с тем возможно возникновение побочных и аллергических реакций на лекарственные препараты, нередко трудности в индивидуальном выборе эффективного препарата. Среди нелекарственных средств реабилитации детей, часто болеющих ОРЗ, с различными проявлениями как со стороны верхних, так и нижних дыхательных путей, большое значение имеют физические факторы. В настоящее

время одним из направлений современной физиотерапии является лечебное применение сверхслабых электромагнитных волн нетепловой интенсивности. [1]

Экспериментальными клиническими исследованиями установлено, что электромагнитное излучение (ЭМИ) сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности оказывает лечебное действие [2, 3]. Изучение отдельных сторон механизма лечебного действия ЭМИ выявило роль и значение этого физического фактора в запуске собственных регуляторных механизмов целостного организма. По результатам клинической практики, успешность лечебного воздействия на тело человека ЭМИ сантиметрового диапазона и нетепловой интенсивности базируется не только на частоте излучения, но и на методических деталях применения этого воздействующего фактора [4]. Доминирующими среди них являются: выбор точки (или системы точек) приложения воздействия на тело человека, время проведения сеансов воздействия в течение суток и определение продолжительности воздействия на выбранную точку (последовательность и длительность воздействия на каждую точку, если она не одна). Эффективность при применении ЭМИ в значительной мере зависит от того, насколько облучаемые участки кожи совпадают по локализации с биологически активными точками, которые известны при лечении соответствующих заболеваний методом иглотерапии. Для генерации ЭМИ сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности создан аппарат «Астер», (зарегистрирован в Государственном реестре изделий медицинской техники) оказывающий противовоспалительное бронхолитическое и мукорегуляторное действие [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова у 80 детей в возрасте от 2 до 15 лет с обструктивным бронхитом легкой и средней тяжести, а также детей, страдающих затяжным кашлем после перенесенного ОРЗ, в комплексной терапии использовали аппарат «Астер» согласно рекомендациям на кожную проекцию дыхательных путей — «легочный треугольник», определяемый на передней поверхности тела человека в числе зон, именуемых «зонами Захарьина—Геда». Вершинами этого условно выделяемого треугольника являются середины левой и правой ключиц и нижний конец мечевидного отростка. Воздействие аппаратом осуществляется не на отдельные точки, а на всю зону. В аппарате «Астер» используется сантиметровое излучение (т. к. размеры зоны больше, чем отдельно взятые точки акупунктуры). Воздей-

ствие рекомендуется осуществлять между 7–9 и 19–22 часами.

Аппарат «Астер» — это устройство не инвазивного воздействия электромагнитного поля заводского нетепловой интенсивности на частоте порядка 4,2 Гц, модифицированное по амплитуде в диапазоне частот от 50 Гц до 20 кГц (длина волны порядка 7,2 см, плотность потока <100 мкВт·см²). Сеансы воздействия можно проводить как в стационарных, так и в домашних условиях.

Продолжительность сеанса определяется возрастом пациента: от 1 до 3 лет — 4–6 мин., от 3 до 7 лет — 5–8 мин., старше 7 лет — 7–10 мин. Сеансы проводятся два раза в день, между 7–9 часами утра и 19–22 часами вечера, продолжительностью — 2–3 недели. Длительность физиотерапевтического лечения определена в предыдущих исследованиях и является оптимальной для достижения стойкой ремиссии заболевания [1]. При проведении сеанса лечебный поток энергии излучается в направлении поверхности тела пациента. О нормальной работе прибора во время сеанса можно судить по наличию коротких звуковых импульсов через каждую минуту лечения. По истечении заданного времени сеанса прибор автоматически отключается до следующего включения. Проводить сеанс можно через прилагаемую к прибору текстильную подушечку, которая кладется между телом пациента и излучающей поверхностью «Астера», а также через марлевую салфетку или через слой одежды только из натуральных материалов (майка, футболка). Во время сеансов на пациенте не должно быть никаких металлических предметов (цепочки, кулоны, часы).

«Астер» применялся в комплексном лечении с 2–3 дня ОРВИ, протекающей с кашлем, симптомами бронхиальной обструкции легкой и средней тяжести или подключался на 7–8 день при затяжном кашле при недостаточной эффективности других методов.

Противопоказаниями являются состояния, требующие неотложной помощи с использованием ингаляционных и системных кортикостероидов, ингаляционных бронхолитиков, лихорадка выше 37,5С.

Дети наблюдались в динамике в 1, 3, 6, 10 день лечения. Также состояние детей оценивалось через 3 недели.

Эффективность оценивалась по динамике клинических симптомов ОРЗ и особенно кашля в баллах (0 — отсутствует; 1 — слабо выражен, кратковременный, с эффективно откашливаемой мокротой, не нарушает самочувствие ребенка; 2 — умеренно выражен в течение дня, а также ночью, мокрота откашливается; 3 — выражен в течение дня и ночи, мало или непродуктивный, существенно нарушает самочувствие ребенка).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) в динамике оценивали по данным компьютерной бронхофонографии (КБФГ) [5, 6].

КБФГ — метод оценки функции внешнего дыхания, основанный на регистрации специфических акустических феноменов, возникающих при дыхании. Паттерн дыхания записывается при обычном дыхании с помощью микрофона, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот (от 0,2 до 12,6 кГц), включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. В сканированной респираторной волне выделяются три зоны частотного спектра: 0,2–1,2 кГц (низкочастотный диапазон), >1,2–5 кГц (средние частоты), >5 кГц (высокочастотный диапазон). С помощью КБФГ оценивается интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту (акустический компонент работы дыхания — АКРД) вследствие сужения просвета (бронхоспазм, гиперсекреция, отек слизистой оболочки) [5, 7]. КБФГ регистрируется при спокойном дыхании пациента. При проведении метода не требуется специальных дыхательных маневров. Наличие осцилляций в высокочастотном диапазоне (>5 кГц) отражает обструктивные изменения в дыхательных путях. Норма в данном диапазоне составляет до 0,2 мкДж [5]. Повышение АКРД в диапазоне >5 кГц свидетельствует о наличии бронхиальной обструкции [6, 8]. Согласно полученным ранее данным появление осцилляций в высокочастотной части спектра практически у 2/3 детей с ОРЗ и кашлем обусловлено как анатомическими особенностями, так и воспалительным процессом, который сопровождается отеком стенки бронхов, гиперсекрецией и в части случаев бронхоконстрикцией, особенно у детей раннего возраста. Как показывают наши исследования у детей первых лет жизни вне обострения бронхиальной астмы и у детей через месяц после обструктивного бронхита могут выявляться сходные скрытые проявления бронхиальной обструкции [6, 8]. В этом случае последующие ОРЗ, которые у некоторых детей повторяются 4–6 раз в год, могут приводить к затяжному течению болезни и необходимости применения более массивной медикаментозной терапии.

Назначение медикаментозной терапии в группе наблюдаемых пациентов определялось решением лечащего врача. В зависимости от необходимости использовали муколитики, антибиотики, оральные бронхолитики.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группе (основная) ($n=40$, средний возраст $4,4\pm 3,5$ лет) физиотерапию аппаратом «Астер» применяли два раза в день по 4–10 мин. в зависимости от возраста в течение 20 дней в сочетании с медикаментозной терапией. Дети 2 группы (контрольная) ($n=40$, средний возраст $4,0\pm 2,0$ лет) получали только медикаментозную терапию. Терапия была

сходной в обеих группах. 52,5% в 1 группе и 51% во 2 группе получали комбинированный препарат, содержащий муколитик и бронхолитик в сиропе (Аскорил) и 47,5% и 49% соответственно только муколитик (в сиропе или таблетки) бромгексин.

Возраст большинства детей в 1 и 2 группах были от 3 до 6 лет (42,5% и 65% соответственно). Исходно у всех детей ОРВИ протекала с сухим и смешанным кашлем. Кашель оценивали в 3 балла — у 59% детей, в 2 балла — у 41% детей. На фоне субфебрильной температуры в легких выслушивалось жесткое дыхание, небольшое количество сухих и грубых влажных хрипов.

По данным КБФГ, выявлено повышение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне у 70,4% детей, из них >0,3 мкДж — у 30%, > 0,2–0,3 мкДж — у 70%. Повышение АКРД в высокочастотном диапазоне (>5 кГц) в нашей группе было существенно меньше, чем при обострении бронхиальной астмы, когда АКРД может повышаться >0,6 мкДж [4].

Уже к 3 дню лечения у 80% детей в 1 группе отмечено изменение характера кашля. Кашель становился продуктивным на фоне некоторого усиления с эффективным отхождением мокроты. У части детей ($n=4$) в 1 группе отмечалось значительное усиление кашля к 3–5 дню терапии, что коррелировало с некоторым усилением АКРД в среднечастотном диапазоне, что можно объяснить появлением грубых хрипов в бронхах.

Данный факт объясняется улучшением микроциркуляции в стенке бронхов под влиянием сверхслабых электромагнитных волн, что сопровождается уменьшением отека с нормализацией продукции и отхождения слизи в стенке бронхов [1].

К 6–8 дню отмечено снижение кашля у детей в 1 группе (с $2,6\pm 0,1$ балла до $1,3\pm 0,1$ балла, $p<0,01$), по сравнению с контрольной группой (с $2,6\pm 0,15$ до $1,5\pm 0,14$ балла). К 10 дню лечения аппаратом «Астер» у 75% детей 1 группы кашель был купирован полностью, у 25% оставалось редкое покашливание ($0,3\pm 0,1$ балла). У 30% детей 2-й группы влажный кашель сохранялся более 10 дней.

АКРД в высокочастотном диапазоне снизился к 6–8 дню с $0,26\pm 0,02$ мкДж до $0,2\pm 0,02$ мкДж ($p<0,005$) у детей 1 группы. Показатели КБФГ в высокочастотном диапазоне нормализовались к 10–20 дню у 100% детей из группы, получающей терапию «Астер» ($0,17\pm 0,01$ мкДж) и у 70% детей 2 группы ($0,2\pm 0,018$ мкДж).

В связи с недостаточной эффективностью лечения была добавлена антибактериальная терапия троим детям 1 группы (7,5 %) и 10 детям во 2 группе (25%) ($p<0,05$).

Под наблюдением также находились 8 детей с затяжным кашлем (в течение 2–3 недель после перенесенного ОРЗ). У данных пациентов обструктив-

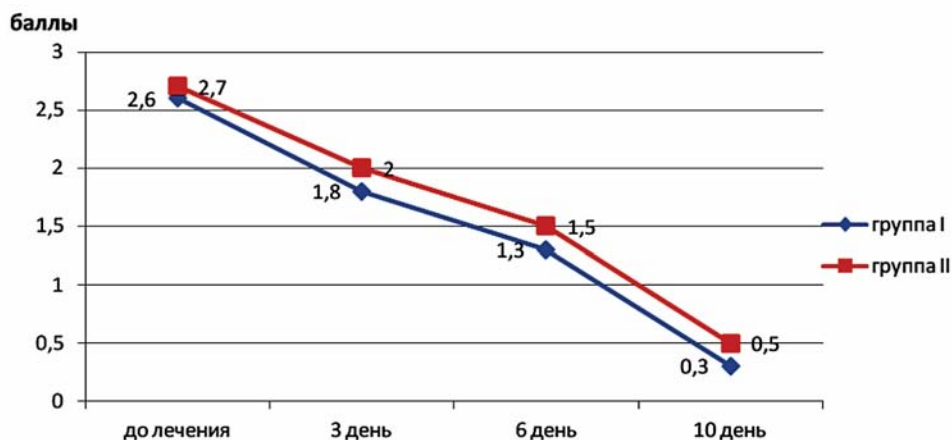


Рис. Динамика кашля у детей в 1 и 2 группах

ные бронхиты возникали по 2–3 раза в год. Детям назначались различные муколитики, симптоматическая терапия, однако у них сохранялись затруднение носового дыхания со слизисто-гнойным отделяемым, кашель смешанного характера в дневные и ночные часы. После консультации ЛОР-врача исключен гнойный синусит. В анализах крови отсутствует воспалительная активность. По данным бронхофонографии у этих детей изменения в высокочастотном диапазоне были минимальные (0,22 мкДж). К терапии был добавлен курс аппаратом «Астер» в течение 20 дней. На фоне лечения у 3 детей на 3–4 день отмечено активное отхождение мокроты, к 7–10 дню кашель был купирован у всех детей.

За время наблюдения ни у одного ребенка из группы, получавших физиотерапию аппаратом «Астер», побочных эффектов выявлено не было, неприятных ощущений не отмечено. У одного ребенка отмечалось выраженное усиление кашля, что потребовало временной отмены физиотерапии. Ле-

чение возобновилось через 4 дня после стабилизации состояния, при этом кашель сохранялся.

Таким образом, сочетание традиционной терапии бронхитов, протекающих с легкими и умеренными проявлениями обструкции с физиолечением аппаратом «Астер» улучшает результаты лечения: быстрее купируются клинические проявления заболевания, восстанавливается проходимость бронхов, у детей с затяжным кашлем нормализуется секреция, снижается чувствительность бронхов к триггерным факторам, тем самым оказывается дополнительный терапевтический эффект.

Список литературы

1. Хан М.А. Применение электромагнитного излучения (ЭМИ) сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности от аппарата «Астер» при заболеваниях органов дыхания у детей. Методические рекомендации. М. 2011.
[Khan M.A. Application of electromagnetic radiation (EMR) in the centimeter range of nonthermal intensity of the device «Aster» in respiratory diseases in children. Guidelines. M. 2011.]
2. Айрапетова Н.С. Физиотерапия при заболеваниях органов дыхания // Физиотерапия и курортология. М. БИНОМ. 2008; 2: 69–122.
[Airapetova N.S. Physiotherapy for respiratory diseases // Fizioterapiya i kurortologiya. M. BINOM. 2008; 2: 69–122.]
3. Пономаренко Г.Н. Актуальные вопросы физиотерапии. Избранные лекции. М. 2010.
[Ponomarenko G.N. Topical issues of physiotherapy. Selected lectures. M. 2010.]
4. Шакула А.В. и др. Применение электромагнитного излучения сантиметрового диапазона в комплексной медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники // Вестн. восстановит. медицины. 2010; 2: 59–62.

Таблица.

Динамика АКРД в высокочастотном и среднечастотном диапазонах по данным КБФГ в 1 и 2 группах (мкДж)

Дни лечения	Астер		Контрольная группа	
	в/частотный диапазон	ср/частотный диапазон	в/частотный диапазон	ср/частотный диапазон
1 день	0,26±0,02	6,9±2,7	0,29±0,18	7,3±3,1
3 день	0,23±0,02	14,6±3,5	0,27±0,019	12,7±5,03
6 день	0,2±0,02	7,8±4,5	0,24±0,02	9,1±5,4
10 день	0,17±0,01*	4,49±2,85	0,2±0,018*	7,9±7,1**

Примечание. Различия между 1 и 10 днями: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

5. Shakula A.V. et al. Application of electromagnetic radiation in the centimeter range of complex medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease in a clinic facilities // *Vestn. vosstanovit. mediciny*. 2010; 2: 59–62.]
6. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Утюшева М.Г., Старостина Л.С., Озерская И.В. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста // *Пульмонология*. 2008; 3: 38–41.
[Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S., Utyusheva M.G., Starostina L.S., Ozerskaya I.V. Bronchophonographic examination of the lungs in patients with bronchial asthma at early age // *Pulmonologiya*. 2008; 3: 38–41.]
7. Геппе Н.А., Утюшева М.Г., Селиверстова Н.А., Малышев В.С. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста // *Педиатрия*. 2009; 2: 51–55.
[Geppe N.A., Utyusheva M.G., Seliverstova N.A., Malyshev V.S. An application of bronchophonographic study to assess the effectiveness of light therapy of bronchial asthma and obstructive bronchitis in infants // *Pediatrics*. 2009; 2: 51–55.]
8. Геппе Н.А., Малышев В.С. Применение метода бронхофонографии для диагностики патологии легких у детей // Международная конференция ассоциации по изучению акустики легких. Сб. докладов. *Берлин*. 2001: 35–40. [На англ. яз.]
[Geppe N.A., Malyshev V.S. An application of bronchophonographic method for the diagnosis of pulmonary diseases in children // International Conference of the Association for the Study of Lung acoustics. Reports. Berlin. 2001: 35–40.]
9. Геппе Н.А., Старостина Л.С., Малышев В.С., Бераиа Т.Т. Возможности комбинированной бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой // *Cons. Med*. 2010; 8 (1–2): 27–31.
[Geppe N.A., Starostina L.S., Malyshev V.S., Beraia T.T. The opportunities of combined bronchodilator therapy in children with asthma // *Cons. Med*. 2010; 8 (1–2): 27–31.]

А.В. Мелешкина,
к.м.н., ассистент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.V. Meleshkina,
PhD, assistant of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

С.Н. Чебышева,
к.м.н., доцент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

S.N. Chebysheva,
PhD, associate prof. of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

К ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО РЕВМАТОЛОГА: ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

TO THE PROBLEMS OF SAFE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGIST PRACTICE: OPPORTUNITIES IN LOCAL THERAPY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Светлана Николаевна Чебышева, доцент кафедры
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:

Svetlana Nikolaevna Chebysheva, associate prof. 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. Статья посвящена вопросам локальной терапии в практике детского ревматолога. Отдельно рассматриваются возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Особое внимание уделяется как эффективности, так и безопасности медикаментозного лечения болевого и воспалительного синдромов при ревматических заболеваниях.

Annotation. The article deals with local therapy in the practice of pediatric rheumatologist. Separately considered the possibility of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Particular attention is paid to the effectiveness and safety of pharmacological treatment of pain and inflammatory syndromes in rheumatic diseases.

Ключевые слова. Детская ревматология, терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

Keywords. Pediatric rheumatology, therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

В связи со значительным нарастанием распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата среди детского населения первое десятилетие нового века было объявлено Всемирной организацией здравоохранения десятилетием по борьбе с костно-суставными заболеваниями [1]. Значительное место среди них занимают ревматические болезни суставов у детей. Самые характерные симптомы этих болезней — воспаление и боль в пораженных суставах. Хотя этиотропной терапии ревматических заболеваний в настоящее время нет, успехи современной патогенетической терапии несомненны. Тем не менее, лечению болевого синдрома, причиняющего наибольшие страдания пациенту, уделяется большое внима-

ние. При ревматических процессах в качестве симптоматической терапии наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они способны уменьшить или купировать боль и воспаление, однако обладают рядом побочных эффектов, самым частым из которых является поражение желудочно-кишечного тракта. При длительном применении НПВП может развиваться тубулоинтерстициальный нефрит. Кроме того, описаны их гепатотоксичность и способность вызывать агранулоцитоз. Поэтому поиск путей оптимизации терапии НПВП, направленный на снижение побочных эффектов, продолжает оставаться актуальной проблемой детской ревматологии.

Самыми распространенными заболеваниями суставов в детском возрасте являются ювенильный (юношеский) идиопатический артрит, включающий в себя несколько вариантов течения, ювенильный спондилоартрит; часто встречаются реактивные постинфекционные артропатии.

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) юношеский артрит включен в рубрику M08:

M08.0 — юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ–);

M08.2 — юношеский (ювенильный) артрит с системным началом;

M08.3 — юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный);

M08.4 — пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит;

M08.8 — другие ювенильные артриты;

M08.9 — юношеский артрит неустановленный.

Какими разными ни казались бы ревматические заболевания, ведущим симптомом процесса является острая или хроническая боль. Механизмы боли при всех ревматических заболеваниях схожи, и чаще всего обусловлены развитием воспалительной реакции в суставах и околосуставных структурах. Воспалительная реакция связана с каскадным процессом активации «провоспалительных» медиаторов — цитокинов (интерлейкинов-1, -6, ФНО-альфа и др.), простагландинов, при участии других «провоспалительных» агентов, например, брадикинина, серотанина, гистамина, оксида азота. Лучше всего изучен периферический механизм боли, связанный с активацией неинкапсулированных нервных окончаний (ноцицепторов) вазоактивными веществами и "провоспалительными" медиаторами, синтез которых определяет характерную для артритов корреляцию между интенсивностью болей и воспаления. Действие этих веществ также повышает чувствительность ноцицепторов к последующим раздражениям [2].

В лечении болевого и воспалительного синдромов при ревматических заболеваниях ведущая роль принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Хотя эти вещества и не способны предотвратить деструкцию сустава, они приносят значительное облегчение состояния пациента, являясь «терапевтическим мостиком» при подборе базисной антиревматической терапии. Незаменимы они в лечении посттравматических последствий повреждения околосуставных структур, острых реактивных артритов, обострений хронических ревматических процессов.

Нестероидные противовоспалительные препараты известны с 1893 г. Немецкий химик Феликс Хоффман, отец которого страдал тяжелым ревматоидным артритом, осуществил синтез ацетилсалициловой кислоты и предложил ее для медицинского

применения. В дальнейшем этот препарат получил торговое название «Аспирин». Следствием этого открытия стало создание нового класса лекарств — нестероидных противовоспалительных препаратов, которые вот уже более 100 лет используются в медицине.

Во второй половине двадцатого века в медицинскую практику вошли многие высокоэффективные препараты этой группы, такие как индометацин, ибупрофен, напроксен, диклофенак натрия и др. В последние годы синтезирован новый класс НПВП — селективные ЦОГ-2 блокаторы.

В группу НПВП объединены более 50 веществ различного химического строения, которые выпускаются в виде нескольких тысяч разнообразных многокомпонентных и комбинированных лекарственных форм (таблетки, свечи, гели, ампульные растворы и др.). НПВП объединяют не только некоторые элементы химической структуры, но и сходство механизмов действия.

В основе механизма действия всех этих препаратов лежит торможение каскада арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что ограничивает синтез простагландинов (ПГ). Около столетия с момента появления первых НПВП потребовалось, чтобы установить этот механизм. Его открытие, сделанное в 1971 г. и удостоенное Нобелевской премии по физиологии и медицине, принадлежит группе британских ученых под руководством Джона Вейна [3]. Простагландины играют не только центральную роль в развитии воспаления, но и оказывают важное влияние на течение различных физиологических реакций. У человека они принимают участие в процессах свертывания крови, метаболизма кости, роста и развития нервов, заживления ран, функционирования почек, поддержания уровня микроциркуляции и тонуса сосудов, развития иммунных реакций и др. С позиций патогенеза воспаления, механизмов действия и побочных эффектов НПВП принципиально важно, что ЦОГ существует в виде как минимум двух изоформ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Их роль в превращениях арахидоновой кислоты в нормальных и патологических условиях различна. ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, т. е. синтезируется под влиянием физиологических стимулов и присутствует в клетках постоянно. Она катализирует синтез простагландинов, простаглицлина и тромбосана, которые регулируют тонус сосудов, интенсивность микроциркуляции, деление клеток слизистой оболочки ЖКТ, выделительную функцию почек и др. ЦОГ-2 является индуцибельной, т. е. синтез ее активируется в условиях воспаления под воздействием цитокинов, свободных радикалов кислорода и др. В здоровом организме она присутствует лишь в следовых количествах. Именно ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании т. наз. «про-

воспалительных» простагландинов, поэтому с ее торможением в основном связано терапевтическое действие НПВП. Идея избирательного подавления синтеза провоспалительных простагландинов нашла свое воплощение в создании селективных ингибиторов ЦОГ.

Все эффекты НПВП, как основные, так и побочные, в основном являются следствием ингибирования активности простагландинов. Основными эффектами НПВП являются противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия. Они подавляют преимущественно экссудативную фазу воспаления, а некоторые препараты этой группы, например, диклофенак, действуют также на фазу пролиферации. Также НПВП тормозят миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, снижают агрегацию тромбоцитов, обладают вторичным небольшим иммуносупрессивным эффектом: снижая проницаемость капилляров, затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом. Наряду с ингибцией синтеза ПГ имеются данные о других механизмах анальгетической активности НПВП. К ним относятся: центральное опиоидноподобное антиноцицептивное действие: блокада NMDA-рецепторов (увеличение синтеза кинурениновой кислоты), изменение конформации α -субъединиц G-белка, подавление афферентных болевых сигналов (нейрокинины, глутамат), увеличение содержания 5-гидрокситриптамина [4].

Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных устранением гастропротекторной роли простагландинов, снижением пролиферативной способности слизистой оболочки ЖКТ, ухудшением микроциркуляции в ней. В настоящее время выделен специфический синдром — НПВП-гастродуоденопатия [5]. К НПВП-гастропатиям относят нарушения пищеварения, гастроэзофагальный рефлюкс, эрозии верхних отделов ЖКТ, гастродуоденит, эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, тонкой и толстой кишок, геморрагии и кровотечения, а также перфорации желудка и кишечника. Наибольшей гастротоксичностью обладают аспирин, кетопрофен, пироксикам, наименьшей — диклофенак и напроксен [6]. В детском возрасте часто наблюдается отсутствие или минимальное количество жалоб со стороны ЖКТ даже при выраженных изменениях в этой области, что может быть связано с анальгезирующим действием препаратов. По данным исследования, проведенном в ревматологическом отделении Клиники детских болезней 2001 — 2004 гг., выяснилось, что только менее трети детей предъявляли жалобы на боли в животе; самым частым клиническим симптомом была обложенность языка. Однако при ЭГДС отсутствие измене-

ний слизистой оболочки было только у 3% детей, у остальных 97% обнаруживались те или иные патологические изменения, а у почти 30% пациентов — эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому у больных, длительно принимающих НПВП, обязательно проведение ЭГДС раз в 6 месяцев [7].

Поражение почек, встречающееся при использовании НПВП, называют НПВП-ассоциированным тубулоинтерстициальным нефритом. Реже встречаются другие побочные эффекты НПВП: гематотоксичность, коагулопатия, гепатотоксичность. Так, в работе Е.С. Жолобовой с соавторами (2010 г.) было показано, что у 7,2% детей на фоне приема НПВП наблюдается повышение уровня трансаминаз [8]. Среди побочных эффектов могут отмечаются реакция гиперчувствительности и бронхоспазм.

Необходимо отметить, что хронический характер более часто вынуждает пациентов принимать нестероидные противовоспалительные препараты длительно, а иногда непрерывно в течение многих лет. Поэтому в вопросах применения НПВП особое внимание уделяется не только эффективности, но и безопасности медикаментозного лечения болевого и воспалительного синдромов при ревматических заболеваниях.

Одним из важных путей профилактики побочных эффектов НПВП, в т. ч. гастротоксичности, является, во-первых, индивидуальный подбор препарата; во-вторых, соблюдение правил назначения и дозировки. Так, необходимо начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2–3 дня дозу можно повысить. Побочные эффекты НПВП суммируются, поэтому следует избегать одновременного назначения нескольких препаратов. Следует принимать НПВП во время или сразу после еды. Это правило касается не только пероральных форм препаратов, но и любых других, т. к. препараты действуют системно. После приема НПВП в течение 30 минут желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита. Курсовое назначение НПВП должно сопровождаться осуществляться на фоне приема антисекреторных препаратов; в детском возрасте предпочтительно применение ингибиторов протонной помпы [7]. При использовании НПВП в ревматологии нужно помнить о том, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Обезболивание может происходить уже в первые часы после приема, в то время как противовоспалительное действие появляется только на 10–14 день постоянного регулярного приема, а при назначении напроксена и оксикамов еще позднее — на 2–4 неделе приема. При тяжелых системных проявлениях от назначения НПВП следует воздержаться, так как они могут спровоцировать развитие синдрома активации макрофагов [9].

Одним из способов профилактики побочных эффектов НПВП является использование селективных ЦОГ-2 блокаторов. В нашей стране зарегистрированы и применяются такие препараты, как мелоксикам (таблетированная и инъекционная формы разрешены с 12 лет), нимесулид, целекоксиб. Вследствие преимущественно селективного блокирования «провоспалительной» ЦОГ-2 эти препараты значительно снижают риск нежелательных явлений «обычных» НПВП. Однако, учитывая быстрое достижение равновесного связывания с альбумином, уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы «стандартных» НПВП больше рекомендуемой приводит к нарастанию токсичности, но не эффективности лечения. Это касается и преимущественных ингибиторов ЦОГ-2, прием которых в высоких дозах ведет к потере селективности в отношении ингибции ЦОГ-2 [10].

Учитывая вышеизложенное, большое преимущество имеют НПВП для локального применения: мази, кремы, гели, которые создают максимум концентрации в местах их нанесения и практически не попадают в системный кровоток. Существует множество работ, убедительно доказывающих клиническую эффективность и безопасность локальных форм НПВП [11, 12]. Подтверждением клинической эффективности локальной терапии НПВП также является исследование R.A. Moore и соавт., в котором был проведен анализ результатов 86 (в том числе плацебо-контролируемых) исследований НПВП в виде мазей, геля, крема, аэрозоля или их комбинаций у 10 160 больных. Исследование убедительно показало, что локальные НПВП более эффективны, чем плацебо, причем при острых болях эффект более выражен в первую неделю, при хронических — во вторую неделю лечения. Побочные эффекты, как локальные, так и системные, встречаются так же редко, как при плацебо [13, 14]. Вопрос сравнительной эффективности перорального и локального применения НПВП изучался и в работе Tugwell P. и соавт. на группе больных гонартрозом. 622 больных гонартрозом в течение 12 недель получали или локальную форму диклофенака (раствор) или принимали этот препарат внутрь в дозе 150 мг/сут. При использовании диклофенака внутрь отмечался несколько больший, но статистически недостоверный эффект, одновременно при применении локальной формы диклофенака осложнения со стороны ЖКТ, такие, как диспепсия и диарея, отмечались значительно реже. Кроме того, при пероральном приеме диклофенака достоверно чаще отмечалось снижение гемоглобина, повышение АЛТ и креатинина [15].

В настоящее время в России зарегистрировано и применяется большое количество средств для

локальной терапии (в частности, зарегистрировано около 10 препаратов, содержащих диклофенак). Они различаются между собой по содержащимся в них НПВП; существуют препараты, в которых НПВП дополнено наличием вспомогательных компонентов, усиливающих эффект основного лекарства.

Таким образом, локальная терапия НПВП является существенным дополнением к системным нестероидным противовоспалительным препаратам, позволяет снизить дозу последних, а в ряде случаев — отменить совсем. Использование местных НПВП — один из путей снижения риска возникновения побочных эффектов этих веществ, а значит, и улучшения качества жизни ревматологических пациентов.

Список литературы

1. Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю. Ревматология и кардиология детского возраста. *М. Медпрактика*. 2004. 744 с.
[Samsygina G.A., Scherbakova M.Yu. Rheumatology and pediatric cardiology. *М. Medpraktika*. 2004. 744 p.]
2. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности // *Consilium Medicum*. 2001; 5: 209–215.
[Nasonov E.L. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for diseases of the musculoskeletal system: the balance of efficacy and safety // *Consilium Medicum*. 2001; 5: 209–215.]
3. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs // 1971; 231: 232–235.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // *Consilium Medicum*. 2000; 2 (12): 101–109.
[Nasonov E.L., Nasonova V.A. Pharmacotherapy of pain: a view of the rheumatologist // *Consilium Medicum*. 2000; 2 (12): 101–109.]
5. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. НПВП-индуцированные гастродуоденопатии у детей с ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение // *Научно-практическая ревматология*. 2000; 1: 42–48.
[Nikishina I.P., Kuz'mina N.N., Karateev A.E. NSAID-induced gastroduodenopathy in children with rheumatic diseases: diagnosis and treatment // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2000; 1: 42–48.]
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. 2000–2009 НИИХ СГМА.
[Strachunsky L.S., Kozlov S.N., Nasonov E.L. Nonsteroidal anti-inflammatory agents. Methodical manual. 2000–2009 SRAKh SSMA.]

7. Жолобова Е.С. и др. Безопасность использования Мелоксикама (Мовалиса) в сравнении с некоторыми противовоспалительными препаратами в лечении ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (2): 34–40.
[Zholobova E.S. et al. The safe use of Meloxicam (Movalis) in comparison with some anti-inflammatory drugs in the treatment of juvenile arthritis // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2010; 9 (2): 34–40.]
8. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий врач. 2011; 8: 24–40.
[Aleksееva E.I., Bzarova T.M. Juvenile rheumatoid arthritis: possible medical and non-medical treatment at the present stage // Lechaschij vrach. 2011; 8: 24–40.]
9. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 — решенные и не решенные проблемы // Клин. фармакол. терапия. 2000; 1: 57–64.
[Nasonov E.L. Specific inhibitors of cyclooxygenase-2 — solved and unsolved problems // Klin. farmakol. terapiya. 2000; 1: 57–64.]
10. Baraf H., Gloth F., Barthel H., et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011, 28(1): 27–40.
11. Massey T., Derry S., Moore R., McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):CD007402.
12. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Эффективность и безопасность локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов // Consilium medicum. 2006; 2 (4): 65–68.
[Balabanova R.M., Kaptaeva A.K. Efficacy and safety of local forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Consilium medicum. 2006; 2 (4): 65–68.]
13. Mason L., Moore R., Edwards J., et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004, 5: 28.
14. Tugwell P., Wells G., Shainhouse J. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2004, 31(10): 2002–2012.

С.Н. Чебышева,
к.м.н., доцент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.В. Мелешкина,
к.м.н., ассистент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.С. Жолобова,
д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской
ревматологии, профессор кафедры детских болезней
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

S.N. Chebyshova,
PhD, associate prof. of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.V. Meleshkina,
PhD, assistant of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU

E.S. Zholobova,
MD, prof. of the chair of pediatrics and pediatric
rheumatology, prof. of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU

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

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

THE CLINICAL FEATURES AND COURSE OF PSORIATIC ARTHRITIS IN CHILDREN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Наталия 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. Цель работы — представить обзор и сравнение литературных данных по ПсА со сведениями, полученными при проведении обследования. Было проведено обследование 24-х пациентов с ПсА. Были выявлены сроки формирования суставного и кожного синдромов при ПсА у детей, а также варианты дебюта и разгара заболевания. Дана краткая характеристика терапии ПсА. Полученные данные свидетельствуют о том, что течение ПсА у детей стало иным: изменилась структура дебюта и разгара заболевания, сроки формирования кожных и суставных синдромов, а также этой патологией стали чаще страдать дети раннего возраста.

Annotation. The goal of this article is to provide an overview and comparison of published data on PsA with information obtained in the survey. A survey was conducted of 24 patients with PsA. Identified terms of formation of articular and cutaneous syndromes in PsA in children, as well as options for debut and height of the disease are presented. The brief characteristic of therapy is given. The data obtained svidedelstvuyut that for PsA in children was different: the debut changed the structure and height of the disease, the timing of the formation of cutaneous and articular syndrome, and this disease was more likely to suffer for young children.

Ключевые слова. Псориатический артрит (ПсА), псориаз, ювенильный идиопатический артрит, Ванкуверские диагностические критерии, дактилит.

Keywords. Psoriatic arthritis (PsA), psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, Vancouver diagnostic criteria, dactylitis.

Общая характеристика заболевания Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается примерно у трети больных псориазом. Впервые его

описание было дано во Франции в 1818 г. [1], однако вплоть до 50-х гг. прошлого столетия он рассматривался как вариант ревматоидного артрита. Только открытие ревматоидного фактора, анализ

клинических особенностей ПсА и результатов эпидемиологических исследований, подтвердивших связь псориаза и суставного синдрома, позволили определить, что данная патология является самостоятельным заболеванием [1].

ПсА у взрослых относится к группе серонегативных спондилоартритов, у детей — к ювенильному идиопатическому артриту по классификации Дурбан 1998 г. (ювенильный ревматоидный артрит, ЮРА) [1–3].

Приблизительно с одинаковой частотой данная патология встречается среди мужчин и женщин. У детей она наблюдается относительно редко: ПсА составляет 4–9% в структуре ювенильных артритов. В 2 раза чаще он наблюдается у девочек. Пик заболеваемости приходится на пубертатный возраст [1, 2].

Цель данной статьи — представить обзор и сравнение литературных данных по ПсА со сведениями, полученными при проведении обследования.

Результаты клинического наблюдения. Было проведено обследование 24 пациентов с ПсА (в возрасте от 6 до 17 лет), наблюдавшихся в Университетской детской клинической больнице Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова в течение 10 лет. Из них 79,2% (19 человек) составляли девочки, что соответствует литературным данным, согласно которым данной патологией чаще страдают лица женского пола [1, 2].

Большинство (53%) пациентов заболели в возрасте до 6,5 лет, что расходится с данными литературы о дебюте ПсА в пубертатный период [1, 2]. Средний возраст начала заболевания составил $6,2 \pm 0,5$ года (минимальный — 4 месяца, максимальный — 15 лет); средняя длительность равнялась $6,7 \pm 0,3$ года.

Классическими проявлениями псориаза у детей являются эритематозные папулы, покрытые серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки различной формы. Чаще всего поражается кожа локтей, коленей, паховой области, волосистой части головы. Ключом к диагнозу становятся локализация и характер поражения суставов (например, асимметрия поражения, наличие дактилита, поражение дистальных межфаланговых суставов), которые являются основанием для тщательного осмотра паховой области, пупка и волосистой части головы с целью выявления псориатических поражений [1–3].

У большинства больных ПсА отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов, хотя артрит чаще встречается при тяжелых формах псориаза. Примерно у 75% пациентов поражение кожи предшествует развитию артрита, у 10–15% они возникают одновременно, однако еще в 10–15% случаев артрит развивается раньше псориаза [1–3].

У детей в 50% случаев артрит предшествует появлению псориаза. Однако даже при наличии у ре-

бенка симптомов данного дерматоза, он обычно не столь явно выражен, как у взрослых, поэтому нередко просматривается врачами. В силу этого ювенильный ПсА часто расценивается как ЮРА, тем более что в большинстве случаев заболевание начинается с моно-, олигоартрита суставов кистей. У 40–80% детей процесс постепенно распространяется на другие суставы, хотя и в этом случае он может носить асимметричный характер [1, 3].

По нашим данным, у 29,4% детей заболевание началось с поражения кожи (поражение суставов у них развилось в среднем через $2,4 \pm 0,3$ года), а у 70,6% в дебюте наблюдался суставной синдром (поражение кожи присоединилось в среднем через $4,5 \pm 0,8$ года), причем одна больная страдала артритом без кожных изменений в течение 8 лет.

ПсА может начинаться постепенно, исподволь (первые симптомы: повышенная утомляемость, миалгии, артралгии, энтезопатии, потеря массы тела). Приблизительно у трети детей в дебюте заболевания отмечается приступообразная резкая болезненность, отек и скованность в суставах, выраженная в утренние часы [1–3].

У подавляющего большинства (80%) больных ПсА чаще проявляется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, реже — пястно- и плюснефаланговых, а также плечевых суставов [1–5].

По нашим сведениям, в дебюте заболевания у 17,6% пациентов отмечался аллергосептический синдром с лихорадкой, типичной сыпью, лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом (по литературным данным, для ПсА нехарактерно вовлечение в процесс внутренних органов); у 11,8% — генерализованное поражение суставов, включая шейный отдел позвоночника, по типу синдрома Стилла; у 70,6% — олигоартикулярный асимметричный суставной синдром, причем процесс начинался с поражения голеностопных, коленных, проксимальных межфаланговых кистей и тазобедренных суставов.

Наиболее распространено деление ПсА на 5 классических форм:

- 1) асимметричный олигоартрит,
- 2) артрит дистальных межфаланговых суставов,
- 3) симметричный ревматоидноподобный артрит,
- 4) мутилирующий артрит,
- 5) псориатический спондилит [5].

Классификация очень условна, формы заболевания нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно-, олигоартритом (асимметричность — характерная черта этого заболевания). Данной патологии свойственно также вовлечение в дебюте болезни так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфа-

лангового — V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца кисти — аксиальный, или осевой, артрит. Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, что придает пораженному пальцу сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами, особенно пальцев кистей и стоп, нередко приобретает багровую или багрово-синюшную окраску. Интересно, что болезненность такого сустава, в том числе и пальпаторная, обычно небольшая [1–3].

Артрит дистальных межфаланговых суставов — это наиболее типичное проявление ПсА, поэтому оно и выделяется в отдельную форму. Но такой изолированный процесс встречается крайне редко. Намного чаще он сочетается с поражениями других суставов и ногтей. У 5% пациентов с ПсА наблюдается симметричное ревматоидоподобное поражение пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. Иногда такая форма заболевания в дебюте создает значительные трудности в дифференциальном диагнозе с ЮРА [1–3].

Мультирующий (обезображивающий) артрит является своеобразной формой ПсА и проявляется тяжелым деструктивным артритом дистальных отделов конечностей, преимущественно пальцев кистей и стоп. В результате остеолиза пальцы укорачиваются, развивается их характерная деформация («телескопический палец») или деформация кисти («рука с лорнетом»). Возникает патологическая подвижность фаланг, приводящая к существенному нарушению функции конечности [1, 3, 5].

У 40% пациентов с ПсА наблюдается вовлечение в процесс позвоночника (псориатический спондилит), причем чаще сочетающееся с артритом периферических суставов. У 5% больных отмечается изолированное поражение осевого скелета. Изменения позвоночника при ПсА могут ничем не отличаться от изменений, свойственных болезни Бехтерева: начало — боли в поясничном отделе воспалительного характера, затем последовательное поражение грудного, шейного отделов, реберно-позвоночных суставов, формирование характерной «позы просителя». Эти больные часто являются носителями антигена гистосовместимости HLA-B27.

По нашим данным, ПсА у всех пациентов протекал очень вариательно. У 47% детей заболевание характеризовалось высокой лабораторной и клинической активностью [1, 3]. Отмечались обострения суставного и кожных изменений до 5–6 раз в год. У 53% больных, напротив, процесс протекал легко, наблюдался хороший эффект от стандартной противоревматической терапии.

В разгар заболевания (через 3–4 года от начала наблюдения) у 41,2% пациентов диагностировался симметричный ревматоидоподобный артрит, у 23,5% — ассиметричный олигоартрит, у 23,5% —

спондилоартрит с поражением периферических суставов (голеностопных, коленных, межфаланговых), у 1,8% — мутилирующий артрит.

При ПсА отсутствуют специфические лабораторные тесты. Они лишь отражают наличие и выраженность воспалительного процесса. В активный период заболевания отмечается повышение СРБ, серомукоида, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, так же могут наблюдаться гемореологические нарушения [1, 3, 6].

Рентгенологическая картина при ПсА характеризуется рядом особенностей: асимметричность рентгенологических симптомов, редкое развитие околосуставного остеопороза, наличие костной пролиферации [4, 6].

В ранних стадиях ПсА может наблюдаться околосуставной остеопороз, однако в отличие от ЮРА он чаще носит временный характер и в дальнейшем может исчезать, даже при наличии костных эрозий. Генерализованный остеопороз отмечается при мутилирующем артрите [1, 3].

При ПсА наблюдается сужение суставных щелей. Иногда деструктивный процесс в суставах пальцев кистей и стоп достаточно интенсивен, на рентгенограммах это может выглядеть как расширение щелей суставов, что отличает ПсА от ЮРА [1, 3].

Эрозии сначала появляются на краях суставных поверхностей костей, затем распространяются на центральную часть сустава. При прогрессировании деструкции костный край может заостряться и напоминать по форме заточенный карандаш. Нередко в этих случаях деформация второй сочлененной поверхности характеризуется блюдцеобразной вогнутостью, формируется рентгенологическая картина, известная под названием «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем». Характерной для ПсА является деструкция межфалангового сустава I пальца стопы [1, 3].

Костная пролиферация наблюдается преимущественно вокруг эрозий костей в области диафизов и эпифизов фаланг (периостит), в местах инсерций сухожилий и прикрепления связок, суставных капсул. Проллиферация кости в области эрозий возникает, видимо, как реакция на деструкцию подлежащей костной ткани. Первоначально пролифераты имеют вид небольших отростков неравномерной плотности, но в последующем они приобретают вид настоящей кости. Наиболее характерные внесуставные локализации — задние и подошвенные поверхности пяточных костей, вертелы бедренных костей, подвздошная бугристость. Длительно существующий ахиллобурсит служит причиной возникновения эрозивного процесса в пяточной кости в месте прикрепления пяточного сухожилия [1, 3].

При мутилирующем артрите развивается остеолит и резорбция суставных частей пястных, плюс-

невых костей, фаланг пальцев, бугорка дистальной фаланги, нередко диафизов костей предплечья. Иногда изменения развиваются довольно быстро, приводя к анкилозированию суставов уже в течение первого года болезни. В большинстве случаев анкилозы носят ярко выраженный асимметричный характер [1, 3].

Иногда рентгенологические изменения позвоночника не отличаются от таковых при анкилозирующем спондилите (типичные синдесмофиты, симптом «бамбуковой палки»). Для псориатического спондилита характерны так называемые парасиндесмофиты, или паравертебральные оссификаты и кальцинаты, т. е. участки оссификации (обызвествления) паравертебральных мягких тканей, остающиеся несвязанными с позвонками. Типичная для болезни Бехтерева «квадратизация» позвонков для этого заболевания не характерна [1, 5].

По нашим данным, в разгар болезни у 47% пациентов отмечалась 1-я рентгенологическая стадия по Штейн-Беккеру, у 53% — 3–4-я рентгенологические стадии. Надо отметить, что у всех больных был выявлен околоуставной остеопороз, что не очень характерно для ПсА.

Диагноз ПсА базируется на наличии ряда признаков: псориатическое поражение кожи у больного (даже незначительная по величине бляшка или наперстковидное поражение ногтевых пластинок) или кровных родственников.

При постановке диагноза существенны два симптома: признак «стеарина» (при отторжении одной чешуйки появляется белое пятно из-за сухости и ломкости покрова) и признак «Auspits» (появление точечного кровотечения после соскоба чешуйки слой за слоем из-за дермического папилломатоза). Поражаются также и ногтевые пластинки. В начальной фазе появляется ряд канавок, обычно небольших, или ямок, захватывающих весь ноготь. В дальнейшем развивается фаза онихолизиса, когда ноготь выпадает из-за подлежащего гиперкератоза, частичного или тотального. Процесс начинается от края ногтя и прогрессирует по мере эволюции болезни, охватывая всю поверхность, причем одновременно ноготь становится матовым, его цвет меняется благодаря нарушениям микроциркуляции, предшествующей или сопутствующей гиперкератозу ногтевого ложа. Это часто влечет за собой осложнения в виде бактериальных или микозных вторичных инфекций.

Для диагноза имеет значение асимметричный моно-, олигоартрит, особенно с поражением пальцев кистей или стоп, аксиальный артрит, вовлечение в дебюте болезни дистальных межфаланговых суставов или суставов-исключений, асимметричный сакроилеит. Определенные трудности возникают при отсутствии у больных кожного процесса. В этих случаях следует тщательно обследовать па-

циента с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза [1, 2, 6].

Для постановки диагноза используются Ванкуверовские диагностические критерии ювенильного ПсА (1989). Определенный ювенильный ПсА выявляется при наличии:

- артрита и типичной псориатической сыпи,
- артрита и хотя бы трех из следующих «малых» признаков:
 - изменений ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
 - псориаза у родственников 1-й или 2-ой степени родства;
 - псориазоподобной сыпи;
 - дактилита.

Вероятный ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и хотя бы двух из «малых» признаков.

Лечение. Терапия ПсА должна быть комплексной и проводиться совместно с дерматологом, в то же время нельзя надеяться на уменьшение симптомов артрита только при условии лечения кожного псориаза (напр., при использовании кожных мазей, ультрафиолетового облучения, ПУВА-терапии и т. д.). В случае отсутствия лечения ПсА может сильно деформировать сустав и привести к инвалидности. Терапия данного заболевания проводится в целях снижения активности воспалительного процесса в суставах, позвоночнике и энтезисах — местах прикрепления сухожилий; уменьшения проявлений псориаза кожи и ногтей; замедления прогрессирования разрушения суставов; сохранения качества жизни и активности пациентов [1–3].

В настоящее время средства для полного излечения ПсА и псориаза не существует, но имеется множество методик, которые могут уменьшать болезненные проявления. Современные препараты позволяют управлять болезнью, полностью снимая симптомы заболевания. Однако для этого необходимо постоянное наблюдение врача и систематическое лечение. Для терапии ПсА применяются следующие основные группы препаратов:

- нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, индометацин), применение которых предпочтительнее из-за их более активного воздействия на признаки воспаления [3];
- ГКС, главным образом в виде периодических внутрисуставных инъекций и пульс-терапии [3];
- базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин).

Противомаларийные (аминохинолиновые) средства Гидроксихлорин (Плаквенил), Хлорахин (Делагил), препараты золота в настоящее время не применяют при ПсА из-за доказанной неэффективности и потенциальной возможности обострения псориаза. Во время лечения базисными препаратами прием нестероидных противовос-

палительных средств сохраняется. Их доза может снижаться после достижения стойкого положительного результата. Общим правилом для всех базисных средств является строгий контроль за переносимостью препарата как со стороны врача, так и со стороны пациента (индивидуальная переносимость). Необходимо помнить, что эффект от терапии наступает в среднем через 4–6 недель [1, 2]. При отсутствии эффекта от 2-х базисных средств, наличии стабильной клинической активности заболевания, острого дактилит, поражения сухожилий, изолированного псориатического спондилоартрита пациенту предлагается терапия биологическими агентами (моноклональные антитела к ФНО- α) [6].

Инфликсимаб (Ремикейд) представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО- α , на 75% состоящее из человеческого белка и на 25% — из мышиного. Данный препарат с высокой специфичностью блокирует ФНО- α как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах. Эффективность инфликсимаба (Ремикейда) при ПсА была убедительно доказана в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (IMPACT и IMPACT-11) более чем у 300 взрослых больных. Длительность наблюдения достигала 50 недель [4, 7, 8].

В детской практике известны лишь ограниченные случаи использования блокаторов ФНО- α при ПсА, что связано, конечно же, с тем, что данное заболевание у юных пациентов встречается гораздо реже, чем у взрослых. В нашей клинике имеется успешный опыт применения инфликсимаба (Ремикейда) у детей с ПсА [7, 9].

К новому поколению биологических агентов относится адалимумаб (Хумира), который может применяться как в режиме монотерапии, так и в сочетании с базисными препаратами (метотрексат). Для лечения ПсА препарат зарегистрирован в России в декабре 2006 г. Контролируемых исследований в нашей стране не проводилось, однако, по данным крупных международных исследований, у большой группы пациентов показано, что адалимумаб надежно подавляет симптомы как артрита, так и псориаза, а также задерживает рентгенологическую деструкцию суставов, улучшает качество жизни больных ПсА [4].

Пациентам с ПсА советуют вести подвижный образ жизни, и ежедневно заниматься лечебной физкультурой. Так же им рекомендуется местная терапия. При лечении псориаза используют гидратирующие средства, смягчающие шелушащуюся поверхность псориатических элементов: кремы на основе ланолина с витаминными добавками, крем Унна, мазь Псориаден, которая кроме смягчающего действия обладает также противовоспалительным и антипролиферативным эффектом. Мази с сали-

циловой кислотой размягчают шелушащиеся слои псориатических бляшек и ускоряют их разрешение [1–3].

Так же используют антралин (цигнолин, дитранол). Эффективны препараты дегтя, действие которых основано на его кератопластическом, противовоспалительном и противозудном действии. Иногда они используются в сочетании с фототерапией ультрафиолетом. Хороший эффект отмечается при применении Кальципотриол, мази с антипролиферативным действием [1–3].

Часто для лечения псориаза используют ГКС-мази. При псориазе предпочтение отдается кремам и мазям, помимо стероидных гормонов содержащим салициловую кислоту (Дипросалик, Белосалик, Лоринден А), деготь (Локакортен-Тар, Лоринден Т). На участках с наиболее нежным эпидермисом и у детей рекомендуется использование негалогенизированных ГКС (Адвантан) [1–3].

Из нестероидных наружных лечебных средств наиболее часто при псориазе используется мазь Псоркутан, в состав которой входит кальципотриол — производное витамина D для местного применения. Широко используются в лечении псориаза витамины группы В, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, витамины А, Е, РР [1–3].

Подводя итог, мы можем сказать, что, по нашим наблюдениям, в отличие от литературных данных, большинство пациентов с ПсА заболели в возрасте до 6,5 лет, у трети наблюдаемых детей заболевание началось с поражения кожи, а у 70% в дебюте отмечался суставной синдром.

В дебюте заболевания у 17,6% пациентов наблюдался аллергосептический синдром; у 11,8% — генерализованное поражение суставов; у 70,6% — олигоартикулярный ассиметричный суставной синдром.

Течение ПсА было непредсказуемым у 47% пациентов протекал тяжело с обострениями кожного и суставного синдрома до 5–6 раз в год, у остальных детей течение было более доброкачественное. ПсА у всех пациентов протекал очень вариательно. У 47% детей заболевание характеризовалось высокой лабораторной и клинической активностью, отмечались обострения суставного и кожных изменений до 5–6 раз в год. У 53% больных, напротив, процесс протекал легко, отмечался хороший эффект от стандартной противоревматической терапии.

Через 4 года от дебюта заболевания у четверти больных (23,5%) наблюдался ассиметричный олигоартрит, еще 23,5% детей развернули спондилоартрит с поражением периферических суставов, у 11,8% наблюдаемых пациентов выявлялся мутилирующий артрит, однако же лидировал симметричный ревматоидоподобный артрит (41,2%). В разгар заболевания (через 3–4 года от начала наблюдения) у 41,2% пациентов наблюдался симметричный

ревматоидоподобный артрит, у 23,5% — ассиметричный олигоартрит, у 23,5% — спондилоартрит с поражением периферических суставов (голеностопных, коленных, межфаланговых), и у 11,8% — мутилирующий артрит.

Еще хотелось бы заметить, что у всех наших пациентов был выражен околосуставной остеопороз; это не характерно для данной патологии. Надо отметить, что у всех наших больных был выражен околосуставной остеопороз, что не очень характерно для ПсА.

Список литературы

1. Бурдейный А.П. Псориатический артрит: ревматические болезни / Под ред. Е.Л. Насоновой, Н.В. Бунчук. М. Медицина. 1997. С. 314–324.
[Burdeiny A.P. Psoriatic arthritis: rheumatic diseases / Ed. by V.A. Nasonova, N.V. Bunchuk. M. Medicina, 1997. P. 314–324.]
2. Бунчук Н.В. Псориатический артрит: ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М. ГЭОТАР-МЕДИА. 2008. С. 355–366.
[Bunchuk N.V. Psoriatic arthritis: rheumatology. National guide / Ed. By E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M. GEOTAR-MEDIA. 2008. P. 355–366.]
3. Чебышева С.Н. Псориатический артрит: руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М. ГЭОТАР-МЕДИА. 2011. С. 285–299.
[Chebysheva S.N. Psoriatic arthritis: a guide to children's rheumatology / Ed. by N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina. M. GEOTAR-MEDIA. 2011. P. 285–299.]
4. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО- α при псориазе и псориатическом артрите // Клиническая фармакология. 2005; 1: 76–79.
[Badokin V.V. The prospects for using inhibitors TNF- α in psoriasis and psoriatic arthritis // Klin. farmakologiya. 2005; 1: 76–79.]
5. Moll J.M., Wright V. Psoriatic arthritis // Semin. Arthritis Rheum. 1973; 3: 55–78.
6. Southwood T.R. Psoriatic arthritis // Textbook of pediatric rheumatology. Toronto: W.B. Saunders Company. 2002. P. 345–354.
7. Чебышева С.Н. и др. Опыт использования инфликсимаба в лечении подростка с псориатическим артритом: сложный больной в практике педиатра-ревматолога / Под ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. С. 275–281.
[Chebysheva S.N. et al. An experience in the use of infliximab in the treatment of adolescents with psoriatic arthritis: a difficult patient in the practice of pediatric rheumatologist / Ed. by N.A. Geppe, T.V. Ryabova. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2008. P. 275–281.]
8. Antony C. et al. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab // Arthritis Rheum. 1999; 42: 371.
9. Чебышева С.Н. и др. Блокаторы фактора некроза опухолей- α при псориатическом артрите у детей // Врач. 2010; 1: 27–28.
[Chebysheva S.N. et al. The blockers of tumor necrosis factor- α in psoriatic arthritis in children // Vrach. 2010; 1: 27–28.]

Н.А. Кузнецов,
к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1
лечебного факультета Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

N.A. Kuznetsov,
PhD, associate prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the therapeutic faculty of the I.M. Sechenov MSMU

ПЛАНОВАЯ ХИРУРГИЯ: ОПЕРАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ И ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ ELECTIVE SURGERY: OPERATIONAL FORECAST AND DECISION-MAKING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Николай Анатольевич Кузнецов, доцент кафедры
факультетской хирургии № 1
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1
Телефон: 8 (499) 248–75–66
E-mail: doc.nikkuz@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 14.05.2014
Статья принята к печати: 30.05.2014

CONTACT INFORMATION:

Nikolaj Anatolievich Kuznetsov, associate prof. of the chair of faculty
surgery № 1
Address: 6–1 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248–75–66
E-mail: doc.nikkuz@yandex.ru
The article received: 14.05.2014
The article approved for publication: 30.05.2014

Аннотация. Статья посвящена операционному прогнозу и особенностям принятия решения в плановой хирургии. В работе предложена оригинальная прогностическая формула летального исхода, на основании изучения операционных исходов описаны 5 видов прогнозов. Показано, что только сочетание нормативного и дескриптивного подходов позволяет построить научно обоснованные методы принятия решения. Только применение научного подхода позволит персоне, принимающей решение, более объективно оценивать проблемную ситуацию, учесть имеющиеся ресурсы и ограничения, формулировать и анализировать варианты решения, выбирать из них приемлемое. В статье проблема операционного прогноза и рациональной теории принятия решения в общей и онкохирургии рассматривалась и разрабатывалась в качестве комплексной, междисциплинарной с привлечением философии, математики, статистики и психологии.

Annotation. The article is devoted to operational forecasting and decision-making features in elective surgery. The paper presents the original formula predictive of death based on the study of operational outcomes described five types of predictions. It is shown that only a combination of normative and descriptive hiking allows you to build evidence-based decision making. Only the application of the scientific approach will allow the person making the decision, more objectively assess a problem situation, to take into account the available resources and constraints to formulate and analyze solutions, choose from them acceptable. In the article the problem of operational forecasting and rational theory of decision making in general and oncology considered and developed as an integrated, interdisciplinary, involving philosophy, mathematics, statistics and psychology.

Ключевые слова. Прогноз в плановой хирургии, принятие решения в хирургии, классификация критериев операционного прогноза, дескриптивный и нормативные подходы принятия решения.

Keywords. Forecast in elective surgery, decision-making in surgery, the classification of criteria for the operational forecast, descriptive and normative approaches in decision-making.

Схема принятия решений (ПР) в ситуации неопределенности включает перечисление различных вариантов возможных решений или действий с учетом как полезности каждой альтернативы, так и возможности реализации каждой из них в данных условиях [1]. Иными словами, выбор (или принятие решения), сводится к процессу нахождения линии поведения. При этом должно существовать не менее двух линий поведения (хотя их может быть и бесконечное множество), в противном случае (в отсутствии выбора) проблемы не возникает [2].

Выбор оптимальных альтернатив называется риском. Ведь риск (цитируем его философское определение) — это «деятельность, связанная с преодо-

лением неопределенности в ситуации неизбежного выбора, в процессе которой имеется возможность количественно и качественно оценить вероятность достижения предполагаемого результата, неудачи и отклонения от цели» [3]. Риск как выбор определенных альтернатив неизбежно связан с их количественной оценкой, расчетом возможностей их исхода — в этом его субъективная сторона. Выбор альтернатив под влиянием личных индивидуальных качеств субъекта также происходит субъективно. Объективная сторона этого неоднозначного явления заключается в том, что риск является формой качественно-количественного выражения реально существующей ситуации.

В плановой хирургии принятие решения о характере лечения больного происходит также в условиях выбора: «оперировать — не оперировать», «обследовать до операции — оперировать сразу», «оперировать сейчас — отложить операцию на определенный срок» и т. д.

В этой ситуации (плановая хирургия) хирург, анестезиолог — реаниматор и терапевт выбирают оптимальные альтернативы лечения больного с учетом 4-х моментов: 1) вероятности успеха (получение желаемого результата); 2) вероятности неудачи (наступление нежелательных результатов); 3) вероятности отклонения от желаемого результата как в лучшую, так и в худшую стороны; 4) возможных положительных или отрицательных последствий этих действий [4].

Врачи ПР о возможности выполнения плановой операции проводят:

1) на основании собственного опыта (субъективно) — дескриптивный (от англ. «descriptive» — «описательный», «наглядный») подход;

2) с использованием статистических данных (объективно) — нормативный (конструктивный) подход;

3) одновременно на основании собственного опыта и с помощью математического аппарата — сочетание дескриптивного и нормативного подходов.

Настоящая работа посвящена операционному прогнозу и анализу особенностей ПР о характере лечения пациентов в плановой хирургии.

ДЕСКРИПТИВНЫЙ ПОДХОД

Основу дескриптивного подхода составляют качественное описание, изучение проблемы и осмысление практического опыта врача по ПР о возможности плановой операции, производимых на основе его эмпирических представлений о пределах допустимых показателей летальности. Субъективность прогнозирования в ситуации операционного риска заключается в том, что врачи принимают решение о лечебной тактике на уровне мнения, являющегося наиболее распространенной формой бездоказательного суждения — в этом случае можно говорить о *качественном прогнозе*, как определяющим тенденцию в развитии явления. А отсутствие при этом надежных механизмов операционного прогнозирования заставляет врачей опираться на свой собственный опыт, личные оценки / суждения или данные научной литературы, в которых также изложены лишь мнения авторов, а не объективные знания.

Иллюстрируя важную проблему влияния субъективности на процесс оценки риска, сошлемся на современных американских философов, подчеркивающих, что субъективность пронизывает весь процесс количественной оценки риска (КОР), заключающийся в его идентификации, приближи-

тельной оценке и определении [5]¹. Авторы негативно относятся к рекомендациям избежать КОР от субъективности и, категорически возражая против лишения процесса КОР свойственных ему субъективных оценочных подходов, подчеркивают, что те, кто верит в освобождение анализа риска от субъективности, ошибаются. Справедливости ради все же следует сказать, что они [5], уделяя должное внимание предлагаемым отдельными хирургами высоким показателям операционной летальности в качестве допустимых, настаивают на необходимости объективного метода определения уровня приемлемого риска, без которого нельзя доказать, что высказанные суждения относительно приемлемости / неприемлемости рисков иррациональны или ошибочны. Так, они подчеркивают, что лишь после широкого обсуждения в научной литературе и при полном единодушии членов хирургического сообщества возможно обозначить некий порог операционной летальности, превышение которого следует считать недопустимым. Авторы считают, что КОР может выполнять ценную функцию, поскольку она может обеспечить произвольный диапазон, в пределах которого фактический риск должен падать. Знание такого диапазона для данного риска было бы весьма полезным, так как в его пределах находят самую высокую оценку *приемлемого* риска или самую низкую оценку *неприемлемого*. По их мнению, метод КОР способен давать и объективные результаты, поскольку, по крайней мере, он стремится учитывать количественную меру риска [5].

Вместе с тем авторы убеждены в том, что отсутствие единого мнения о допустимом уровне летальности не позволяет считать неприемлимыми любые предложенные разными авторами уровни летальности. Развивая этот тезис, они утверждают, что, во-первых, любые показатели предложенной периоперационной летальности в связи с отсутствием доказательств об их ошибочности / неправильности нельзя игнорировать; во — вторых, жесткие ограничения в таком субъективном процессе, как ПР о возможности выполнения планового вмешательства у отдельного пациента ограничивают свободу выбора. Ведь сам механизм ПР о возможности операции (даже в идеальных условиях в виде *стабильности / неизменчивости* внешней среды, в которых находится лицо, принимающее решение), следует расценивать как уникальный акт со своими неповторимыми особенностями, зависящий от *непрерывных* внутренних изменений этой персоны. Поэтому в условиях, когда невозможно объективно выделить из двух диаметрально противоположных оценок риска самый близкий к правильному, они весьма иронично характеризуют такой проводимый

¹ Мы в основу настоящей работы положили иное определение понятия «риск», данное отечественным философом А.П. Альгиним [3].

достаточно произвольно (и поэтому, необоснованно) выбор — как «выбор из шляпы» разных вариантов решения [5].

В связи с вышеизложенным, мы на первом этапе нашего исследования поинтересовались мнением высоких профессионалов — московских хирургов и анестезиологов о допустимых показателях периоперационной летальности в плановой хирургии. С этой целью мы провели анкетирование членов редакционной коллегии журнала «Хирургия» (журнал им. Н.И. Пирогова). В числе респондентов были академики и чл.-корр. РАМН, директора хирургических институтов РФ и Москвы, ведущие специалисты Минздравсоцразвития РФ, заведующие отделов ведущих НИИ, хирургических и анестезиологических кафедр, профессора хирургических кафедр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Опрошенные имели разный профессиональный (хирургический или анестезиологический) стаж — от 18 до 48 лет (средний — 35,3 года).

По мнению всех респондентов, допустимыми показателями периоперационной летальности плановых операций в общей хирургии и онкохирургии являются 7% и 41% соответственно.

II. НОРМАТИВНЫЙ ПОДХОД

Настоящий подход вместо простого описания явления подвергает его тщательному и глубокому изучению, создавая тем самым рациональную основу для принятия «благоразумного» решения, наиболее полно соответствующего целям, ожиданиям и оценкам лица ПР.

Важнейшим методом количественного исследования процессов ПР является математическое моделирование — описание явления с помощью математического аппарата. Ведь, наиболее удачно построенная математическая модель реального явления, неизбежно упрощая и схематизируя для лучшего отражения характерные его черты, формулирует при этом полезные рекомендации по его использованию [2]. При нормативном подходе, в отличие от субъективного (дескриптивного) «исследователи строят изложение на формализованных моделях, исследуемыми формальными же, преимущественно математическими методами» [2] и, соответственно, с помощью математической теории ПР выбирают наилучшие альтернативы. Так, создатели нормативной «теории полезности» с помощью «математически полных принципов» стремятся выявить характеристики рационального поведения [6].

Для объективной характеристики явления, каким является индивидуальный прогноз («виртуальная реальность») плановых хирургических операций, нами в факультетской хирургической клинике им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова была проведена статистическая обработка исходов

оперативных вмешательств. Мы вывели формулу индивидуального предоперационного *количественного прогноза*, определяющего, как известно, числовые характеристики явления:

$$y = 0,355 - 0,085 X_1 - 0,084 X_2 - 0,151 X_3 - 0,089 X_4 - 0,126 X_5 - 0,262 X_6 - 0,02 X_7 + 0,122 X_8 - 0,069 X_9 - 0,056 X_{10} + 0,103 X_{11} - 0,089 X_{12} - 0,211 X_{13} + 0,320 X_{14} + 0,103 X_{15} + 0,05 X_{16}$$

(Примечание: y — прогнозируемый летальный исход плановой операции; X_1 — мужской пол; X_2 — вторая, Rh-положительная группа крови; X_3 — табакокурение; X_4 — лекарственная аллергия; X_5 — более одного чревосечения в анамнезе; X_6 — торакотомия в анамнезе; X_7 — злокачественное заболевание в качестве основного; X_8 — длительность злокачественного заболевания более 1 года; X_9 — ожирение III степени; X_{10} — дыхательная недостаточность III ст. на фоне ХОБЛ; X_{11} — стенокардия III ФК; X_{12} — фракция сердечного выброса менее 49%; X_{13} — гипертоническая болезнь II ст.; X_{14} — хр. почечная недостаточность; X_{15} — хр. печеночная недостаточность; X_{16} — травматичность вмешательства + 0,355 — свободный член уравнения регрессии.)

Полученные данные легли в основу классификации видов прогноза в плановой хирургии [7]. Мы полагаем, что индивидуальный периоперационный прогноз может способствовать принятию оптимального решения о характере лечения конкретного больного в условиях неопределенности.

III. ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОРМАТИВНОГО И ДЕСКРИПТИВНОГО ПОДХОДОВ

Этот вид решения демонстрирует глубокую связь субъективных элементов ПР с математическим моделированием, экстраполяцией и статистикой. В соответствие с «теорией полезности», позволяющей определить оптимальную стратегию выбора альтернативы в условиях неопределенности с максимизацией ожидаемой полезности, следует понимать, что вероятности исходов плановых операций могут пониматься как объективно, так и субъективно [2]. Выбор лечебной тактики как процесс ПР с одновременным использованием объективного и субъективного подходов происходит на фоне давно сложившегося принципиального явления психологической составляющей принятия решения — *полного* несовпадения нормативной и дескриптивной структур. Именно этот, казалось бы, сугубо теоретический психологический феномен в случае практического его приложения (например, при обсуждении возможности выполнения плановой операции) становится значимым и обуславливает, подчас, неординарные врачебные решения [8]. Поэтому психологи, считая своей главной задачей объяснение феномена расхождения нормативного и дескрип-

тивного содержания процессов ПР, пытаются при решении этого психологического феномена объяснить не то, как должен протекать выбор, а то, как *на самом деле* он протекает [8].

С целью научного прогнозирования (алгоритмического предсказания) мы нормативную часть принятия оптимального решения по лечению больных в плановой хирургии решили с помощью статистических методов, выделив 5 видов периоперационного прогноза (П) у пациентов общехирургического и онкологического профиля на основании таких критериев, как ПЛ — прогнозируемая летальность, СРЛ — средняя реальная летальность, МРЛ — максимальная реальная летальность:

- 1) Благоприятный П.: ПЛ = 0 — 5%, СРЛ=0, МРЛ=0.
- 2) Относительно благоприятный П.: ПЛ=5,1–20%, СРЛ=4,5%, МРЛ = 7,1%).
- 3) Условно благоприятный П.: ПЛ=20,1–32,9%, СРЛ=15,5%, МРЛ = 18,1%).
- 4) Сомнительный П.: ПЛ=33–50%, СРЛ=52,6%, МРЛ=64%).
- 5) Неблагоприятный П.: ПЛ 50,1–88,1%, СРЛ=81%, МРЛ=100%).

На этом нормативная (объективная) часть ПР с помощью математических и статистических данных максимизировать результаты лечения хирургических больных в условиях неопределенности закончилась вследствие того, что математическая теория ПР не в состоянии самостоятельно справиться с основной задачей целенаправленной человеческой деятельности — необходимостью принимать решения в условиях неопределенности или при неполных знаниях о возможных последствиях принимаемых действий [2].

Поэтому отнесение конкретного хирургического больного в одну из V прогностических групп (по существу — решение вопроса о возможности выполнения у него планового хирургического вмешательства) лежит в дескриптивной (субъективной) плоскости ПР — только врач как индивидуальный субъект со своими индивидуальными качествами может принять такое решение. В процессе ПР о характере терапии определяющую роль играют психологические («эмоциональная компонента»), нравственные, интеллектуальные качества врача, его опыт, уровень профессиональной подготовки, мотивы и установки. Опыт имеет большое (если не определяющее значение) в ПР об операции у больных с отягощенным анамнезом — лишь опытный клиницист обладает умением собирать стратегическую информацию, критически оценивать исходы вмешательств. Только высокий профессионал со свойственными ему индивидуальностью, эвристичностью, своеобразием, фантазией, эрудицией, талантом, опытом и знанием предмета способен принимать оптимальные, максимально

соответствующие действительности, «технологически» грамотные, с высоким качеством решения [1, 2]. Именно индивидуум с его индивидуальной рациональностью в соответствие с требованиями логики способен вести поиск наилучшего решения [2]. Предполагается, что все врачи, выбирающие лучший вариант лечения пациентов в условиях плановой хирургии, являются оптимально мыслящими специалистами, старающимися в пределах законов и морально-этических стандартов максимизировать результаты своей деятельности [9]. Вместе с тем, однако, невозможно игнорировать особенности характеристик человеческой системы (непоследовательности, противоречий) переработки информации, накладывающих определенные ограничения на все поведение индивидуума и не позволяющие ему, в конечном счете, сделать точный рациональный выбор или хотя бы приблизиться к нему. Поэтому, учитывая вышеизложенное, следует рассматривать процесс ПР о возможности плановых операций скорее как искусство, чем рациональную теорию.

Детальный анализ (следующий этап нашего исследования) результатов анкетирования показал, что:

— во-первых, указанные нашими респондентами допустимые показатели периоперационной летальности в общей хирургии и онкохирургии (7% и 41% соотв.) следует рассматривать лишь в качестве усредненных крайних позиций анкетированных с разным профессиональным стажем;

— во-вторых, все опрошенные профессора проявили единодушие лишь в одном случае — в определении допустимой летальности (7%) только в плановой общей хирургии («Отн. благоприятный П»). В тоже время у респондентов отсутствовало единое мнение о допустимом пороге фатальных операционных исходов онкологических операций. Так, практически все профессора с меньшим (менее 30 лет) профессиональным стажем, считают для себя возможным оперировать в плановом порядке онкологических больных при прогнозируемой летальности, равной 24,6% («Усл. благоприятный П»). И лишь один респондент (стаж 20 лет) этой группы допускает для себя возможной операцию при прогнозируемой летальности — 71–80% («Неблагоприятный П»).

Комментируя результаты проведенного анкетирования специалистов этой группы, следует подчеркнуть, что их личные качества (как лиц, ПР) опережают стремление к максимизации результатов лечения. Так, респонденты этой группы скорее стараются «удовлетворить» (найдя при этом достаточно хорошее решение), чем его максимизировать [9]. Поэтому они принимают как «удовлетворительные», так и «достаточно хорошие» решения — осуществляя при ПР выбор между жестким (решительным) или умеренным (осторожным).

Что касается хирургов и анестезиологов с большим (32 — 46 и более лет) врачебным стажем, то они считают приемлемыми средние цифры фатальных исходов в онкологии 48,5% («Сомнительный П»). При этом, пятеро из них (стаж 41 — 46 и более лет) готовы оперировать и при неблагоприятном прогнозе. Они отдают себе отчет в том, что операции в онкологии отличаются, как правило, большей травматичностью и длительностью, признавая при этом, что чем обширнее и длительнее оперативное вмешательство, тем больше вероятность развития осложнений и летального исхода. Бесценный опыт онкохирургии свидетельствует о том, что радикальные операции сопровождаются меньшей летальностью, чем паллиативные, производимые по поводу запущенных (по существу, нерезектабельных) опухолей с более глубокими расстройствами иммунной системы и клеточного метаболизма, что не может не сказаться на послеоперационных показателях.

Ведь, как указывает Н.А. Осипова [10], «показания к операции у больных раком всегда являются абсолютными, поэтому даже при наличии у него значительно выраженных расстройств, связанных с основным и с конкурирующими заболеваниями, следует стремиться провести хирургическое лечение. Вместе с тем, исходная степень нарушения функции может быть такова, что оперативное вмешательство оказывается несовместимым с жизнью и приводит к смерти больного во время или в ближайшие сроки после операции, т.е. не продлевает, а укорачивает жизнь больного раком». Автор считает выбор оптимальной лечебной тактики важнейшим фактором профилактики периоперационных осложнений у онкологических больных даже при сочетании у них нескольких конкурирующих заболеваний. Например, такого набора, как ИБС (с нарушением возбудимости миокарда, сердечной недостаточностью, перенесенным ранее ИМ), ГБ III ст. и ДН III–IV ст. (формирующих группу «Неблагоприятного П»).

Как представляется, группу хирургов и анестезиологов с большим профессиональным стажем, четко определяющих свои позиции в руководимых ими крупных хирургических и анестезиолого-реанимационных подразделениях, характеризует более высокий уровень рефлексии, дифференцированность представлений о собственной сформированной профессиональной идентичности, более адекватная самооценка. Ставя на первое место работу, наши респонденты чаще используют понятия «профессионал», «специалист», что свидетельствует о высоких ожиданиях от себя и профессии, о ее первоочередной значимости в жизни, об устойчивом представлении о себе и своих возможностях [9]. При этом, несомненно и то, что в ПР о возможности операций в плановой онкологии они ориентируются и на собственное мнение, которое по представлению философов, не

является лишь игрой воображения — оно составляется при знании «чего-то такого, посредством чего-то такого, посредством чего проблематичное само по себе суждение становится в связь с истиной» [11].

ОБСУЖДЕНИЕ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проблема операционного прогноза и рациональной теории ПР в хирургии рассматривалась и разрабатывалась нами в качестве комплексной междисциплинарной, требующей серьезного современного анализа с привлечением философии, математики, статистики и психологии.

Так, именно философская трактовка понятия «риск» позволила нам, во-первых, разработать теорию и практику операционного прогноза в плановой хирургии, и, во-вторых, психологический подход помог нам проанализировать особенности и специфику ПР о возможности проведения плановых операций в общей и онкохирургии.

Занимаясь операционным прогнозированием, мы констатировали, что причиной субъективности ситуации неопределенности (характерной для плановой хирургии) является как *неудовлетворительное* изложение большей части информации, посвященной факторам операционного прогноза, так и их *неудовлетворительная* оценка. В ранних публикациях мы подчеркивали, что лишь нахождение, обобщение и выработка на основании логики *оптимальных* приемов переработки этой важной информации (в нашем варианте — создание значимой, адекватной и простой классификации факторов операционного прогноза) ликвидирует эту неопределенность [12–14]. Наш опыт изучения прогностики как «теории исследования будущего» [15] применительно к плановой хирургии позволил сделать вывод, что, прогнозирование возможно лишь на достаточно *продвинутых* этапах профессионализации. Расценивая прогноз как один из вариантов будущего (а не как императив), его необходимо соотносить с программой, с желаемой целью. Так, предвещающий неудовлетворительный результат пессимистичный прогноз избегают с помощью направленного управления процессом (переконструирование способа деятельности, выбор новой стратегии достижения цели и т. д.) [8]. При невозможности избежать такового у врачей и родственников будет время хотя бы подготовиться к такому варианту течения заболевания.

Вторая часть нашего исследования была посвящена особенностям ПР о возможности выполнения плановых операций. Как представляется, в основе выявленного нами нарушения «рациональности выбора» лежит *фундаментальный* факт несовпадения в большинстве случаев нормативного (реального) и дескриптивного (психологического) подходов структуры решения. Поэтому, исходя из логики развития теории рациональных решений, нам потре-

бывалось изучение причин как индивидуально-психологического, так и социально-психологического порядков [8].

Исследование нормативного подхода ПР (хотя и создающего на основе различных оптимизационных методик новые математические модели дальнейшего развития теории решений) все же показало ограниченность нормативной теории решения. Эта методологическая ограниченность выразилась как в недоучете специфики человеческой системы переработки информации, так и в социальной обусловленности человеческого поведения [2]. Вместе с тем было бы непростительной ошибкой полное отрицание нормативного подхода ПР с характерным только для него свойством — созданием нового математического аппарата принятия «благоразумных» решений [2].

Проведенное исследование дескриптивного (психологического) подходов обнаружило *противоречивость* ПР, во-первых, из-за отсутствия *совершенно идентичных объективных условий*, в которых происходит процесс и, во-вторых, из-за различия персон, их принимающих.

Ведь процесс ПР осуществляется при *определенных* обстоятельствах, не остающихся постоянными в течение определенного промежутка («невозможно войти дважды в одну и ту же воду»). В случае изменений условий принятое решение неизменно меняется (принятое решение не может быть «высечено на камне»).

Как уже было сказано, характеристика субъекта, оценивающего риск, определяется полом, образованием, образом жизни, эмоциональным настроением, социальными нормами и обычаями общества [16]. Способность персоны, принимающей решение (ППР) воспринимать, интегрировать, и интенсивно обрабатывать поступающую информацию, принять верное решение и реализовать его зависит от биологических, генетических и психологических качеств. Именно в процессе ПР наиболее полно и ярко проявляются как огромные потенциальные возможности субъекта, так и атрибутивно присущие ему ограничения — специфические особенности переработки информации, «отклонения от рациональности в выборе», возможность одновременно оперировать достаточно ограниченным объемом деформации, сильная деформация выбора под влиянием социально-психологических и эмоциональных факторов [8].

Ограниченные познавательные возможности ППР заставляют ее строить упрощенную модель мира, где она действует. Так, стремясь к выработке не лучшего из возможных, (идеального) решения, а решения «удовлетворительного» (satisfying) ППР, стремится достичь некоторого удовлетворения, а не максимального уровня успеха.

В то время как в идеале рациональность подразумевает абсолютно гибкое и приспособляющееся

к возможностям, целям и знаниям поведение, на практике же поведение ППР определяется иррациональными элементами. Объяснением того, что люди не очень рациональны служит описание системы переработки информации человеком — она «работает... последовательно во времени, способна перерабатывать одновременно лишь несколько символов, причем обрабатываемые символы должны храниться в особых, ограниченных по емкости, структурах памяти, содержимое которых может быстро меняться» [17].

Нередко ППР принимает те или иные решения не на основе взвешивания вероятностей возможных событий, определения величины риска и полезности, а под влиянием эмоциональных состояний, импульсивно — «эмоциональная компонента» всегда присутствует в любом действии.

Примером психологической составляющей ПР в хирургии служит мнение великого Н.И. Пирогова: «Да, собственно совесть — другого средства нет — должна решать для истинно честного хирурга вопрос об операции, когда опасность с нею соединенная для жизни кажется ему столь же значительной, как опасность от болезни, против которой назначена операция. Но хирург в этом случае не всегда может полагаться на собственную совесть. Научные, не имеющие ничего общего с нравственностью занятия, пристрастие и любовь к своему искусству действуют на совесть, склоняя ее, так сказать, на свою сторону».

Характеризуя особенности ПР о возможности выполнения плановых операций в общей и онкохирургии с использованием нормативного и дескриптивного подходов сошлемся на психологические исследования, обнаружившие переход от нормативных моделей к дескриптивным, когда при первичном нормативном подходе за «точку отчета» исследования берется понятие рационального выбора, возникшее вне психологической проблематики [8]. При этом одна и та же нормативная модель может послужить основой проведения разных экспериментов, данные которых используются при построении разных дескриптивных моделей. В свою очередь, дескриптивная модель может в процессе исследования дать толчок для построения различных нормативных моделей [18].

В заключение процитируем психологическую науку: «Любое деловое решение неизбежно вероятностное. Вероятность ошибки остается независимо от того, на сколь тщательном анализе основано решение. Людям не нравится этот вывод. Он означает необходимость принимать известную степень неопределенности, а человеческий мозг не терпит неопределенности <...> мозг обрабатывает данные в двух формах: прямой рациональной (левое полушарие) и в форме обобщенных образов (правое полушарие). Эти две стороны мозга дополняют, а не взаимно исключают друг друга. Дайте им общее пространство для

действия. Собирайте факты, анализируйте их, а затем делайте то, что чувствуется как верное. Используйте свою интуицию без смущения. Хорошие решения не всегда рациональны и не все интуитивны» [19].

Заключая, следует сказать, что именно хирургическая специальность с наиболее ярко выраженным противоречием между профессионализмом (искусством) конкретного специалиста и наукой сопровождается наивысшей степенью ответственности деятельностью по ПР. При этом только сочетание нормативного и дескриптивного подходов позволит построить научно обоснованные методы ПР, где под словом «научно» должны быть объединены критерии различных наук — психологии, математики, логики, философии и информатики. Только применение научного подхода позволит ППР более объективно оценивать проблемную ситуацию, учесть имеющиеся ресурсы и ограничения, формулировать и анализировать варианты решения, выбирать из них оптимальное решение и предвидеть его возможные последствия.

Список литературы

1. Рузавин Г.И. Эпистемологические проблемы принятия решения в социально-экономической деятельности // *Вопр. философии*. 2001; 13: 81–100. [Ruzavin G.I. Epistemological problems of decision-making in socio-economic activities // *Vopr. filosofii*. 2001; 13: 81–100.]
2. Диев В.С. Рациональное решение: Подходы и проблемы // *Язык и социальное познание. М. Центр. совет. филос. (методол.) семинаров при Президиуме АН СССР*. 1990: 123–136. [Diev V.S. Rational decision: Approaches and Challenges // *Language and social cognition. M. Centr. philosoph. (metodol.) seminars at the Presidium of the USSR Academy of Sciences*. 1990: 123–136.]
3. Альгин А.П. Риск и его роль в общественной жизни. М. 1989. 187 с. [Al'gin A.P. Risk and its role in public life. M. 1989. 187 p.]
4. Кузнецов Н.А. Ситуация риска и крайней необходимости в хирургии (лекция) // *Хирургия*. 1994; 4: 53–55. [Kuznetsov N.A. Risk situation and the urgent need of surgery (lecture) // *Khirurgiya*. 1994; 4: 53–55.]
5. Humber J.M., Almeder R.F. Quantitative risk assessment and the notion of acceptable risk // *Quantitative Risk Assessment. Biomedical Ethics Reviews, 1986 / Ed. by James M. Humber and Robert F. Almeder.: Georgia State University, Atlanta, Georgia. Humana Press. Clifton, New Jersey*. 278 p.
6. Нейман фон Дж., Morgenstern О. Теория игр и экономическое поведение. М. Наука. 1970. 708 с. [Neumann von J., Morgenstern O. Theory of games and economic behavior. M. Nauka. 1970. 708 p.]
7. Кузнецов Н.А. Прогнозирование результатов хирургических операций // *Хирургические болезни: руководство по обследованию больного. М. Практическая медицина*. 2014 [в печати]. [Kuznetsov N.A. Forecasting of the results of surgeries // *Surgical diseases: a guide to the patient survey. M. Prakticheskaya medicina*. 2014. (in print)]
8. Карпов А.В. Методологические основы психологии принятия решения. Ярославль. 1999. 232 с. [Karpov A.V. Methodological foundations of psychology of decision-making. Yaroslavl'. 1999. 232 p.]
9. Асаул А.Н., Князь И.П., Каратаева Ю.В. Теория и практика принятия решений по выходу организаций из кризиса. СПб. «ИПЭВ». 2007. 224 с. [Asaul A.N., Knyaz' I.P., Karataeva Yu.V. Theory and practice of decision-making for organizations to overcome the crisis. St. Petersburg. «IPEV». 2007. 224 p.]
10. Осипова Н.А., Ветшева М.С., Данильченко Т.А., Евдокимов Е.А. Операционный риск, общее обезболивание и интенсивная терапия у онкологических больных с ограниченными функциональными резервами. Методические рекомендации. М. 1994. 23 с. [Osipova N.A., Vetsheva M.S., Danilchenko T.A., Evdokimov E.A. Operational risk, general anesthesia and intensive therapy in cancer patients with limited functional reserve. Guidelines. M. 1994. 23 p.]
11. Кант И. Сочинения. М. 1966. Т. 3. 674 с. [Kant I. Works. M. 1966. Vol. 3. 674 p.]
12. Кузнецов Н.А., Голубева-Монаткина Н.И. Классификация критериев операционного риска // *Хирургия*. 1990; 8: 106–109. [Kuznetsov N.A., Golubeva-Monatkina N.I. Classification of criteria for operational risk // *Khirurgiya*. 1990; 8: 106–109.]
13. Кузнецов Н.А., Голубева-Монаткина Н.И. Операционный риск: некоторые проблемы и методы анализа // *Хирургия*. 1991; 11: 93–99. [Kuznetsov N.A., Golubeva-Monatkina N.I. Operational risk: some problems and methods of analysis // *Khirurgiya*. 1991; 11: 93–99.]
14. Шевченко Ю.Л., Кузнецов Н.А., Анисимова О.В., Тальберг П.И. Прогнозирование послеоперационных осложнений в плановой хирургии // *Хирургия*. 2003; 10: 6–13. [Shevchenko Yu.L., Kuznetsov N.A., Anisimova O.V., Talberg P.I. Prediction of postoperative complications in elective surgery // *Khirurgiya*. 2003; 10: 6–13.]
15. Бетяев С.К. Прогностика: первые шаги науки // *Вопр. философии*. 2003; 4: 3–11. [Betyaev S.K. Prognostics: the first steps of science // *Vopr. filosofii*. 2003; 4: 3–11.]
16. Ларичев О.И. Объективные модели и субъективные решения. М. Муп. 1987. 144 с. [Larichev O.I. Objective and subjective decision models. M. Mir. 1987. 144 p.]
17. Саймон Г. Науки об искусственном. М. 1972. 153 с. [Simon H. Science of artificial. M. 1972. 153 p.]
18. Ломов Б.Ф. Математика и психология в изучении процессов принятия решений // *Нормативные и дескриптивные модели принятия решений. М. Наука*. 1981: 5–21. [Lomov B.F. Mathematics and psychology in the study of decision-making processes // *Normative and descriptive models of decision-making. M. Nauka*. 1981: 5–21.]
19. Уотермен Р. Фактор обновления. М. Прогресс. 1988. 368 с. [Waterman R. Update factor. M. Progress. 1988. 368 p.]

А.И. Ищенко,*д.м.н., профессор, директор НИО женского здоровья, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Л.С. Александров,***д.м.н., заместитель директора НИО женского здоровья по научной и инновационной деятельности, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***О.Ю. Горбенко,***к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Ю.В. Чушков,***к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***К.А. Будникова,***к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***A.I. Ischenko,***MD, prof., director of the Research Department of women's health, head of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU***L.S. Aleksandrov,***MD, deputy director of the Research Department of women's health for research and innovation, prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU***O.Yu. Gorbenko,***PhD, associate prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU***Yu.V. Chushkov,***PhD, associate prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU***K.A. Budnikova,***PhD, assistant of the chair of obstetrics and gynecology № 1 of the I.M. Sechenov First MSU*

ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА У ЖЕНЩИН

AN OPTIMIZED APPROACH TO THE SURGICAL CORRECTION AND PREVENTION OF GENITAL PROLAPSE IN WOMEN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Васильевич Чушков, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1
Телефон: 8 (495) 622–96–53
E-mail: chushkov@mmascience.ru
Статья поступила в редакцию: 15.04.2014
Статья принята к печати: 12.05.2014

CONTACT INFORMATION:

Yury Vasilievich Chushkov, associate prof. of the chair of obstetrics and gynecology № 1
Address: 2–1 Elanskogo str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (495) 622–96–53
E-mail: chushkov@mmascience.ru
The article received: 15.04.2014
The article approved for publication: 12.05.2014

Аннотация. Актуальность проблемы пролапса гениталий обусловлена распространенностью, ранней манифестацией, высокой частотой рецидивов. В связи этим перед настоящим исследованием была поставлена цель: повысить эффективность хирургического лечения больных с опущением внутренних половых органов путем разработки и внедрения нового метода хирургического лечения и профилактики рецидива пролапса гениталий. Нами было обследовано 74 женщины с опущением внутренних половых органов в сочетании с другой гинекологической патологией: I группу составили 38 пациенток, которым было выполнено хирургическое лечение опущения и выпадения внутренних половых органов по модифицированной методике, основанной на способе фиксации крестцово-маточных связок «армированным» апоневротическим лоскутом; II группу — 36 пациенток, которым была выполнена оригинальная комбинированная двухэтапная операция фиксации крестцово-маточных связок апоневротическим лоскутом по методу В.И. Краснополяского. Исследования показали, что предложенная модификация физиологически обоснована, технически проста в исполнении, практически не удлиняет время операции (по сравнению со своим оригинальным аналогом), позволяет в определенной мере сохранить репродуктивную функцию, восстановить анатомию и функцию тазовых органов. Применение ее не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями, позволяет сократить число рецидивов, улучшить качество жизни.

Annotation. Urgency of the problem is due to the prevalence of genital prolapse, early onset, high rates of relapse. In this regard, this study before the goal was set: to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with prolapse of the internal reproductive organs by developing and implementing a new method of surgical treatment and prevention of recurrent prolapse. We examined 74 women with prolapse of the internal reproductive organs in combination with other gynecological pathology: I group consisted of 38 patients who underwent surgical treatment of descent and prolapse of internal genitals by a modified procedure based on the method of fixing the sacro-uterine ligaments «reinforced» aponeurotic flap; Group II — 36 patients who underwent the original two-stage combined operation of fixing the sacro-uterine ligaments aponeurotic flap method of V.I. Krasnopolsky. Studies have shown that the proposed modification is physiologically sound and technically easy to perform, almost does not extend the time of surgery (compared with the original analogue), allows to some extent to preserve reproductive function, restore the anatomy and function of the pelvic organs. Its application is not accompanied by severe postoperative complications, reduces the number of relapses, improve quality of life.

Ключевые слова. Гинекология, пролапс гениталий, хирургическое лечение.

Keywords. Gynecology, genital prolapse, surgical treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы пролапса гениталий обусловлена распространенностью, ранней манифестацией, высокой частотой рецидивов. Частота генитального пролапса достигает по данным различных авторов 28–38,9% среди всех гинекологических заболеваний, нуждающихся в хирургической коррекции. Пик заболевания в 56,3% приходится на возраст старше 50 лет. Женщины в возрасте до 45 лет составляют 30–37,5% больных с пролапсом гениталий, женщины до 30 лет — 10,1–12,3% [1, 2]. Тазовый пролапс может сопровождаться серьезными изменениями как статики внутренних половых и смежных органов, так и ряда их важнейших функций, нарушающим нормальное течение жизни во многих аспектах: личностном, семейном, социальном, профессиональном. Так, уродинамические нарушения, по данным Д.Ю. Пушкаря [3], встречаются практически у каждой второй больной (45%), а проктологические осложнения, по данным Cespedes R.D. и соавт. [4], развиваются у каждой третьей больной.

В отечественной и зарубежной литературе детально описано свыше 300 способов хирургического лечения опущения и выпадения внутренних половых органов влагалищным, абдоминальным, лапароскопическим или комбинированным доступом. Однако, несмотря на возрастающее количество методов хирургического лечения опущения и выпадения органов малого таза, часто встречаются как осложнения оперативного лечения, так и рецидивы заболевания. По данным зарубежной литературы, рецидив заболевания в виде опущения и выпадения купола влагалища достигает 30 — 40% после влагалищной гистерэктомии, а по данным отечественных авторов частота выпадения купола влагалища после операции составляет 0,2–43% [2, 5, 6].

В связи с вышеизложенным перед настоящим исследованием была поставлена цель: повысить эффективность хирургического лечения больных с опущением внутренних половых органов путем разработки и внедрения нового метода хирургического лечения и профилактики рецидива пролапса гениталий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 74 женщины с опущением внутренних половых органов в сочетании с другой гинекологической патологией. Критериями включения пациенток в исследование были:

Наличие опущения стенок влагалища и внутренних половых органов в сочетании с другой генитальной патологией, требующее хирургической коррекции, в том числе у пациенток, планирующих беременность и роды.

Наличие в анамнезе факторов высокого риска развития рецидивов опущения и выпадения внутренних половых органов.

Критерием исключения пациенток из групп было наличие недержания мочи при напряжении. Пациентки были разделены на 2 группы.

I группа (основная) — 38 пациенток, которым было выполнено хирургическое лечение опущения и выпадения внутренних половых органов по модифицированной методике, основанной на способе фиксации крестцово-маточных связок апоневротическим лоскутом по методу В.И. Краснополяского.

II группа (контрольная) — 36 пациенток, которым была выполнена оригинальная комбинированная двухэтапная операция фиксации крестцово-маточных связок апоневротическим лоскутом по методу В.И. Краснополяского (авторское свидетельство № 1052226, 1990 г.).

Все женщины были обследованы по единому плану: пациенткам перед операцией в полном объеме было проведено клиническое обследование, включающее сбор и изучение анамнестических данных и жалоб, общий осмотр и влагалищное исследование с применением функциональных проб, лабораторные методы обследования, кольпоскопию, УЗИ органов малого таза. При определении степени опущения половых органов мы пользовались количественной классификацией (POP-Q, 1996), разработанной международной группой исследователей, рекомендованной к практическому применению Международным обществом по удержанию мочи (ICS) [7, 8].

Возраст больных в обеих группах колебался от 35 до 70 лет, при этом 31 (41,9%) женщина находилась в возрасте до 44 лет, т. е. в репродуктивном возрасте. Возраст пациенток первой группы варьировал от 36 до 67 лет, второй группы — от 35 до 70 лет. Достоверных различий возрастных показателей в обеих группах не выявлено. В постменопаузе находились 11 (28,9%) женщин в первой группе и 14 (38,9%) — во второй. Возраст наступления менопаузы варьировал от 45 до 53 лет в обеих группах. Длительность постменопаузы колебалась от 1 года до 26 лет в обеих группах.

Помимо опущения внутренних половых органов все обследуемые женщины имели различные сопутствующие гинекологические заболевания, необходимость хирургического лечения которых являлось основной причиной для госпитализации. Частота и характер сопутствующей генитальной патологии представлена в табл. 1, из которой видно, что в структуре гинекологической патологии у наблюдаемых больных ведущее место принадлежит миоме матки и аденомиозу.

Таблица 1.

Частота и характер сопутствующей генитальной патологии

Характер генитальной патологии	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
Миома матки	23	60,5	19	52,8
Аденомиоз	12	31,6	13	36,1
Гиперпластический процесс эндометрия	7	18,4	11	30,6
Доброкачественные опухоли яичников	5	13,2	8	22,2
Патология шейки матки:				
цервикальные эктопии	3	7,9	2	5,6
дисплазии (CIN I, CIN II–III)	5	13,2	3	7,9

При анализе жалоб обращает на себя внимание тот факт, что почти у 40% больных из первой и второй групп отмечены проявления болевого синдрома различного характера и различной степени интенсивности (44,7% в первой группе и 38,9% во второй). Другими, наиболее часто встречающимися жалобами, были жалобы на нарушения менструального цикла, отмеченные у 24,3% больных в первой группе и у 44,4% во второй.

Такие специфические жалобы как затрудненное мочеиспускание (5,3% в первой группе и 5,6% во второй группе) и запоры (7,9% в первой группе), свидетельствующие о тазовой дисфункции и нарушении иннервации органов малого таза фиксировались нами сравнительно редко, что можно объяснить наличием у обследованных больных начальных стадий тазового пролапса. Среди жалоб, связанных с нарушением мочеиспускания, несколько чаще отмечались жалобы на учащенное мочеиспускание (у

18,4% женщин в первой группе и у 13,9% — во второй группе).

При влагалищном исследовании у всех пациенток имелись проявления генитального пролапса. У 17 (44,7%) пациенток первой группы и у 12 (33,3%) — второй группы диагностировано проявление I ст. пролапса, а у 21 (55,3%) пациенток первой группы и у 24 (66,7%) — второй группы имелись проявления II ст. пролапса. При этом вышеуказанные стадии пролапса сочетались с цистоцеле у 13 (34,2%) женщин первой группы и у 17 (47,2%) — второй группы.

Наличием ректоцеле в сочетании с проявлениями пролапса характеризовались 17 (44,7%) пациенток первой группы и 16 (44,4%) — второй группы.

При сборе анамнеза нас интересовало, кто из больных был ранее информирован о наличии у них пролапса. Только около половины (59,5%) больных знали о наличии у них данной проблемы. Остальным больным диагноз сопутствующего пролапса был поставлен в отделении. При анализе трудовой деятельности отмечено, что более половины женщин — 23 (60,5%) в первой группе и 21 (58,3%) во второй группе имели большие физические нагрузки в настоящем или в прошлом, связанные с родом деятельности или в быту.

К факторам, играющим значительную роль в патогенезе опущения и выпадения внутренних половых органов, относятся количество и характер родов. Более трети обследуемых женщин — 33 (44,6%): 14 (36,8%) в первой группе и 19 (52,7%) во второй группе — имели в анамнезе двое и более родов. Достоверных различий по количеству родов в исследуемых группах не выявлено.

Анализ характера предшествующих родов показал, что чуть менее, чем в половине случаев 42 (40,1%) — 19 (37,3%) в первой группе и 23 (42,6%) во второй группе, роды сопровождались травмами промежности. Почти в каждом четвертом роде (23,8%) была выполнена перинеотомия или эпизиотомия: 12 (23,5%) в первой группе и у 13 (24,1%) во второй группе. Роды крупным плодом отмечены в 26 (24,8%) случаях (в 11 (21,6%) в первой группе и в 15 (27,8%) во второй), более чем вдвое выше, чем в популяции (8–10%), что также играют немаловажную роль в патогенезе опущения и выпадения внутренних половых органов.

Особое внимание при предоперационном обследовании и сборе анамнеза мы уделяли заболеваниям, имеющим отношение к проявлениям системной несостоятельности соединительной ткани, которая играет ведущую роль в патогенезе опущения и выпадения внутренних половых органов. В условиях врожденной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) высок риск развития рецидива пролапса, что во многом может определять метод хирургической коррекции [2, 9, 10]. В обеих исследуемых группах с достаточно высокой частотой встречались такие заболевания, как варикозная болезнь и геморрой — 29 (39,2%) — 17 (44,7%) в первой группе и 12 (33,3%) — во второй;

плоскостопие — 19 (25,7) — 11 (28,9) в первой группе и 8 (22,2%) во второй; грыжи передней брюшной стенки различной локализации — 6 (8,1%) — 4 (10,5%) в первой группе и 2 (5,6%) — во второй, аллергические реакции — 11 (14,9%) — 3 (7,9%) в первой группе и 8 (19,4%) во второй.

Таким образом, наиболее значимыми факторами в развитии опущения внутренних половых органов явились: травма тазовой диафрагмы и мышц промежности во время предшествующих родов, системная несостоятельность соединительной ткани, о которой свидетельствуют определенные экстрагенитальные заболевания, что указывает на полиэтиологичность этого заболевания.

Следует также отметить, что у части больных обеих групп при влагалищном исследовании выявлена такая патология как рубцовая деформация шейки матки и элонгация шейки матки. Рубцовая деформация шейки матки диагностирована у 4 (10,5%) женщин первой группы и у 6 (16,7%) — второй группы, а элонгация шейки матки выявлена у 2 (5,6%) женщин второй группы.

Характер выполненных оперативных вмешательств у больных основной и контрольной групп представлен в табл. 2.

Таблица 2.

Характер выполненных оперативных вмешательств у больных I и II групп

Оперативные вмешательства	I группа	II группа
Абдоминальный этап		
Миомэктомия	14	10
Овариозэктомия	3	2
Резекция яичников	2	6
Надвлагалищная ампутация матки	13	17
Экстирпация матки	8	5
Влагалищный этап		
Кольпоперинеолеваторопластика	38	16
Передняя кольпорафия	13	17

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы оценивали клиническую эффективность предложенной нами модификации способа хирургического лечения и профилактики тазового пролапса, которая была выполнена у 38 больных (основная группа) путем сравнения с уже апробированным методом апоневротической фиксации, произведенной у 36 пациенток (контрольная группа). Обоснованием для выбора применения данной модификации служили такие несомненные достоинства метода В.И. Краснопольского, как: создание предпосылок для восстановления нормального кровоснабжения во всех отделах матки, а также верхней и средней трети влагалища; изменение в результате

операции везикоуретрального угла за счет смещения матки вперед, величину которого возможно регулировать интраоперационно; создание дополнительной, достаточно мощной связочной структуры, несущей в себе одновременно подвешивающую, фиксирующую и поддерживающую функции; возможность выполнения органосохраняющих операций, что позволяет сохранять не только менструальную, но и репродуктивную функцию. Однако, принимая во внимание данные литературы последних лет о ведущей роли дисплазии соединительной ткани в генезе пролапса и высокой частоте рецидивов, мы сочли целесообразным дополнить предложенный ранее метод укреплением («армированием») апоневротического лоскута не рассасывающейся нитью. Это, по нашему мнению, будет способствовать более надежной фиксации лоскута и профилактике рецидива заболевания за счет прочности и жесткости, вплетенной в апоневротический лоскут нити.

Разница в оперативном лечении пациенток представленных групп состояла еще и в том, что, учитывая начальные стадии пролапса, больным контрольной группы влагалищный этап выполнялся при наличии показаний, т. е. при наличии у них цистоцеле или ректоцеле. Кольпоперинеолеваторопластика во II группе была выполнена у 44,4% больных, передняя кольпорафия у 47,2%. Учитывая имеющиеся данные о выраженных дистрофических изменениях мышечной ткани и экстрацеллюлярного матрикса в m. levator ani при оперативном лечении пациенток I группы, с целью профилактики рецидива пролапса кольпоперинеолеваторопластику мы выполняли у всех больных, тогда как переднюю кольпорафию при наличии у больной цистоцеле. Таким образом, мы добивались послойного восстановления тканей с укреплением связочного аппарата и надежной фиксацией к фиброзным структурам, что обеспечивало многоуровневую поддержку структур малого таза, и позволяло снизить частоту рецидивов.

Мы также придерживались предложенной авторами оригинальной методики очередности выполняемых этапов: в первую очередь выполнялся комплекс влагалищных операций, второй очередью — абдоминальный этап. При иной очередности этапов операции за счет высокой фиксации матки, культи шейки или купола влагалища выполнение влагалищного этапа может оказаться технически более сложным.

В качестве I (влагалищного) этапа выполнялись передняя кольпорафия и кольпоперинеолеваторопластика по обычной методике.

При выполнении II (абдоминального) этапа сформированные типично справа и слева апоневротические лоскуты «армировались» не рассасывающейся нитью «Этибон». Далее ход операции выполнялся также типично. Края «армированных» лоскутов не рассасывающейся нитью крепились к области крестцово-маточных связок.

Сравнительную оценку оперативных вмешательств мы проводили, ориентируясь в первую очередь на клинические данные, к которым мы относили: продолжительность послеоперационной госпитализации, продолжительность операции, величину интраоперационной кровопотери, длительность применения наркотических анальгетиков. При сравнительной оценке данных критериев у больных первой и второй групп не выявлено достоверных различий (табл. 3).

Таблица 3.

Клинические показатели оперативного вмешательства

Показатели	I группа	II группа
Послеоперационный период, сут	8,9±0,9	9,3±1,2
Время операции, мин.	105,8±26,2	97,5±35,1
Общая кровопотеря, мл.	281,6±46,9	263,7±32,9
Количество использованных наркотиков, мл	2,7±0,2	2,6±0,2
Длительность использования наркотиков, сут	1,8±0,1	1,7±0,3

Таблица 4.

Динамика показателей крови у больных I и II групп

Показатели	Время	I группа	II группа
Гемоглобин, г/л	до операции	122,6±12,3	126,5±15,2
	1-2сут	95,9±13,9	99,7,4±13,9
	7-8сут	99,2±14,7	103,9±14,1
Эритроциты, 10х6	до операции	4,3±0,3	4,1±0,6
	1-2сут	3,2±0,6	3,6±0,4
	7-8сут	3,5±0,4	3,6±0,7
Лейкоциты, 10х3	до операции	7,1±2,6	5,8±0,6
	1-2сут	12,5±4,2	13,5±3,2
	7-8сут	6,8±4,3	7,4±3,7
П/ядерные формы, 10х3	до операции	3,5±1,1	2,1±1,2
	1-2сут	5,0±1,6	6,3±1,7
	7-8сут	2,9±1,4	3,1±1,1
СОЭ, мм/ч	до операции	19,7±4,8	16,7±3,8
	1-2сут	23,2±9,9	27,7±7,5
	7-8сут	21,5±8,2	21,6±5,9
Общий белок, г/л	до операции	73,6±2,9	72,4±1,7
	1-2сут	68,5±4,36	67,1±3,2
	7-8сут	68,3±3,83	67,8±2,2
Мочевина, ммоль/л	до операции	4,18±0,24	3,82±0,14
	1-2сут	5,07±0,26	5,14±0,51
	7-8сут	5,23±0,41	4,64±0,67
Общий билирубин, мкмоль/л	до операции	11,5±2,6	9,8±1,4
	1-2сут	10,9±1,9	14,1±3,3
	7-8сут	15,1±2,5	13,4±4,6
Глюкоза, ммоль/л	до операции	4,4±0,3	4,5±0,4
	1-2сут	5,1±0,6	4,3±0,3
	7-8сут	4,3±0,4	4,7±0,5
Креатинин, ммоль/л	до операции	0,068±0,012	0,073±0,009
	1-2сут	0,083±0,017	0,088±0,013
	7-8сут	0,083±0,015	0,091±0,017

Оценивая течение послеоперационного периода можно отметить, что характеристики основных показателей периферической крови, динамика снижения послеоперационной лихорадки, изменение вида температурной кривой, нормализация качественных характеристик пульса, а также острофазовых показателей крови (изменений среднего количества лейкоцитов и их палочкоядерных форм, СОЭ) в обеих группе больных также практически не отличались (табл. 4).

По результатам осмотра в послеоперационном периоде, который проводился через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции и далее через год в обеих группах в течение первых 3 месяцев после операции почти треть пациенток предъявляла жалобы на тянущие боли внизу живота. Дискомфорт в области промежности после операции отмечали 12 (36,1%) пациенток в I группе и 9 (25,0%) во II группе через месяц после вмешательства. Это имеет свои причины, так как влагалищный этап в I группе выполнялся чаще. Также, в течение первого месяца после оперативного лечения, некоторые пациентки отмечали наличие у них дизурических явлений, в виде учащенного (2 (5,3%) в I группе и 3 (8,3%) во II группе) и затрудненного (соответственно 2 (5,3%) и 1 (2,8%)) мочеиспускания. С течением времени послеоперационного периода, через 3 месяца частота и выраженность этих жалоб снижалась. Через 12 месяцев и в дальнейшем подобные жалобы отсутствовали у всех обследованных пациенток.

Однако, через 24 месяца после операции, у 1 (3,2%) пациентки I группы, у которой ранее в качестве абдоминального этапа была выполнена экстирпация матки без придатков, было диагностировано проявление умеренного опущения задней стенки влагалища в сочетании с ректоцеле. Дальнейший динамический контроль за пациентками II группы позволил через 12 месяцев выявить опущение задней стенки влагалища, ректоцеле у 1 (2,8%) больной, которой была в качестве абдоминального этапа выполнена надвлагалищная ампутация матки, а через 24 месяца еще у 2 (6,3%), также после радикальных оперативных вмешательств (у обеих женщин была произведена экстирпация матки). Процентное соотношение определялось по числу пациенток, обследованных в соответствующие временные промежутки. Кроме того, у всех перечисленных пациенток имелись проявления системной дисплазии соединительной ткани (грыжи в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей).

Все пациентки были удовлетворены результатами проведенного лечения, динамическое наблюдение за ними было продолжено. Эффективность оперативного лечения по данным двухгодичного наблюдения составила 96,8% в I группе и 90,6% во II группе.

Количество послеоперационных осложнений является одним из важнейших критериев для оценки любой методики оперативного вмешательства. У одной больной I группы послеоперационный период осложнился частичным расхождением послеоперационного шва на передней брюшной стенке (2,6%); еще у одной пациентки из I группы в послеоперационном периоде диагностирован тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (2,6%). Таким образом, общий процент осложнений у больных I группы составил 5,2%. У больных II группы в послеоперационном периоде осложнений не отмечено. Однако мы не смогли напрямую связать возникновение данных послеоперационных осложнений с выполнением оперативных вмешательств в той или иной модификации.

С целью контрацепции пациенткам с сохраненной репродуктивной функцией назначали комбинированные оральные контрацептивы. Беременность самостоятельно наступила у 3 женщин (у 2 больных из I группы и у 1 из II группы). У 2-х из них беременности не была запланированной, и закончилась искусственным прерыванием беременности в сроках 6–8 недель. У третьей пациентки (она входила в I группу) течение беременности было прослежено до срока 17–18 недель. В первом триместре беременность осложнилась угрожающим выкидышем, что потребовало назначения гестагенов. В дальнейшем динамическое наблюдение за пациенткой было прервано, в связи с ее отъездом за границу на ПМЖ. Наши данные свидетельствуют о том, что, несмотря на кажущиеся сложности, связанные с репозицией анатомических структур (апоневроза, крестцово-маточных связок) при помощи инородного тела (не рассасывающиеся нити) предложенная нами модификация не препятствует наступлению беременности и прерыванию ее в ранних сроках.

Таким образом, использование методики укрепления матки, культы шейки или купола влагалища «армированным» апоневротическим лоскутом при наличии пролапса I и II стадии в сочетании с цисто- и ректоцеле возможно практически вне зависимости от возраста и при сочетании с другими гинекологическими операциями. Предложенная модификация физиологически обоснована, технически проста в исполнении, практически не удлиняет время операции (по сравнению со своим оригинальным аналогом), позволяет в определенной мере сохранить репродуктивную функцию, восстановить анатомию и функцию тазовых органов. Применение ее не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями, позволяет сократить число рецидивов, улучшить качество жизни.

Список литературы

1. Попов А.А. Современные аспекты диагностики, классификации и хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2001. 38 с.
[Popov A.A. Modern aspects of diagnosis, classification and surgical treatment of descent and prolapse of female genital mutilation. Doctoral diss. abstract. M. 2001. 38 p.]
2. Weber A.M., Richter H.E. Pelvic organ prolapse // *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (3): 615–634.
3. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М. *МедПрессИнформ*. 2006. 254 с.
[Pushkar' D.Yu., Gumin L.M. Pelvic disorders in women. M. *MedPressInform*. 2006. 254 p.]
4. Cespedes R.D., Cross C.A., McGuire E.J. Pelvic prolapse: diagnosing and treating uterine and vaginal vault prolapse // *Med. Womens Health.* 1998; 3 (4): 3.
5. Ashton-Miller J.A., Lancey de J.O.L. Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor // *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 2007; 1101: 266–296.
6. Kobashi K.C., Leach G.E. Pelvic prolapse // *J. Urol.* 2000; 164 (6): 1879–1890.
7. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна. М. *МедПрессИнформ*. 2004. С. 346–359.
[Gynecology from puberty to menopause: Practical guide for physicians / Ed. by academician of RAMS, prof. E.K. Ajlamazyan. M. *MedPressInform*. 2004. P. 346–359.]
8. Mouritsen L., Larsen J.P. Symptoms, bother and POPQ in women referred with pelvic organ prolapse // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2003; 14: 122–127.
9. Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д., Шойбонов Б.Ж., Муравьева Т.Г., Федоров А.А., Лукашенко С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2005; 5: 12–15.
[Buyanova S.N., Savelyev S.V., Petrova V.D., Shojbonov B.Zh., Muravieva T.G., Fedorov A.A., Lukashenko S.Yu. The role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of prolapse and urinary incontinence // *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa*. 2005; 5: 12–15.]
10. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Стрижакова М.А. Этиология, патогенез, классификация и хирургическое лечение выпадения женских половых органов: современные концепции // *Акушерство и гинекология*. 2002. Спец. вып. С. 8–16.
[Kulakov V.I., Adamyan L.V., Strizhakova M.A. Etiology, pathogenesis, classification and surgical treatment of loss of female genital mutilation: modern concepts // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002. Special issue. P. 8–16.]

Л.Ю. Милованова,*к.м.н., научный сотрудник отдела нефрологии НИЦ
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***С.Ю. Милованова,***д.м.н., член Российской Академии Естествознания,
научный сотрудник Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Д.В. Крюкова,***к.м.н., сотрудник факультета фундаментальной
медицины МГУ им. М.В. Ломоносова***С.В. Моисеев,***д.м.н., профессор кафедры внутренних,
профессиональных заболеваний и пульмонологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***Л.В. Козловская,***д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональ-
ных заболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***L.Yu. Milovanova,***PhD, researcher of the Department of nephrology of the
Research Centre of the I.M. Sechenov First MSMU***S.Yu. Milovanova,***MD, member of the Russian Academy of Natural Sciences,
researcher of the I.M. Sechenov First MSMU***D.V. Kryukova,***PhD, fellow of the Faculty of basic medicine
of the M.V. Lomonosov MSU***S.V. Moiseev,***MD, prof. of the chair of internal,
occupational diseases and pulmonology
of the I.M. Sechenov First MSMU***L.V. Kozlovskaya,***MD, prof. of the chair of therapy and occupational
diseases of the I.M. Sechenov First MSMU*

ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ БЕЛКА КЛОТО (KLOTHO) И ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 (FGF-23) КАК РАННИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

THE IMPORTANCE OF WHEY PROTEIN LEVELS OF KLOTHO AND FIBROBLAST GROWTH OF FACTOR-23 (FGF-23) AS EARLY DIAGNOSTIC MARKERS OF CHRONIC KIDNEY DAMAGE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Людмила Юрьевна Милованова, научный сотруд-
ник отдела нефрологии НИЦ
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5
Телефон: 8 (499) 248—41—66
E-mail: noo@mmascience.ru
Статья поступила в редакцию: 19.03.2014
Статья принята к печати: 22.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Lyudmila Yurievna Milovanova, researcher of the Department
of nephrology of the Research Centre
Address: 11—5, Rossolimo str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248—41—66
E-mail: noo@mmascience.ru
The article received: 19.03.2014
The article approved for publication: 22.04.2014

Аннотация. Цель исследования — изучить клиническое значение определения сывороточной концентрации FGF-23 и Klotho у больных с разными стадиями хронической болезни почек (ХБП). **Материалы и методы:** в исследование были включены 70 больных ХБП 1-5D стадий (30 мужчин и 40 женщин; средний возраст 41,0±6,7 лет), у которых определяли сывороточные уровни FGF-23 и Klotho, а также произведение Са×Р и содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). Результаты: по мере прогрессирования ХБП от 1 к 5D стадии сывороточная концентрация FGF-23 увеличивалась, а концентрация Klotho снижалась. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) прямо коррелировала с сывороточной концентрацией FGF-23 ($r=0,693$, $p<0,01$) и обратно — с концентрацией белка Klotho ($r=-0,799$, $p<0,01$). Увеличение уровня FGF-23 по мере снижения СКФ начиналось при ХБП 3 стадии и опережало повышение сывороточных уровней фосфора и иПТГ, которые увеличивались при ХБП 4-5 стадии. У 49 больных ХБП и артериальной гипертензией степень повышения АД прямо коррелировала с сывороточной концентрацией FGF-23 ($r=0,452$; $p<0,01$) и обратно — с сывороточной концентрацией Klotho ($r=-0,687$; $p<0,01$). Кроме того, выявлена связь изменений уровней FGF-23 и Klotho с увеличением толщины задней стенки левого желудочка, частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях и анемией. **Заключение:** результаты исследований свидетельствуют о возможности практического применения уровней Klotho и FGF-23 в качестве ранних диагностических маркеров почечного повреждения для оценки прогноза и совершенствования кардио-нефропротективной стратегии.

Annotation. The purpose of the study is to investigate the clinical significance of determination of serum FGF-23 and Klotho in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD). *Materials and Methods:* The study included 70 patients with CKD stages 1–5D (30 men and 40 women, mean age 41,0–6,7 years), in whom the serum levels of FGF-23 and Klotho, as well as work $\text{Ca} \times \text{P}$ and the content of intact parathyroid hormone (iPTH). Results: the progression of CKD from stage 1 to 5D serum concentration of FGF-23 was increased, and the concentration of Klotho decreased. Glomerular filtration rate (GFR) was directly correlated with the serum concentration of FGF-23 ($r=0,693$, $p < 0,01$) and back — with a protein concentration of Klotho ($r=-0,799$, $p < 0,01$). Increased levels of FGF-23 as GFR decline began in CKD stage 3 and outpaced the increase in serum levels of phosphorus and iPTH, which increased in CKD stage 4–5. In 49 patients with CKD and hypertension increase the degree of BP directly correlated with the serum concentration of FGF-23 ($r=0,452$; $p < 0,01$) and back — with the serum concentration of Klotho ($r=-0,687$; $p < 0,01$). In addition, changes in the levels found a link of FGF-23 and Klotho with increasing thickness of the posterior wall of the left ventricle, the frequency of detection of calcifications in the heart and major arteries and anemia. Conclusion: These results suggest the possibility of practical application of Klotho and FGF-23 levels as an early diagnostic marker of kidney damage for prognosis and improve cardio-renalprotective strategies.

Ключевые слова. ХБП, FGF-23, Klotho.

Keywords. CKD, FGF-23, Klotho.

Сердечно-сосудистые осложнения — это одна из основных причин смерти больных на регулярном гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе [1–3]. Высокий риск сердечно-сосудистых исходов у больных хронической болезнью почек (ХБП) обусловлен кальцификацией мягких тканей, в том числе сердца и сосудов, на фоне прогрессирующего нарушения минерального обмена [3, 4], которые начинаются задолго до назначения заместительной почечной терапии.

В последние годы установлены ранее неизвестные факторы, участвующие в регуляции гомеостаза фосфора, витамина D и минерализации костной ткани при ХБП. Среди них важное значение придается морфогенетическим белкам — фактору роста фибробластов-23 (FGF-23) и Клото (Klotho) [5–12]. В норме гормон FGF-23 секретируется остеобластами и остеоцитами, ингибирует почечную реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах (фосфатурический гормон), а также его кишечную абсорбцию [5–11, 13–17]. Трансмембранный белок Klotho образует комплекс с рецептором FGF-23 (FGFR1) и функционирует как облигатный ко-рецептор, вызывая фосфатурию [6, 11, 17]. Результаты проспективных исследований позволяют считать FGF-23 «уремически токсином» и маркером поражения сердечно-сосудистой системы у больных на диализных стадиях ХБП. В то же время роль FGF-23 как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений на додиализных стадиях ХБП изучена хуже. Еще менее определено значение Klotho в оценке прогноза у больных ХБП.

Целью исследования было изучить клиническое значение определения сывороточной концентрации FGF-23 и Klotho у больных с разными стадиями ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. В исследование были включены 70 больных ХБП 1–5D стадий (30 мужчин и 40 жен-

щин; средний возраст $41,0 \pm 6,7$ лет; диапазон 20–84 года), в том числе 41 пациент с хроническим гломерулонефритом, 22 — тубулоинтерстициальным нефритом и 7 — гипертензивным нефросклерозом.

Стадии ХБП определяли по критериям NKF K/DOKI (2002), а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (2009 г.). У 11 (15,7%) больных установлена 1 стадия ХБП, у 12 (17,1%) — 2 стадия, у 25 (35,7%) — 3 стадия, у 11 (15,7%) — 4 стадия, у 5 (7,1%) — 5 стадия, у 6 (8,6%) — 5D стадия. У 49 (70%) больных имелась артериальная гипертония, которая у 27 пациентов контролировалась различными антигипертензивными препаратами; 22 больных принимали антигипертензивные средства нерегулярно, поэтому при скрининге у них определялось повышенное АД ($150-165/90-100$ мм рт. ст.).

У 19 (79,2%) из 24 больных ХБП 4–5 стадии и анемией проводили лечение эритропоэтином бета (рекормон) и препаратом железа. У 13 пациентов удалось достигнуть целевого уровня гемоглобина ($110-120$ г/л) и поддерживать его на этом значении, в то время как у 6 больных анемия сохранялась (гемоглобин < 110 г/л). У 9 (12,9%) больных с гиперкальциемией для контроля продукции интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) применяли парикальцитол.

У 7 больных гломерулонефритом в связи с сохранением активности основного заболевания на додиализном этапе ХБП применяли кортикостероиды и/или цитостатики в умеренных дозах.

У всех 70 больных определяли сывороточные уровни FGF-23 (набор Human FGF-23 ELISA с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23) и Klotho (Human alpha-Kl ELISA с использованием анти-Klotho антител). Кровь набирали в вакуумные центрифужные пробирки, а затем центрифугировали. Сыворотку замораживали и хранили при температуре -280°C .

Для оценки нарушений фосфорно-кальциевого обмена определяли произведение $\text{Ca} \times \text{P}$ (рекомен-

дуемый уровень <55 мг/дл², или $<4,46$ ммоль/л) и содержание иПТГ методом иммунохимического анализа (в норме 8–65 пг/мл, допустимый уровень при ХБП — 150–300 пг/мл).

У больных артериальной гипертензией проводили эхокардиографию на приборе ACUSON 128 XP10 (США). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.Devereux и N.Reichek (1977). Гипертрофию левого желудочка диагностировали, если индекс массы миокарда левого желудочка составлял ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин. Критерием систолической дисфункции левого желудочка было снижение фракции выброса $<45\%$.

Статистический анализ. Обработка результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 10.0 for Windows. При анализе распределения переменной рассчитывали частоту отдельных значений: среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение и медиану, строили частотные гistogramмы. При поиске связей между переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона и ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

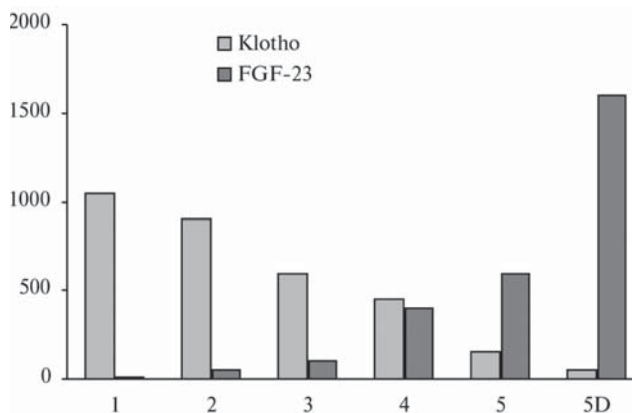


Рис. 1. Показатели FGF-23 (темный столбик) и Klotho (светлый столбик) у пациентов с разными стадиями ХБП

По мере прогрессирования ХБП от 1 к 5D стадии сывороточная концентрация FGF-23 увеличивалась, а концентрация Klotho снижалась. Самый высокий уровень FGF-23 и самое низкое содержание Klotho отмечены у больных, получавших лечение регулярным гемодиализом (рис. 1) СКФ прямо коррелировала с сывороточной концентрацией FGF-23 ($r=0,693$, $p<0,01$) и обратно — с концентрацией белка Klotho — сильная обратная корреляция ($r=-0,799$, $p<0,01$). У больных ХБП 5D стадии изменения концентрации FGF-23 и Klotho коррелировала с длительностью пребывания больных на гемодиализе ($r=0,429$; $p<0,01$ и $r=-0,629$; $p<0,01$, соответственно). Увеличение уровня FGF-23 по мере снижения СКФ начиналось при ХБП 3 стадии и

опережало повышение сывороточных уровней фосфора и иПТГ, которые увеличивались при ХБП 4-5 стадии. Уровни Klotho при прогрессировании ХБП обратно коррелировали с содержанием фосфора и иПТГ (табл. 1). Кроме того, Сывороточные концентрации FGF23 и Klotho коррелировали с протеинурией и уровнем С-реактивного белка (СРБ).

Таблица.

Корреляционные связи между сывороточными показателями фосфорно-кальциевого обмена, обмена железа, протеинурией и С-реактивным белком и уровнями FGF23 и Klotho у пациентов с ХБП 3-5D

Показатель	FGF-23		Klotho	
	r	p	r	p
Фосфор	0,607	<0,01	-0,549	<0,01
Ca × P	0,506	<0,01	-0,438	<0,01
иПТГ	0,888	<0,01	-0,785	<0,01
Протеинурия	0,305	<0,05	-0,502	<0,01
СРБ	0,37	<0,05	-0,453	<0,01
Ферритин	-0,411	<0,05	0,539	<0,01
Степень насыщения трансферрина	-0,454	<0,05	0,491	<0,01

У 9 больных ХБП 3-4 стадии, которым проводили лечение парикальцитолом, снижение уровня Klotho было менее значимым, чем у больных ХБП 3-4 стадии, которые получали другие препараты для коррекции фосфорно-кальциевых нарушений (преимущественно кальцитриол), в то время как уровни FGF-23 и иПТГ в этих подгруппах не отличались.

У 49 больных ХБП и артериальной гипертензией степень повышения АД прямо коррелировала с сывороточной концентрацией FGF-23 ($r=0,452$; $p<0,01$) и обратно — с сывороточной концентрацией Klotho ($r=-0,687$; $p<0,01$) (рис. 2). Кроме того, выявлена связь повышения уровня FGF-23 и снижения уровня Klotho в сыворотке крови с увеличением толщи-

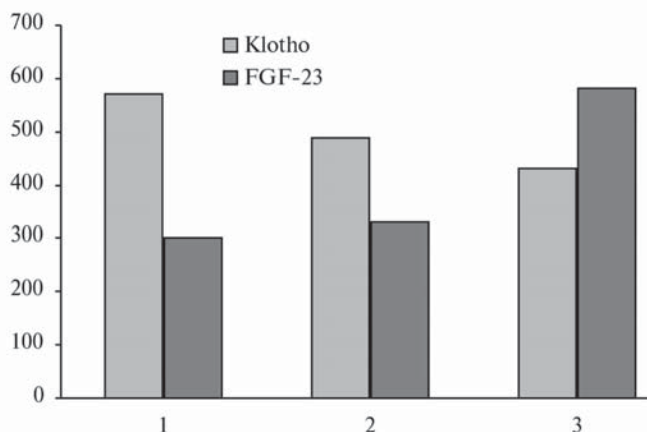


Рис. 2. Динамика величины АД в зависимости от уровня FGF-23 (темный столбик) и Klotho (светлый столбик) в сыворотке крови больных ХБП (n=49)

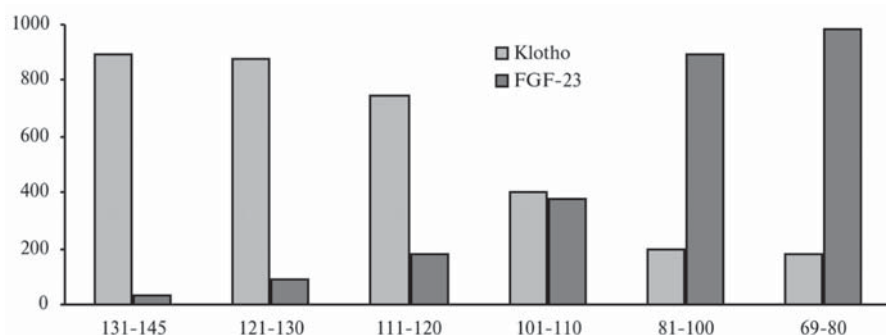


Рис. 3. Влияние анемии на сывороточную концентрацию морфогенетических белков FGF-23 (темный столбик) и Klotho (светлый столбик) у больных ХБП

ны задней стенки левого желудочка ($r=0,552$; $p<0,01$ и $r=-0,587$; $p<0,01$, соответственно), а также частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях ($r=0,625$; $p<0,01$ и $r=-0,584$; $p<0,01$). Эти корреляции были наиболее сильными у 27 больных неконтролируемой артериальной гипертензией. У пациентов с целевыми значениями АД уровни Klotho были выше, а ремоделирование миокарда оказалось менее выраженным, особенно при использовании для коррекции артериальной гипертензии нефропротективных препаратов (ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов).

У больных с анемией уровень Klotho был выше, а содержание FGF-23 — ниже, чем у пациентов с теми же стадиями ХБП и целевыми значениями гемоглобина (рис. 3). Так, у больных с наиболее низким уровнем гемоглобина (80–68 г/л) концентрация FGF-23 превышала ее величину у больных с нормальным уровнем гемоглобина почти в 1000 раз. Разница сывороточной концентрации Klotho между этими подгруппами больных составила 80%. При анализе показателей обмена железа отмечена корреляция сывороточного уровня ферритина и степени насыщения трансферрина с сывороточной концентрацией морфогенетических белков, при этом связь с уровнем Klotho была более сильной (см. табл. 1). У 19 больных анемией, получавших лечение эритропоэтином и препаратом железа, сывороточная концентрация Klotho была выше, чем у 5 больных, которым не проводили терапию этими средствами. Целевые уровни гемоглобина при лечении стимулятором эритропоэза и препаратом железа были достигнуты у 13 из 19 больных. У этих пациентов уровень Klotho был ниже, а содержание FGF-23 — выше, чем у 6 пациентов, у которых концентрация гемоглобина не соответствовала целевому значению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные свидетельствуют о том, что сывороточные уровни FGF-23 и Klotho являются ранними маркерами прогрессирования ХБП. Изменения их концентрация отмечаются уже при ХБП 3 стадии и прогрессирует по мере нарастания почечной недостаточности. Повышение уровня FGF-23 и снижение уровня Klotho опережают увеличение сыворо-

точной концентрации фосфора, произведения Са $\times$ P и иПТГ по мере снижения СКФ. FGF-23 считают одних из ранних маркеров нарушения минерального обмена у пациентов с ХБП [8, 13–15, 18, 19]. Уже при умеренном снижении СКФ повышается задержка фосфатов, что активирует секрецию FGF-23, обладающего фосфатурической активностью, а в дальнейшем — ПТГ [11, 14, 15, 19]. Когда пациенты достигают терминальной хронической почечной недостаточности, концентрация FGF-23 часто в 100–1000 раз превышает нормальное его содержание, в то время как сывороточная концентрация фосфора может быть повышена умеренно [5, 13, 18, 19].

В последнее время допускают, что повышение уровня FGF-23 происходит в основном вторично в результате снижения уровня Klotho, который служит ко-рецептором для FGF-23 [6, 11]. Причиной снижения экспрессии Klotho в почках при ХБП могут быть ишемия, оксидативный стресс, повышение уровня ангиотензина II и воспаление [6, 7, 9, 20]. Адекватная продукция Klotho дает антиоксидантный и антиапоптотический эффекты и препятствует преждевременному старению [6, 9, 11, 14]. В экспериментальных исследованиях установлено, что циркулирующая форма Klotho оказывает защитное действие не только на почки, но и сердечно-сосудистую систему [6, 9, 11].

Нефропротективные эффекты Klotho были изучены на моделях гломерулонефрита у животных. Сверхэкспрессия Klotho у трансгенных экспериментальных животных способствовала регрессу повреждений клубочков и интерстиция почек, вызывая снижение протеинурии и азотемии [21]. Повышение экспрессии Klotho у гипертензивных мышей препятствовало прогрессированию артериальной гипертензии, поражению почек и приводило к снижению протеинурии [22, 23]. Считают, что Klotho вызывает уменьшение продукции почечного супероксида и активности НАДФН-оксидазы, которая является основным источником активных форм кислорода, участвующих в прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения. Внутривентрикулярное введение растворимой формы рекомбинантного белка Klotho экспериментальным животным сразу после односторонней обструк-

ции мочеточника предотвращало развитие острого почечного фиброза в результате ингибирования TGF β 1 [24, 25]. Напротив, снижение содержания циркулирующей формы Klotho в сыворотке крови сопровождается гиперфосфатемией, усилением оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией и диффузной сосудистой кальцификацией.

В нашем исследовании выявлена связь повышенной сывороточной концентрации FGF-23 и низкой сывороточной концентрации Klotho с наличием воспаления (уровнем СРБ) и протеинурией. Эти данные согласуются с результатами других исследований [11, 14]. В экспериментальном исследовании [25] инкубация эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVEC) человека с растворимым рекомбинантным белком Klotho подавляла экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, играющих роль в развитии воспалительных сосудистых заболеваний. У обследованных нами больных активным гломеруло-нефритом дефицит Klotho ассоциировался с более высокой протеинурией, в то время как в экспериментальных исследованиях повышение экспрессии Klotho сопровождалось уменьшением протеинурии и уровня ангиотензина II у гипертензивных мышей с хроническим гломеруло-нефритом [11, 26, 27].

У трансгенных мышей с ХБП и высокой продукцией Klotho выявлена существенно меньшая степень кальцификации сосудов по сравнению с таковой у мышей дикого типа с ХБП и сниженной продукцией Klotho [28]. Благоприятный эффект Klotho на сосудистую кальцификацию был выражен в большей степени, чем его эффект на почечную функцию и фосфатурию, что связывают с прямым влиянием Klotho на сосуды. В исследованиях *in vitro* показано, что наряду с увеличением фосфатурии и стабилизацией СКФ, Klotho подавляет Na-зависимый захват эндотелием и гладкомышечными клетками фосфора, предупреждает дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов и минерализацию, вызванную гиперфосфатемией [11, 28]. Возможно, что часть благоприятных эффектов Klotho на эндотелиально-сосудистую функцию при ХБП является результатом уменьшения трансдукции FGF-23 [11, 21]. В условиях снижения массы действующих нефронов и экспрессии рецепторов FGF-23 (FGF-R1) в почках FGF-23 может оказывать действие на другие органы, экспрессирующие соответствующие рецепторы. В ряде достаточно крупных наблюдательных исследований было показано, что повышение FGF-23 прямо связано с выраженностью атеросклероза, гипертрофии левого желудочка миокарда и сосудистой кальцификацией [18, 29, 30].

Гипертрофия левого желудочка — это независимый фактор риска смерти пациентов с ХБП на регулярном гемодиализе [11, 18]. Увеличение массы миокарда левого желудочка отмечается примерно у 40% пациентов на преддиализной стадии ХБП и свыше 80% пациентов, начинающих лечение гемодиализом

[14, 31–35]. В нашем исследовании высокие уровни FGF-23 коррелировали с увеличением толщины задней стенки левого желудочка и индексом массы миокарда. Влияние FGF-23 на развитие гипертрофии левого желудочка и интерстициального кардиального фиброза опосредуется активацией FGFR-рецепторов, особенно FGF-R1, экспрессирующихся на клетках миокарда взрослого человека. В крупном исследовании CRIC у 1908 больных с додиализными стадиями ХБП была установлена четкая связь между тяжестью ХБП и диффузной артериальной кальцификацией, независимо от традиционных факторов риска [31]. В исследовании ARMORR с помощью множественного линейного регрессионного анализа было установлено, что высокий сывороточный уровень FGF-23 у больных ХБП на диализе является предиктором смерти в течение 1 года независимо от сывороточного уровня фосфора и ПТГ [36].

В нашем исследовании по мере снижения уровня уровня при прогрессировании ХБП достоверно увеличивалась концентрация FGF-23 и снижалась концентрация Klotho в сыворотке крови. С сывороточной концентрацией Klotho прямо коррелировали и основные показатели обмена железа (сывороточный уровень ферритина и степень насыщения трансферрина железом). Обратная корреляция с FGF-23 была также достоверной, хотя и менее выраженной. Публикаций о связи сывороточных концентраций FGF-23 и Klotho с уровнем гемоглобина в литературе нами не обнаружено. Имеются лишь единичные сообщения о наличии корреляции этих факторов с параметрами обмена железа. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что анемия и нарушение фосфорно-кальциевого обмена при ХБП развиваются параллельно. У больных анемией, особенно выявляемой рано, необходимо исследовать все показатели фосфорно-кальциевого обмена (FGF-23/Klotho, фосфор, иПТГ, кальций) с целью оценки прогрессирования ХБП, своевременного выявления связанных с ней нарушений и проведения профилактики и лечения.

Список литературы

1. Sarnak M. Cardiovascular complications in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41, 11-17.
2. Hruska K., Mathew S., Lund R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease // *Kidney Int.*, 2008, 74 (2), 148–157.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.*, 2009, 76 (Suppl. 113), S1-S130.
4. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010) // *Нефрол. диализ*, 2011, 13 (1), 33-51.
[National guidelines for mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian dialysis Society (May 2010) // *Nefrol. Dializ.* 2011, 13 (1), 33-51.]

5. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, 2205–2215.
6. Chung-Yi C., Makoto K., Razzaque M. Molecular regulation of phosphate metabolism by fibroblast growth factor-23–Klotho system // *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2011, 18 (2), 91–97.
7. Hu M., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.* 2011, 22 (1), 124–136.
8. Hu P., Xuan Q., Hu B. et al. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease // *Biol. J. Sci.*, 2012, 8 (5), 663–671.
9. Kuro- M. Klotho in chronic kidney disease — what's new? // *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 2009, 24 (6), 1705–1708.
10. Semba R., Cappola A., Sun K. et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults // *Am. J. Geriatr. Soc.*, 2011, 59 (9), 1596–1601.
11. Maltese G., Karalliedde J. The putative role of the antiaging protein Klotho in cardiovascular and renal disease // *Int. J. Hypertens.*, 2012, 2012, 757469.
12. Martin A., David V., Quarles L. D. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways // *Physiol Rev.*, 2012, 92 (1), 131–155.
13. Cavalli L., Mazzotta C., Brandi M. Phosphatonins: physiological role and pathological changes // *Clin. Cases. Miner. Bone Metab.*, 2012, 9 (1), 9–12.
14. Milovanova L., Milovanov Y., Plotnikova A. Phosphorus and calcium metabolism disorders associated with chronic kidney disease stage III–IV (systematic review and meta-analysis) // *Chronic kidney disease and renal transplantation*. Ed. Manisha Sahay. INTECH., 2012, 95–118.
15. Шутов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек — обзор современных исследований // *Лечащий врач*, 2012, 8, 12–18. [Shutov E.V. Meaning of fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease — an overview of current research // *Lechaschy vrach*. 2012, 8, 12–18.]
16. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature*, 1997, 390 (6655), 45–51.
17. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология*, 2011, 15 (4), 11–20. [Dobronravov V.A. A contemporary view of the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23 and Klotho // *Nefrologiya*, 2011, 15 (4), 11–20.]
18. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T. et al. Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, 242 (3), 626–630.
19. Gutierrez O., Januzzi J., Isakova T. et al. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease // *Circulation*, 2009, 119 (19), 2545–2552.
20. Hu M., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective // *Kidney Intern.*, 2010, 78 (12), 1240–1251.
21. Sugiura H., Yoshida T., Tsuchiya K. et al. Klotho reduces apoptosis in experimental ischaemic acute renal failure // *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 2005, 20 (12), 2636–2645.
22. Sugiura H., Yoshida T., Mitobe M. et al. Klotho reduces apoptosis in experimental ischaemic acute kidney injury via HSP-70 // *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 2010, 25 (1), 60–68.
23. Aizawa H., Saito Y., Nakamura T. et al. Downregulation of the Klotho gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, 249 (3), 865–871.
24. Mirza M., Larsson A., Lind L. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community // *Atherosclerosis*, 2009, 205, 385–390.
25. Maekawa Y., Ishikawa K., Yasuda O. et al. Klotho suppresses TNF- α -induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation // *Endocrine*, 2009, 35 (3), 341–346.
26. Mitani H., Ishizaka N., Aizawa T. et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage // *Hypertension*, 2002, 39, 838–843.
27. Borst M., Vervloet M. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.*, 2011, 22 (9), 1603–1609.
28. Wang Y., Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage // *Hypertension*, 2009, 54, 810–817.
29. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S. et al. Severely reduced production of Klotho in human chronic renal failure kidney // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2001, 280 (4), 1015–1020.
30. Faul C., Amaral A., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *Clin. J. Invest.*, 2011, 121, 4393–4408.
31. Budoff M., Rader M., Reilly P. et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the (CRIC) Chronic Renal Insufficiency Cohort Study // *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, 58 (4), 519–526.
32. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *Semin. Dial.*, 2003, 16 (2), 101–105.
33. Милованова Л.Ю., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Добросмыслов И.А. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Klotho // *Тер. архив*, 2010, 6, 66–72. [Milovanova L.Yu., Kozlovskaya L.V., Milovanov Yu.S., Dobrosmyslov I.A. Mechanisms of phosphorus-calcium homeostasis in the development of cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. The role of the fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and Klotho // *Ter. arkhiv*, 2010, 6, 66–72.]
34. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий // *Клин. нефрология*, 2011, 1, 58–68. [Milovanova L.Yu., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V. Violations of calcium and phosphorus metabolism in chronic kidney disease stages III–V // *Klin. nefrologiya*, 2011, 1, 58–68.]
35. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН // *Нефрол. и диал.*, 2002, 2, 113–117. [Milovanova L.Yu., Nikolaev A.Yu., Milovanov Yu.S. Hyperphosphatemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients with chronic renal failure // *Nefrol. i dial.*, 2002, 2, 113–117.]
36. Middleton R., Parfrey P., Foley R. Left ventricular hypertrophy in the renal patient // *Am. J. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, 1079–1084.

М.А. Хачатурян,
к.х.н., доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.А. Ершов,
д.х.н., профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

M.A. Khachaturyan,
PhD, associate prof. of the chair of analytical, physical and colloid chemistry of the I.M. Sechenov First MSMU

Yu.A. Ershov,
Doctor of chemistry, prof. of the chair of analytical, physical and colloid chemistry of the I.M. Sechenov First MSMU

ЭФФЕКТИВНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ МЕТОДОМ ПЕННОГО БАРБОТАЖА

THE EFFECTIVE DETOXIFICATION OF BLOOD PLASMA BY FOAM BUBBLING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Марина Ашотовна Хачатурян, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии
Адрес: 105043, г. Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21
Телефон: 8 (495) 656–25–45
E-mail: toxchemi@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 03.04.2014
Статья принята к печати: 21.05.2014

CONTACT INFORMATION:

Marina Ashotovna Khachaturyan, associate prof. of the chair of analytical, physical and colloid chemistry
Address: 21, 5-th Parkovaya str., Moscow, 105043
Tel.: 8 (495) 656–25–45
E-mail: toxchemi@mail.ru
The article received: 03.04.2014
The article approved for publication: 21.05.2014

Аннотация. Рассмотрена применимость метода пенного барботажа воздуха для детоксикации биологической плазмы и ее смесей с плазмозаменителями от тетрахлорида углерода. Изучено влияние скорости барботажа воздуха, времени пенообразования и концентрации пенообразователя на основные характеристики исследуемых систем и степень их детоксикации в пенном режиме. Показано, что эффективность детоксикации во многом определяется характеристиками получаемых пен, такими как пенообразующая способность, кратность, дисперсность, устойчивость пенного каркаса, синергизм.

Annotation. A blood plasma detoxification efficiency by a barbotage method (gas bubbling through a liquid medium) is investigated. It is established that the efficiency of removal of carbon tetrachloride out of the plasma and its mixtures with plasma substitutes is determined by the speed of gas bubbling and foam characteristics such as fluid-time foam formation and concentration of foaming agent.

Ключевые слова. Барботаж, детоксикация, пенообразование, токсикант.

Keywords. Sparging, detoxification, lathering, toxicant.

ВВЕДЕНИЕ

Пенный барботаж воздуха или искусственной газовой смеси, содержащей кислород, является эффективным массообменным процессом, который используют для экстракорпоральной оксигенации плазмы крови. При сильных интоксикациях, шоковых состояниях и т. п. в клинической практике проводят частичную замену плазмы крови плазмозамещающими растворами или вводят эти растворы дополнительно. В таком случае пенообразование проводят в системе, представляющей собой смесь плазмы с плазмозамещающим раствором. Представляло интерес использовать данный массообменный процесс для удаления хлорированных углеводородов из биологических сред. Важность проблемы детоксикации биологических жидкостей вызвана тем, что этот класс соединений (1, 2-дихлорэтан, хлороформ, углерод тетрахлорид) характеризуется высокой токсичностью при сравнительной доступности населению [1–3].

Исследование возможности выведения токсических углеводородов из биологических растворов непосредственно связано с изучением условий формирования белковых пен, их физико-химических и коллоидно-химических свойств [4].

Цель данной работы — рассмотрение взаимосвязи условий пенообразования, таких как скорость барботажа воздуха, время пенообразования и концентрация пенообразователя, с результатами детоксикации в пенном режиме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Значительное влияние на пенные свойства плазмы оказывает разбавление ее плазмозамещающими растворами, которыми предварительно заполняются аппараты для экстракорпоральной обработки крови.

В качестве объектов исследования использовали плазму нативную и ее смеси с широко применяемыми плазмозаменителями: изотоническим раствором хлорида натрия; 6% масс. раствором частично гидролизованного декстрана (полиглюкин); 6% масс. раствором поливинилпирролидона (гемодез).

Плазма крови-биологическая среда, в состав которой входят белки разной структуры и молекулярной массы, липопротеиды, липиды, ферменты, гормоны, витамины, углеводы, минеральные соли и т. д. Поверхностно-активные свойства этих соединений, высокая концентрация белковой компоненты (до 8% масс.) определяют возможность пенообразования растворов на основе плазмы нативной. Физико-химические характеристики плазмы зависят от индивидуальных особенностей донора, времени и способа отбора крови.

Полиглюкин-6% масс. ратвор частично гидролизованного декстрана ($C_6H_{10}O_5$)_n, молекулярная масса $60 \pm 10 \cdot 10^3$, содержащий 0,85% масс. хлорида натрия, достаточно инертен в физиологическом отношении, гидрофилен.

Гемодез-6% масс.раствор поливинилпирролидона (C_6H_9NO)_n, содержащий комплекс солей в физиологических концентрациях, молекулярная масса 12600 ± 2700 , обладает ярко выраженной склонностью к комплексообразованию, высокой гидрофильностью, отсутствием токсичности.

Способностью к пенообразованию данные плазмозаменители не обладают. Их использование основано на зависящем от молекулярной массы и молекулярно-массового распределения осмотическом давлении и образовании комплексов с токсинами.

Физико-химические характеристики исследуемых образцов плазмы нативной и растворов плазмозаменителей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Физико-химические характеристики исходных компонентов смесей плазма — плазмозаменитель

Свойство	Раствор		
	Плазма	Полиглюкин	Гемодез
η , мПа·с, 200С	1,4—1,6	3,4—3,5	1,7
$D\lambda$, $\lambda=366$ нм	1,4—1,9	0,01—0,02	0,17—0,18
pH	7,4—7,9	4,5—6,5	5,2—7
ρ , кг/м ³ , 200С	1,041	1,025	1,044
σ , мН/м, 200С	40,8—41,4	41,6	42,4
κ , См·м-1	$1,1 \cdot 10^{-3}$	$9,35 \cdot 10^{-5}$	$9,95 \cdot 10^{-5}$

Из хлорированных углеводов был выбран углеродтетрахлорид CCl_4 ("хч"), токсическая концентрация которого составляет 0,02—0,05 мг/мл плазмы.

Пену получали барботажом воздуха через пористый стеклянный фильтр типа ФКП ($d=2,2 \cdot 10^{-2}$ м, $d_{пор}=2 \cdot 10^{-4}$ м) в мерный цилиндр до фиксированной высоты H (0,28 м). Уровень пены определяли по шкале мерного цилиндра. Объем пены составлял 550 см³. Исходный объем раствора — 15 см³, скорость подачи воздуха изменяли в интервале от $4,7 \cdot 10^{-4}$ до $2,3 \cdot 10^{-3}$ м³/с·м².

Схема прибора приведена на рис. 1.

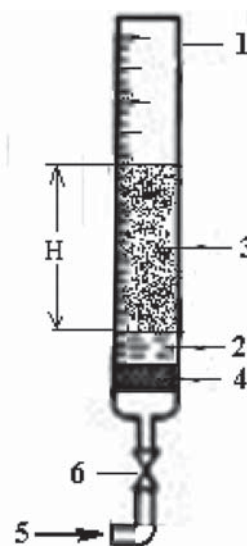


Рис. 1. Схема прибора для получения пены методом барботирования

(1 — мерный цилиндр, 2 — раствор плазмы, 3 — пена, 4 — пористый фильтр, 5 — поток газа, 6 — регулятор потока газа, Н — высота столба пены)

С помощью данного прибора изучали физико-химические свойства пен в статическом и динамическом режимах при изменении состава раствора, а также кинетику подъема и разрушения пены.

Характеристиками пенных свойств системы служили: время образования столба пены заданной высоты (T_H), время разрушения 0,02 м пенного столба ($T_{0,02H}$), начальная кратность пены ($K_{нач}$), определяемая весовым методом [5], дисперсность пены, оцененная методом микрофотографирования тонких слоев [6] и характеризующаяся средним диаметром пузырька (d_{cp}) и средней удельной поверхностью раздела раствор — воздух ($S_{уд}$).

Концентрацию углеродтетрахлорида CCl_4 в плазме определяли фотометрически по методике Фудживары, модифицированной для работы с биологическими средами. Данная методика, основанная на взаимодействии хлорированного углеводорода с пиридином и гидроксидом калия или натрия в присутствии кетона, позволяет определять концентрацию CCl_4 в плазме в интервале от $5 \cdot 10^{-3}$ до $5 \cdot 10^{-1}$ мг/мл плазмы со средней относительной погрешностью не более 10%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Устойчивость столба пены определяется скоростью истечения жидкости из пены. Истечение жидкости из пены на основе нативной плазмы можно описать уравнением, предложенным для модели с системой цилиндрических капилляров [7] вида

$$V_{\tau} = V_0 \frac{\tau}{V_0 / \omega_0 + \tau}, \quad (1)$$

где V_{τ} — объем жидкости, вытекший из пены к моменту времени τ , V_0 — начальный объем жидкости в пене, ω_0 — начальная объемная скорость вытекания.

Значения этих параметров отнесены к площади поперечного столба пены. Величины V_0 и ω_0 определяли, используя линеализированную форму данного уравнения. Время вытекания половины объема жидкости в пене $\tau_{1/2} = V_0 / \omega_0$

характеризовало скорость синерезиса пен.

Скорость пенной детоксикации нативной плазмы пропорциональна скорости перехода токсиканта из плазмы в газ.

Общее уравнение массопереноса в пенах

$$u = dm/dt = K_m \cdot S \cdot \Delta c, \quad (2)$$

где $u = dm/dt$ — скорость переноса массы вещества m из жидкости в газ,

S — площадь поверхности соприкосновения жидкой и газовой фазы,

Δc — разность концентраций вещества в жидкой и газовой фазах,

K_m — коэффициент массопереноса.

Площадь поверхности S соприкосновения жидкой и газовой фаз определяется соотношением

$$S = K_s \cdot V^{1.5}, \quad (3)$$

где V — объем пены, K_s — коэффициент пропорциональности, определяемый характеристиками пены.

Степень детоксикации N (уменьшение токсичности биологического раствора) оценивали, как отношение концентрации токсического вещества в растворе, отводимом из устройства после разрушения пены ($C_{\text{кон}}$), к концентрации его в исходном биологическом растворе ($C_{\text{нач}}$).

В табл. 2 представлены основные характеристики пен смесей плазма — раствор натрия хлорида различных объемных соотношений. Объемную долю NaCl изменяли в интервале от 0 до 25% об., скорость барботажа воздуха составляла $4,7 \cdot 10^{-4} \text{ м}^3/\text{с} \cdot \text{м}^2$.

Там же приведены результаты по детоксикации биологических растворов.

Как видно из табл. 2, частичная замена плазмы изотоническим раствором NaCl приводит к значительному снижению концентрации токсического вещества ($N = 2,5 \cdot 10^{-2}$). Этому способствует рост пенообразующей способности смесей, понижение устойчивости пенного каркаса и оводненности пен

Таблица 2

Характеристики вспененных смесей плазма — раствор NaCl различных объемных соотношений

Плазма % об.	100	95	90	85	80	75
$T_H, \text{с}$	260	256	250	245	241	234
$K_{\text{нач}}$	55	56	56	56	56	56
$T_{0,071 \text{ Н}}, \text{мин}$	29	-	20	-	12	12
$\omega \cdot 10^5, \text{м/с}$	3,12	3,15	3,2	3,15	3,25	3,22
$V_0 \cdot 10^3, \text{м}^3$	4,35	4,15	4,01	3,81	3,72	3,56
$\tau_{1/2}, \text{с}$	139	134	129	125	121	118
$D_{\lambda}, \lambda=366 \text{ нм}$	1,35	1,28	1,25	1,2	1,15	1,08
$\eta, \text{мПа} \cdot \text{с}$	1,4	1,4	1,36	1,35	1,32	1,3
$d_{\text{ср.}} \cdot 10^3, \text{м}$	1,16	-	-	-	1,58	1,62
$S_{\lambda} \cdot 10^{-3}, \text{м}^{-1}$	279	-	-	-	209	204
$C_{\text{нач}}, \text{мг/мл}$	0,32	0,3	-	0,27	-	0,24
$C_{\text{кон}}, \text{мг/мл}$	$1,52 \cdot 10^{-2}$	$1,36 \cdot 10^{-2}$	-	$8,5 \cdot 10^{-3}$	-	$6,0 \cdot 10^{-3}$
$N \cdot 10^2$	4,75	4,53		3,1		2,5

Примечание. Скорость барботажа воздуха — $4,7 \cdot 10^{-4} \text{ м}^3/\text{с} \cdot \text{м}^2$

V_0 , рост начальной скорости синерезиса ω_0 , заметное уменьшение времени вытекания у $\tau_{1/2}$. Такое поведение пен — следствие понижения концентрации ПАВ (пенообразователя), понижения дисперсности и удельной поверхности пен. Объемная вязкость η и оптическая плотность D изучаемых смесей изменяются линейно при разбавлении.

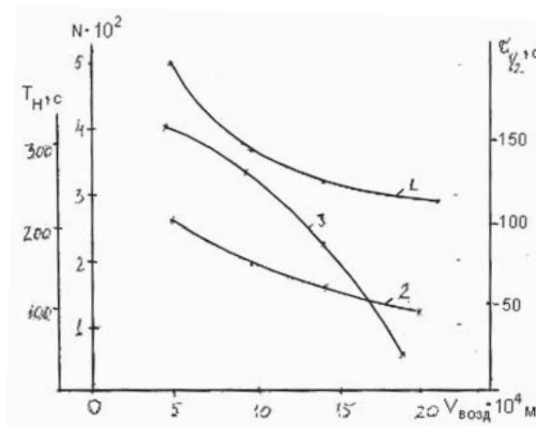


Рис. 2. Влияние скорости барботажа воздуха ($V_{\text{возд}}$) на степень детоксикации (N) плазмы и ее пенные характеристики ($T_H, \tau_{1/2}$)

1- $N = N(V_{\text{возд}})$, 2- $T_H = T_H(V_{\text{возд}})$, 3- $\tau_{1/2} = \tau_{1/2}(V_{\text{возд}})$

На рис. 2 приведены результаты изучения влияния скорости барботажа воздуха на степень детоксикации плазмы N (кр. 1).

Как видно из рис. 2, снижение токсичности при минимальной скорости барботажа воздуха, равной

Таблица 3

Основные характеристики вспененных смесей плазма — высокомолекулярный плазмозаменитель

T_H, c	$K_{нач.}$	$d_{cp} \cdot 10^3, м$	$S_{ул.} \cdot 10^{-3}, м^{-1}$	$\omega_0 \cdot 10^5 м/с$	$V_0 \cdot 10^3, м^3$	$\tau_{1/2}, c$	$C_{нач} мг/мл$	$C_{кон} \cdot 10^3 мг/мл$	$N \cdot 10^2$	Состав
262	56	1,54	214	2,26	4,35	192	0,22	8,5	3,86	I
220	66	1,24	314	2,5	4,01	160	0,20	8,0	4	II
260	55	1,16	279	3,12	4,35	139	0,32	15,2	4,75	III

Примечание. Скорость барботажа воздуха — $4,7 \cdot 10^{-4} м^3/с \cdot м^2$

$4,7 \cdot 10^{-4} м^3/с \cdot м^2$, весьма значительно ($N=5 \cdot 10^{-2}$). Повышение скорости барботажа воздуха до $1,9 - 2,3 \cdot 10^{-3} м^3/с \cdot м^2$ уменьшает токсичность плазмы до $2,9 \cdot 10^{-2}$. Поскольку в результате образования пенного столба хлорированные углеводороды переходят в газовую фазу пены, из которой выводятся при разрушении пенного каркаса, изменение пенных характеристик в значительной мере определяет эффективность удаления токсических летучих углеводородов.

Ранее [4] было показано, что повышение скорости барботажа воздуха приводит к росту пенообразующей способности плазмы (рис. 2, кр. 2) и кратности ее пен.

Пены становятся грубодисперсными: средний диаметр пузырька возрастает от $1,16$ до $1,62 \cdot 10^{-3} м$. Как следствие этого, ускоряется синерезис пен (рис. 2, кр. 3), устойчивость пенного каркаса при высоких скоростях барботажа воздуха достигает минимальных значений.

Однако высокие скорости барботажа воздуха ($1,9 - 2,3 \cdot 10^{-3} м^3/с \cdot м^2$, создавая полидисперсные пены, не обеспечивают надежной воспроизводимости результатов детоксикации и стабильности пенных характеристик плазмы.

Поэтому практически более оправдано использование низких скоростей барботажа. При скорости барботажа $9,5 \cdot 10^{-4} м^3/с \cdot м^2$ и начальной концентрации токсиканта $0,32 мг/мл$ была проведена оценка влияния времени пенообразования на сте-

пень детоксикации плазмы от углеродтетрахлорида (рис. 3, кр. 1).

Как следует из рис. 3, степень детоксикации достигает своего минимального значения ($N = 2,4 \cdot 10^{-2}$) после пятнадцати минут непрерывного вспенивания. Дальнейшее увеличение продолжительности барботажа не снижало концентрации токсиканта в плазме ($C_{кон} = 7,45 \cdot 10^{-3} мг/мл$ плазмы). Относительное содержание токсиканта в газовой фазе ($1 - N$) в зависимости от времени вспенивания представлено на рис. 3, кр. 2. При заданной скорости барботажа оптимальное время вспенивания составляло 15 мин.

В табл. 3 приведены результаты детоксикационной обработки методом пенного барботажа смесей плазма-высокомолекулярный плазмозаменитель. Состав смесей: 75% объемн. плазмы — 25% объемн. полиглюкина (I), 75% объемн. плазмы — 25% объемн. гемодеза (II). Основные характеристики пен исследуемых смесей и исходной биологической плазмы (III) даны в табл. 3.

Ранее при изучении концентрационных зависимостей свойств пен, полученных из смесей плазма-плазмозаменитель [8], было установлено, что частичная замена плазмы полиглюкином или гемодезом обеспечивает получение более грубодисперсных пен с пониженной устойчивостью пенного каркаса.

Из данных табл. 3 следует, что степень токсичности биологических жидкостей, содержащих летучие углеводороды, понижается с ростом пенообразующей способности, с ростом кратности пены и с понижением дисперсности. Эти свойства определяют устойчивость пенного каркаса и связаны с разбавлением плазмы высокомолекулярными плазмозаменителями неионной природы.

ВЫВОДЫ

Установлено, что эффективность удаления углеродтетрахлорида из биологической плазмы и ее смесей с плазмозаменителями различной природы методом барботажа воздуха определяется характеристиками получаемых пен и является функцией скорости барботажа воздуха через биологическую жидкость, времени пенообразования, а также концентрации пенообразователя.

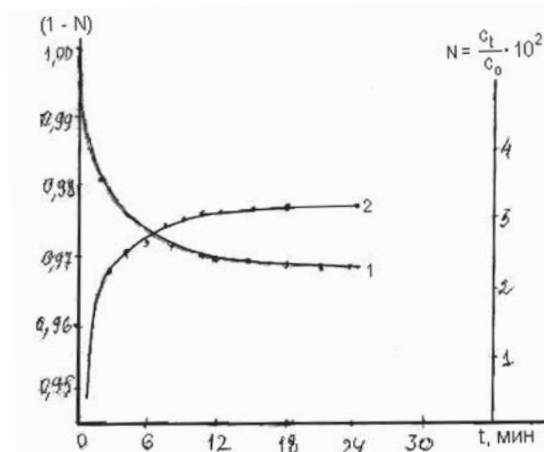


Рис. 3. Влияние времени пенообразования (τ): кр. 1 — на степень детоксикации плазмы (N), кр. 2 — на относительное содержание токсиканта в газовой фазе ($1-N$)

Список литературы

1. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. *М. Медицина*. 1978. 176 с.
[Lopukhin Yu.M., Molodenkov M.N. Hemosorbction. *M. Medicina*. 1978. 176 p.]
2. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. *М*. 1999. 260 с.
[Luzhnikov E.A. Clinical toxicology. *M*. 1999. 260 p.]
3. Seyffart G. Poison index: The Tretment of Acute Intoxication. *Berlin; Dusseldorf; Leipzig; Riga; Scottsdate (USA); Wien; Zagreb; Pabst*, 1997. 110–117 p.
4. Хачатурян М.А., Захарченко В.Н. Коллоидн. ж. 1988; 50 (6): 1212.
[Khachaturyan M.A., Zakharchenko V.N. Kolloidn. zh. 1988; 50 (6): 1212.]
5. Тихомиров В.К. Пены. Теория и практика их получения и разрушения. *М. Химия*. 1983. 96 с.
[Tikhomirov V.K. Foam. Theory and practice of their production and destruction. *M. Khimiya*. 1983. 96 p.]
6. Augsburger L.L., Shangrau R.F. J. of Pharmaceutical Sciences. 1968; 57 (4): 624.
7. Кругляков П.М., Таубе П.Р. Успехи коллоидной химии. *М. Наука*. 1973. 304 с.
[Kruglyakov P.M., Taube P.R. Advances of colloid chemistry. *M. Nauka*. 1973. 304 p.]
8. Захарченко В.Н., Хачатурян М.А. Коллоидн. ж. 1989; 51 (5): 998.
[Zakharchenko V.N., Khachaturyan M.A. Kolloidn. zh. 1989; 51 (5): 998.]

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОГО СОВЕТА НИИ ФАРМАЦИИ «ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ НИИ ФАРМАЦИИ»

THE MATERIALS OF SCIENCE COUNCIL OF THE RESEARCH INSTITUTE OF PHARMACY «ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF YOUNG SCIENTISTS OF THE RESEARCH INSTITUTE OF PHARMACY»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

Телефон: 8 (499) 128–58–00

E-mail: teryoshinan@mail.ru

Материалы поступили в редакцию: 27.03.2014

Материалы приняты к печати: 17.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Address: 45 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418

Tel.: 8 (499) 128–58–00

E-mail: teryoshinan@mail.ru

The materials received: 27.03.2014

The materials approved for publication: 17.04.2014

18 марта 2014 г. в НИИ фармации состоялось традиционное заседание Научного совета «Достижения и перспективы молодых ученых НИИ ФАРМАЦИИ», приуроченное к апрельской аттестации аспирантов и соискателей Университета. В мероприятии приняли участие аспиранты и соискатели лаборатории фармакогнозии, лаборатории биологически активных соединений, лаборатории фармакоэкономических исследований, лаборатории анализа и технологии и лаборатории фармакокинетики отдела разработки лекарственных средств, отдела внедрения новых лекарственных средств. По форме заседание Научного совета соответствовало конференции молодых ученых Института. Тематика докладов была посвящена фрагментам исследовательской работы молодых ученых, выполненной за отчетный год, отчитывались аспиранты и соискатели 1, 2 и 3 года обучения. Наряду с молодыми учеными НИИ фармации на данном научном мероприятии свои доклады сделали аспиранты кафедры фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета. Исследования молодых ученых Института носят как прикладной, так и фундаментальный характер. Среди прозвучавших научных докладов были сообщения по всем направлениям исследований в области фармации: фармацевтическая химия и фармакогнозия, технология получения лекарств, организация фармацевтического дела, фармакология/клиническая фармакология. Заслушанные доклады вызвали многочисленные вопросы не только членов Научного совета Института, но и молодых ученых к работе друг друга, было высказано много конструктивных замечаний и предложений. Как показал опыт Института, аттестация молодых ученых в форме научных докладов, дополненных отчетной информацией о публикациях и докладах за отчетный год, позволяет молодым ученым подойти к аттестации творчески, а членам Научного совета более объективно оценить результаты исследований молодежи. Для молодых ученых такая форма — дополнительная возможность получения навыков изложения результатов в форме доклада, подготовки презентаций, ответов на вопросы, сравнение своих исследований с работами других аспирантов и соискателей, их коллегиальное обсуждение в доброжелательной профессиональной атмосфере. Научное мероприятие Института показала большую перспективность многих исследований, выполняемых в рамках аспирантской работы. Все участники научного мероприятия были рекомендованы к аттестации за отчетный год обучения, а доклады рекомендованы к публикации в форме тезисов в журнале «Сеченовский вестник».

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОЧКАХ И ЛИСТЬЯХ СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ.

Попова Т.С., Терещина Н.С.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ фармации
Лаборатория фармакогнозии

Одним из широко используемых в медицине растений является черная смородина (*Ribes nigrum* L.) семейства Крыжовниковые (Grossulariaceae), которая произрастает в Европе, Азии, Северной Аме-

рике. В России дикорастущая черная смородина широко распространена в Европейской части России, на Кавказе, в Сибири. В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) в аллопатии ис-

пользуются ягоды. Листья и почки, проявляющие противовоспалительное и диуретическое действие, применяются в основном в народной медицине и гомеопатической практике. В народной медицине листья применяются при лечении почечнокаменной болезни, подагры, цистита, уретрита, остеохондроза, при ревматизме, мышечных и суставных болях, экссудативном диатезе, экземе и фурункулезе. В гомеопатии препараты из почек черной смородины применяют при заболеваниях надпочечников, они усиливают сопротивляемость стрессу, проявляют иммуностимулирующее действие и способствуют дренированию лимфы.

По литературным данным листья содержат эфирное масло, катехины и флавоноиды, производные изорамнетина, мирицетина, кемпферола и кверцетина. В качестве лекарственного растительного сырья для получения препаратов наряду с листьями используются почки, в связи с этим представляет интерес сравнительное изучение химического состава биологически активных соединений в данных видах сырья.

В связи с этим целью данного исследования являлось сравнительное изучение флавоноидов листьев и почек черной смородины методом ВЭЖХ.

Из почек было выделено и установлено 4 флавоноида, из них 2 производных кверцетина и 2 производных мирицетина: кверцетин-3-О-[6-О-малонил-β-D-глюкопиранозид] (I), кверцетин-3-О-D-галактопиранозид (гиперозид) (II), мирицетин-3-О-[6-О-малоноил-β-D-глюкопиранозид] (III), мирицетин-3-О-β-D-глюкуронид (IV).

В листьях черной смородины идентифицированы: 2 производных кверцетина и 2 производных кемпферола: кверцетин-3-О-[6-О-малонил-β-D-глюкопиранозид] (I), кверцетин-3-О-D-галактопиранозид (гиперозид) (II), кемферол-3-О-[6-О-малоноил-β-D-глюкопиранозид] (V), кемферол-3-О-D-галактопиранозид (VI).

Таким образом, установлено, что почки и листья черной смородины имеют различный качественный состав флавоноидов, что должно учитываться при получении лекарственных препаратов из данных видов сырья.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ОСНОВ РЕГУЛИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Тулина М.А., Пятигорская Н.В.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ фармации
Лаборатория анализа и технологии отдела разработки лекарственных средств*

Введение: в настоящий момент клеточные технологии проходят стадию бурного развития, поэтому деятельность в области клеточных технологий должна соответствовать определенным требованиям, которые обеспечили бы эффективность и безопасность их применения в клинических исследованиях и в медицинской практике.

Цель: разработка теоретических и научно-практических аспектов регулирования качества клеточных продуктов.

Материалы и методы: анализ директив и руководств США, Канады, Европы, Австралии, Японии и Южной Кореи по Надлежащей Тканевой Практике, анализ информационных данных о разработке ЛП клеточной терапии в мире.

Результаты: в рамках литературного обзора по данному инновационному направлению был проведен анализ ряда международных руководств и директив с целью выявления основных международных подходов и направлений нормативного регулирования препаратов клеточной терапии и основных требований в регулировании их качества. Эти требования касаются пригодности доноров, производства, контроля качества, упаковки, маркировки, дистрибуции, хранения и применения клеточных продуктов, и направлены на предотвраще-

ние возникновения инфекционных заболеваний у реципиентов; программа по обеспечению качества включает валидацию, мониторинг отклонений по качеству, квалификацию и обучение персонала, корректирующие и предупреждающие действия (САРА), четкое документирование всех процессов и аудиты. Установлен статус разработки ЛП клеточной терапии в мире путем анализа одобренных к использованию ЛП и ЛП в стадии клинических исследований.

Выводы: изготовление клеточных продуктов является многоэтапным технологическим циклом производства с осуществлением контроля качества и безопасности на разных стадиях их создания и с обеспечением условий хранения и транспортировки; каждый этап жизненного цикла тканевых и клеточных препаратов в отечественной фармацевтической промышленности требует четких методологических основ и нормативов системы обеспечения качества. В мире только три препарата на основе человеческих клеток получили одобрение регуляторных органов для целевого использования. Правила в отношении эффективности, безопасности и качества препаратов для клеточной и тканевой терапии в разных странах находятся на разных стадиях готовности и детализации, и международные

подходы к регулированию этих препаратов пока еще развиваются. Основные методы и подходы по обеспечению качества, безопасности и эффектив-

ности в имеющихся руководствах по продуктам для клеточной терапии рассмотренных стран похожи и основаны на методологии управления рисками.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВПЧ — АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кухаренко А.Е.^{1,2}, Гаврилова Н.А.¹, Гравель И.В.², Хамитов Р.А.¹

¹ ГНЦ РФ ФГУП Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва

² ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Лаборатория анализа и технологии отдела разработки лекарственных средств

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), приобретают все большее распространение в мире и относятся к числу наиболее значимых инфекций, передающихся половым путем. Ставшие доступными профилактические ВПЧ вакцины направлены на продукцию нейтрализующих антител против позднего структурного белка L1 вируса и не способны редуцировать уже имеющиеся повреждения.

Применение для лечения больных различных медикаментозных средств и хирургических технологий не обеспечивают элиминацию возбудителя и излечение заболевших.

Этот факт определяет необходимость разработки терапевтических вакцин против ВПЧ, направленных на индукцию Т-клеточных иммунных ответов против ранних вирусных онкобелков в пораженном вирусом организме.

В ФГУП ГосНИИгенетика разработана терапевтическая вакцина на основе рекомбинантных белков Е7 ВПЧ различных типов, конъюгированных с полноразмерным белком теплового шока HSP 70 *Mycobacterium tuberculosis*.

Гибридные рекомбинантные белки Е7(6)-HSP70 и Е7(11)-HSP70, относящиеся к разным типам ВПЧ, получены путем раздельного культивирования

штаммов-продуцентов *Saccharomyces cerevisiae*. Уровень биосинтеза рекомбинантных белков не менее 550 мг/л в течение 60–65 ч. Очистка гибридных белков осуществлялась с использованием металло-хелатной аффинной, анионной и гель-фильтрующей хроматографии. Чистота белка составляла не менее 95 %. Разработанная лекарственная форма терапевтической вакцины представляет собой суспензию для инъекций. В качестве адьюванта использовали алюминия гидроокись.

В рамках фармацевтической разработки обоснованы критические параметры и разработаны методы контроля качества кандидатной вакцины для подготовки проекта фармакопейной статьи предприятия.

Отработан метод идентификации целевых рекомбинантных белков, входящих в состав вакцины, *in vivo*. Проведены исследования гуморального и клеточного иммунитета при однократном внутримышечном введении вакцины. Установлено, что разработанный вакцинный препарат способен стимулировать реакции клеток специфического иммунного ответа — Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые направлены на элиминацию вируса из организма и уничтожение инфицированных клеток.

ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЕЗА. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ПРИ СОЗДАНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Меньшикова Л.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ Фармации
Лаборатория фармакокинетики отдела разработки лекарственных средств

На сегодняшний день все проблемы, касающиеся как профилактики, так и лечения туберкулеза принято считать весьма актуальными. Туберкулез остается ведущей причиной смерти среди излечимых инфекционных заболеваний, в особенности это касается слаборазвитых стран с ограниченными

экономическими возможностями (страны Африки, Латинская Америка, Филиппины).

В России, как и во всем мире, поликомпонентная противотуберкулезная химиотерапия занимает основное место в лечении больных туберкулезом.

Одной из главных проблем в борьбе с туберкулезом является множественная лекарственная устойчивость штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. В ходе неэффективности препаратов I ряда (изонизид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол и стрептомицин) возникает необходимость в применении резервных противотуберкулезных препаратов (такие как фторхинолоны, этионамид, канамицин (амикацин), капреомицин, циклосерин, парааминосалициловая кислота (ПАСК)), имеющих ряд серьезных побочных эффектов. В результате уменьшается функциональная активность защитных систем организма, что ведет к затяжному течению и/или хронизации процессов заболевания. Все вышесказанное делает необходимым разработку и внедрение более эффективных и безопасных инновационных противотуберкулезных лекарственных средств.

Разработка лекарственных средств — это поэтапный процесс, включающий оценку данных по их эффективности и безопасности, как у животных, так и у человека.

В соответствии с проводимой в Российской Федерации политикой в сфере обращения лекарственных средств «Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г.», одним из ключевых направлений которой является разработка и производство инновационных лекарственных препаратов, обладающих максимальной фармакотерапевтической эффективностью и минимумом нежелательных лекарственных реакций, было разработано «Руководство по экспертизе ЛС» 2013 г., под редакцией А.Н. Миронова.

Изучение фармакокинетики лекарственных веществ и учет их фармакокинетических параметров на сегодняшний день является необходимым этапом в комплексе работ, как при создании новых оригинальных лекарственных средств, так и при применении известных, так называемых, генерических препаратов, и связано это, прежде всего, с получением объективных характеристик всех процессов, которые

происходят в организме животного (человека) с препаратом, начиная с всасывания из места введения, и заканчивая его выведением из организма.

Любое ФК исследование состоит из двух главных этапов: биоаналитического метода и собственно расчетов ФК параметров. В свою очередь биоаналитический метод включает в себя два компонента: а) подготовку образца — экстракция лекарственного вещества и/или его метаболита (ов) из биологической матрицы и б) детектирование соединения обычно после хроматографического отделения от других компонентов, присутствующих в биологическом экстракте.

Подготовка образца к анализу преследует три основные цели: растворение анализируемого вещества в соответствующем растворителе, удаление максимально возможного количества мешающих определению веществ и концентрирование анализируемого соединения. Пробоподготовку проводят с использованием таких процедур, как осаждение белков, экстракция «жидкость-жидкость», твердофазная экстракция.

Для выполнения поставленных задач может использоваться любое аналитическое оборудование, позволяющее проводить адекватное детектирование анализируемого соединения, и с помощью которого можно получить достоверные и воспроизводимые данные.

Широкое распространение в биоанализе лекарственных веществ как наиболее универсальный метод получила высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с различными способами детектирования.

Изучение фармакокинетики инновационных лекарственных средств — важный процесс. Полученные при этом данные составляют основу схемы рациональной терапии, позволив правильно рассчитать диапазон эффективных концентраций препарата, кратность приема, добиться максимального терапевтического эффекта с минимальным риском возникновения нежелательных лекарственных реакций.

ПОИСК НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРА NR₃C₄

Брылев М.И.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ Фармации, лаборатория биологически активных соединений

Рак предстательной железы относится к наиболее часто выявляемым опухолям среди онкологических заболеваний мужчин. Одним из методов лечения рака простаты является проведение гормональной терапии препаратами-антагонистами рецептора NR₃C₄. Современные методы компьютерного моделирования позволяют провести расчеты, направленные на получение структур соединений — потенциальных блокаторов рецептора NR₃C₄.

Проведено молекулярное моделирование при помощи программного комплекса «Алгокомб». Вследствие малого размера активного сайта рецептора NR₃C₄ к построению молекулярной модели были предложены ацилированные по N-концу дипептиды, ацилированные амиды и сложные эфиры L- и D-аминокислот. Молекулярное моделирование проведено среди 28000 соединений. Для соединений, обладающих наилучшими расчетными

характеристиками, проведен дополнительный расчет ADME/Т-свойств.

Синтезирован 31 образец наиболее перспективных (по расчетным оценкам) соединений. Структуры синтезированных образцов подтверждены методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии ^1H и ^{13}C .

Исследование биологической активности потенциальных антагонистов рецептора NR3C4 заключалось в определении аффинности синтезированных образцов к рецептору NR3C4 методом поляризационной спектрофлуориметрии с помощью тест-системы PolarScreen Green (Invitrogen P3018), исследовании цитотоксичности исследуемых соединений на клетках AR-UAS-bla GripTite™ 293 методом флуоресцентной микроскопии, исследовании их анта-

гонистической активности к рецептору NR3C4 по их способности вызывать специфические клеточные сигналы при связывании с рецептором NR3C4 внутри клеток AR-UAS-bla GripTite™ 293 с регистрацией сигнала методом конфокальной микроскопии.

В результате проведенной работы методами молекулярного моделирования рассчитаны структуры и синтезированы образцы новых потенциальных блокаторов рецептора NR3C4. Определены аффинность и цитотоксичность синтезированных соединений. Выявлена антагонистическая активность у 2-(1-нафтил) этиловый эфир 1-[(3-фторфенил)ацетил]-L-пролина, 2-(1-нафтил) этиловый эфир 1-[(4-хлорфенил)ацетил]-L-пролина, 2-(1-нафтил) этиловый эфир 1-[(4-метилфенил)ацетил]-L-пролина.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЭЛЕУТЕРОКОККА НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ МЫШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ CCl_4 .

Печенкина И.Г., Козин С.В.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России НИИ Фармации
лаборатория биологически активных соединений.*

В последнее время в связи с ростом потребления алкоголя, лекарственных препаратов, загрязнением окружающей среды резко увеличилось кол-во патологий, связанных с поражениями печени, носящих, преимущественно хронический характер. Помимо токсических поражений отрицательное влияние на печень оказывают также другие неблагоприятные факторы, в частности, повышенная физическая нагрузка.

В связи с этим, в рамках исследования защитного действия различных фитоадаптогенов при хроническом поражении печени на фоне повышенной физической нагрузки было проведено исследование влияния экстракта элеутерококка на физическую выносливость мышей на фоне хронической интоксикации четыреххлористым углеродом.

Для оценки общего состояния здоровья экспериментальных животных при хронической интоксикации CCl_4 был выбран интегральный показатель — физическая выносливость, который измерялся как продолжительность плавания мышей до полного утомления с грузом 7% от массы тела животного.

Эксперименты были проведены на белых беспородных мышцах-самцах массой 28–30 г. Гепатотоксин (в виде 10% раствора CCl_4 на оливковом масле) вводили животным внутривенно в дозе 30 мл/кг 2 раза в неделю в течение трех недель (6 введений). Экспериментальные животные опытной группы внутривенно получали деалкоголизированный экстракт элеутерококка в виде водной взвеси в дозе 2,5 мл/кг ежедневно в течение двух недель перед началом интоксикации, а также в течение последую-

щих трех недель на фоне введения CCl_4 . Интактная группа животных получала внутривенно эквивалентные объемы воды и оливкового масла вместо исследуемого препарата и токсина соответственно, контрольная группа — воду и раствор CCl_4 . В качестве интегрального показателя для оценки общего состояния экспериментальных животных использовалась физическая нагрузка в виде еженедельного плавания до полного утомления с грузом 7% от массы тела животного. В ходе эксперимента фиксировалась продолжительность плавания в минутах. В дальнейшем рассчитывалось отношение продолжительности плавания за каждую неделю к продолжительности плавания животных перед началом эксперимента.

Уже с первой недели внутривенного введения CCl_4 в дозе 30 мл/кг привело к резкому снижению продолжительности плавания во всех экспериментальных группах животных — интакт — до 66,75%, контроль — до 23,72% и в опытной группе — до 67,32% (в процентах от первичного плавания). В дальнейшем наблюдалось повышение показателей, у животных, получавших экстракт элеутерококка (до 95,77%), однако оно оставалось достаточно выраженным на протяжении всего эксперимента в особенности у групп, не получавших исследуемый препарат (до 50,38% и 67,46%).

Таким образом, лечебно-профилактическое введение экстракта элеутерококка в значительной мере предупреждало CCl_4 — индуцированное снижение работоспособности мышей на модели плавания с грузом.

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РАСТЕНИЯ *SARAGANA JUBATA* И ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕГО В МЕДИЦИНЕ

Е.Д. Рыбакова, Л.А. Павлова, Ю.В. Цуканов

*ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ фармации
лаборатория биологически активных соединений*

Аннотация. Отвары из сырья караганы гривастой в этномедицине Тувы применяются как противомикробные, противовоспалительные и гиполипидемические средства. В этой связи представляется актуальным исследование химического состава лекарственного растения на предмет использования растительного сырья в официальной медицине. Выявленные особенности могут служить диагностическими показателями подлинности сырья трава караганы гривастой и быть использованы при составлении фармакопейной статьи (ФС).

Ключевые слова. Химический состав, карагана гривастая, *Saragana jubata* (Lam.), отвар.

Введение. Среди большого разнообразия лекарственных растений отечественной флоры несомненный интерес представляет растение вида *Saragana jubata*, благодаря разнообразному применению в народной медицине, широкому распространению в природе и ограниченным сведениям по его химическому составу. Однако, несмотря на широкое применение этого вида, состав биологически активных веществ (БАВ) их мало изучен.

Цель работы. На основании результатов химических исследований обосновать возможность использования растения вида *Saragana jubata* в медицине. Для достижения указанной цели необходимо было решить ряд задач:

Провести сравнительный качественный и количественный анализ основных групп БАВ в надземной части вида *Saragana jubata*;

Проанализировать полученные данные.

Материал и методы. Объект исследования. В качестве растительного сырья использовали надземную часть вида *Saragana jubata*. Заготавливали

сырье в Республике Тува, в Кунгуртутском районе в 2010 году, весной в местах естественного произрастания. Собранное сырье проходило обработку: сушили в проветриваемых теплых помещениях и под навесами, связывая в небольшие пучки и развешивая на растянутые веревки, в условиях интенсивного проветривания.

Методы исследования. Водное и водно-этанольное извлечение получали методом мацерации при нагревании. Для изучения состава БАВ в надземной части растений использовали современные приемы фитохимического анализа: хроматографические, спектральные методы (УФ-, ИК-спектроскопию), ВЭЖХ-МС [1, 2].

Результаты и обсуждение. В результате фитохимического анализа были установлены основные группы БАВ: флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, органические кислоты.

Количественное определение суммарного содержания флавоноидов в надземной части караганы гривастой в пересчете на кверцетин составил $1,5 \pm 0,02\%$.

Заключение. Установлены основные группы БАВ в надземной части растения карагана гривастая. Полученные результаты могут быть использованы при разработке проекта ФС на сырье трава караганы гривастой.

Список литературы:

- [1] Государственная фармакопея российской федерации/ «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.-704 с.:ил.
- [2] Государственная Фармакопея СССР: Вып.1. Общие методы анализа/МЗ СССР.-11-е изд., доп.-М.: Медицина, 1987.-336 с., ил.

ГЕТЕРОМЕРНЫЕ ПЕПТИДЫ — ИНГИБИТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Алексеев А.А.

*ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ фармации
лаборатория биологически активных соединений*

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения в России. Основное место в этой группе заболеваний имеет артериальная недостаточность сердца и мозга, причиной которой является тромбоз сосудов.

Известно, что агрегация тромбоцитов происходит за счет связывания фибриногена с GPIIb/IIIa

(интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$) рецепторами. Ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов являются мощными антиагрегаторными препаратами, так как они блокируют образование мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Антагонисты GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов представлены разными классами химических соединений, одна-

ко, существенный интерес среди антиагрегантов представляют антагонисты GPIIb/IIIa рецепторов, имеющие пептидную природу. Известно также, что в результате взаимодействия оксида азота (NO) с тромбоцитами и лейкоцитами снижается их агрегация и адгезия на стенках кровеносных сосудов, что приводит к ингибированию процессов тромбообразования. Один из классов гетероциклических соединений, производные которых являются донорами оксида азота — это фуроксаны. Фуроксаны рассматриваются как пролекарства, реализующие свою биологическую активность через рГЦ — цГМФ — путь.

Таким образом, разработка новых классов лекарственных препаратов с антиагрегационной активностью является актуальной.

С помощью программы «Алгокомб» было выполнено компьютерное моделирование для сгенерированных гетеромерных пентопептидов с имидазо[4,5-е]бензо[1,2-с;3,4-с']дифуроксановым фрагментом на N-конце, вида Fur-A-B-C-Asp-D, где «Fur» — один из трех возможных изомеров имидазо[4,5-е]бензо[1,2-с;3,4-с']дифуроксана (напряженный четвертый изомер с двумя близко расположенными кислородами не использовался при генерировании); «А», «В», «С», «D» —

L-аминокислотные остатки, структура которых варьировалась в процессе моделирования; в качестве аминокислоты «С» рассматривались глицин или аланин. Всего сгенерировано 48000 молекул. Для сгенерированных молекул проведены расчеты докинга в белок идентификатор 2vdp базы PDB. Замечено, что гетеромерные пептиды удачно размещаются в полость на белке, то есть можно сделать вывод, что имидазо[4,5-е]бензо[1,2-с;3,4-с']дифуроксановый фрагмент, несмотря на большой размер, не мешает связыванию пентапептидов с белком.

Наилучшие расчетные соединения были получены с использованием Fmoc-стратегии на пептидном синтезаторе Applied Biosystems 433A. Оценку специфической активности антиагрегационного действия соединений проводили *in vitro* с использованием метода Борна (Born, 1962) с использованием аденозиндифосфата (АДФ) в качестве индуктора агрегации тромбоцитов.

Выявлено, что наиболее активным ингибитором среди гетеромерных соединений оказалось соединение Fur-Lys-His-Ala-Asp-Asp, что хорошо соответствует результатам прогноза выполненного математического моделирования. Полумаксимальное ингибирование (IC_{50}) достигалось при концентрации соединения равной 1,52 мкМ.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДЕСИНХРОНОЗА

Бобок М. Н.

ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ фармации
лаборатория биологически активных соединений, аспирант

Изучение биологических ритмов организма человека представляет интерес для различных областей медицины: диагностики, организации скорой помощи, гигиены труда, профессионального отбора, оценки адаптационных возможностей человека и т.д., а также позволит научно обосновать применение лекарственных препаратов при лечении больных.

Целью данной работы являлось разработать и исследовать комбинацию лекарственных средств для неспецифического воздействия на организм при использовании модели светового десинхроноза.

Были поставлены следующие задачи: разработать комбинированный препарат для перорального применения обладающий адаптогенным действием; исследовать данный препарат при моделировании светового десинхроноза; выявить влияние лекарственного препарата на антиоксидантную активность организма и стресс компетентных органов.

Нами был проведен анализ литературных данных, средств коррекции специфического и неспецифического воздействия, технологии получения перорального препарата.

Нами было получено лекарственное средство состоящее из смеси жирорастворимых витаминов групп А и Е, которое оказывало неспецифическое действие на последствия десинхроноза.

Экспериментальное исследование было проведено на лабораторных животных (крысы), которое представляло собой моделирование светового десинхроноза, а именно нарушение светового режима дня методом 24-х часового освещения животных в течение двух недель. В конце исследования все животные выводились из эксперимента.

По итогам изучения антиоксидантной активности и влияния на стресс компетентных органов можно сделать вывод о положительном действии лекарственного средства и дальнейшем использовании его как средства коррекции десинхроноза.

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ОРГАНОПРЕПАРАТА СПЛЕНАКТИВ

Заико М.В.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.
Лаборатория биологически активных соединений НИИ Фармации*

Одной из актуальных задач современной медицины является разработка эффективных и безопасных средств фармакокоррекции иммунных процессов. В качестве одного из таких средств был предложен новый, приготовленный по оригинальной технологии, препарат Спленактив. Он представляет собой комплекс природных низкомолекулярных пептидов, выделенных из селезенки крупного рогатого скота.

Нами было проведено изучение иммуностропной активности препарата Спленактив. Так, в условиях *in vitro* было оценено его влияние на активность гранулоцитарно-макрофагальных клеток фагоцитарной системы, играющей ведущую роль в развитии инфекционно-воспалительных реакций. Также было изучено влияние препарата на течение экспериментального сепсиса у мышей.

С помощью комплекса методов в модельной системе *in vitro*, были исследованы:

- влияние Спленактива на поглотительную функцию гранулоцитарно-макрофагальных клеток. Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов проводили микрометодом. Поглотительную способность фагоцитов оценивали по фагоцитарному числу, проценту фагоцитоза и абсолютному фагоцитарному показателю.

- окислительно-восстановительная активность гранулоцитарно-макрофагальных клеток с помощью НСТ-теста, основанного на восстановлении нитросинего тетразолия (НСТ) супероксидным анионом, образующимся при кислородном взрыве в лейкоцитах микропланшетным методом.

- кислороднезависимая оксидазная активность гранулоцитарно-макрофагальных клеток методом люминолзависимой хемилюминесценции.

- влияние препарата на продукцию цитокинов клетками крови при их культивировании методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Оценку воздействия Спленактива на инфекционный процесс проводили на модели эксперименталь-

ного сепсиса. При этом изучали влияние препарата на выживаемость мышей при введении одноклассовой живой культуры *Staphylococcus aureus*.

В эксперименте *in vitro* было выявлено, что поглотительная функция нейтрофилов в условиях инкубации крови в присутствии Спленактива в дозе 20 мкл статистически значимых различий фагоцитирующих клеток с контролем не имела, при увеличении дозы препарата до 100 мкл отмечалось статистически достоверное снижение процента фагоцитирующих клеток. В то же время отмечается повышение фагоцитарного числа по отношению к контролю, этот процесс носит дозозависимый характер. В тесте восстановления нитросинего тетразолия органолепрат Спленактив способствовал выработке активных форм кислорода, обладающих сильным микробцидным действием. Результаты сравнительной оценки оксидазной активности гранулоцитарно-макрофагальных клеток при воздействии Спленактива в тесте люминолзависимой хемилюминесценции показали статистически достоверную дозозависимую его способность повышать люминолзависимую оксидазную активность, которая обеспечивает бактерицидность фагоцитов. Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что Спленактив повышает продукцию цитокинов клетками крови при их совместном культивировании.

В опытах на модельном сепсисе выживаемость зараженных мышей составила 34,3%, введение им Спленактива повышало этот показатель до 74,3%.

Таким образом, полученные в экспериментах данные свидетельствуют о наличии у Спленактива иммуностропной активности. По-видимому, в основе иммуномодулирующего действия препарата лежит выявленная в опытах способность влиять на синтез эндогенных биологически активных веществ, регулирующих иммунные и воспалительные процессы — цитокинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ СБОРА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Чехани Н. Р.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России НИИ Фармации
Лаборатория биологически активных соединений*

В настоящее время большое внимание уделяется поиску новых профилактических и лечебных средств природного происхождения, в частности, на основе

растительного сырья, основными преимуществами которых, перед синтетическими, является многостороннее и щадящее воздействие на организм че-

ловека, они эффективны, безопасны и не проявляют отрицательных побочных эффектов даже при длительном систематическом применении.

Цель настоящего исследования — изучение антиоксидантного, гепатопротекторного и актопротекторного действия комплексного водного извлечения из сбора 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.) на экспериментальных животных моделях.

Исследована антиоксидантная активность (АОА) комплексного водного извлечения из сбора растительного сырья на модели острого токсического тетрахлорметанового (CCl_4) гепатита у крыс. АОА определяли по торможению окисления люминола, индуцированного водорастворимыми пероксильными радикалами, образующимися при термическом разложении 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП), в сравнении со стандартным антиоксидантом тролоксом. Также определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ткани печени крыс. В ходе проведенного исследования было обнаружено, что комплексное водное извлечение из сбора тормозит развитие оксидативного стресса, вызванного интоксикацией CCl_4 .

Гепатопротекторное действие комплексного водного извлечения из сбора растительного сырья изучено на модели острого токсического гепатита у крыс, вызванного CCl_4 . Гепатопротекторный эффект

был доказан с помощью тиопенталового теста, а также биохимического и энзимологического исследования сыворотки крови крыс. По влиянию на продолжительность тиопенталового наркоза, активность печеночных ферментов и некоторые гепатозависимые биохимические показатели сыворотки крови заявляемый сбор практически не отличался от препарата сравнения карсила. Предполагается, что гепатопротекторное действие сбора обусловлено наличием в составе растительного сырья фенольных и полифенольных соединений, обладающих антиоксидантной активностью.

Изучение влияния комплексного водного извлечения из сбора на физическую выносливость и процессы восстановления у мышей — актопротекторное действие препарата, исследовано в эксперименте повторного плавания у животных (беспородные мыши-самцы) с грузом, равным 7% от массы тела. В ходе эксперимента фиксировали время первичного и повторного плавания, а также рассчитывали показатель восстановления работоспособности. Установлено, что курсовое применение водного извлечения из сбора не влияет на продолжительность первичного плавания, но увеличивает в 1,7 раза продолжительность повторного плавания у мышей опытной группы по отношению к аналогичному показателю у животных контрольной группы ($p < 0,001$).

Актопротекторное действие сбора проявляется только на измененном функциональном фоне (устоление). Это свидетельствует о том, что данный препарат обладает адаптогенноподобными свойствами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Грецкий С. В.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России НИИ Фармации
Лаборатория биологически активных соединений

Цель исследования. Изучение острой токсичности, сухого экстракта родиолы розовой, полученного на базе лаборатории технологии, расчет LD_{50} и определение класса токсичности для изучаемого препарата.

Материалы и методы. Испытания проводили на белых нелинейных мышах-самцах массой 20-25 г согласно требованиям, изложенным в официальном руководстве. В эксперименте использовались клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления. Было отобрано 13 групп животных, по 6 животных в каждой. Диапазон исследуемых доз, взятый на основе литературных данных, составлял от 3 г/кг до 15 г/кг массы тела. Препарат вводили внутрижелудочно. Наблюдение за животными вели в течение 12 суток. Для регистрации картины интоксикации

учитывали общее состояние животных, поведенческие реакции, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, обратимость, сроки гибели животных. На основе полученных данных, выбирали дозу, при которой наблюдалась смертность половины животных. Обсчет результатов проводились по методу Кербера.

Полученные результаты. LD_{50} , полученного сухого экстракта родиолы розовой, составила $6,65 \pm 1,17$ г/кг.

Выводы. При анализе острой токсичности сухого экстракта родиолы розовой, полученного лаборатории биологически активных соединений, было установлено, что, согласно классификации в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76, лекарственное средство является малотоксичным и по степени токсичности относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ОКАЗАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ, СТРАДАЮЩИМ БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Комаров И.А.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ Фармации,
Лаборатория фармакоэкономических исследований*

В ходе проведения анализа затрат было установлено, что использование кветиапина или рисперидона приводит к наименьшим затратам на лечение пациентов, находящихся в состоянии ремиссии в структуре БАР, на протяжении года по сравнению с другими рассматриваемыми альтернативами. При этом только затраты на оказание медицинской помощи на стационарном этапе в группе кветиапина оказались меньше по сравнению с аналогичными затратами в группе рисперидона. Это объясняется тем, что использование кветиапина позволяет достичь большей эффективности, выраженной таким показателем, как предотвращение госпитализаций, по сравнению с использованием рисперидона, что приводит к меньшим затратам на этапе пребывания пациента в стационаре. При этом аналогично другим рассмотренным выше состояниям, наибольшие затраты отмечены при применении арипипразола, что объясняется прежде всего самой высокой стоимостью основной фармакотерапии, а также максимально высокими затратами на амбулаторно-поликлиническом этапе среди всех сравниваемых технологий здравоохранения.

Далее в ходе исследования анализ «влияния на бюджет» был выполнен с учетом имеющихся трех моделей пациентов для каждого из рассматрива-

емых состояний (умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды, тяжелые эпизоды депрессии и профилактика рецидивов) в структуре БАР с использованием ЛС кветиапин, арипипразол и оланзапин, поскольку только эти ЛС среди рассматриваемых альтернатив имеют показания к применению во всех данных состояниях при БАР. Временной горизонт анализа «влияния на бюджет» составил один год. В каждом состоянии (модели пациента) на протяжении данного временного интервала находился один пациент, следовательно, каждое из рассматриваемых ЛС применялось для лечения трех пациентов на протяжении года.

Результаты выполненного анализа «влияния на бюджет» при лечении на протяжении года трех пациентов (по одному пациенту в каждом рассматриваемом состоянии при БАР: умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды, тяжелые эпизоды депрессии и профилактика) с БАР на основании имеющихся моделей пациентов свидетельствуют, что экономия от использования кветиапина по сравнению с использованием арипипразола составляет 561 144 руб., а по сравнению с использованием оланзапина — 167 337 руб. Показатели «упущенных возможностей» для данных результатов составили 0,29 и 0,09 соответственно.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА И ГЕМОДИАЛИЗА

Ягудина Р.И., Абдрашитова Г.Т.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Лаборатория фармакоэкономических исследований*

Цели: проанализировать публикации, описывающие результаты фармакоэкономических исследований диализных методов, выявить структуру методологических подходов, используемых в экономической оценке перитонеального диализа и гемодиализа.

Методы исследования: информационный поиск с использованием: баз данных PubMed, The Cochrane Library, eLIBRARY, опубликованных аналитических отчетов и систематических обзоров литературы.

Результаты: нами был проведен систематический поиск литературы рецензируемых экономи-

ческих оценок диализных методов. Результаты нашего обзора показывают, что гемодиализ (ГД), как правило, является более дорогостоящим и менее рентабельным, чем перитонеальный диализ (ПД) в большинстве исследований, в которых предлагается большее использование ПД или использование ПД в качестве первого метода лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН). Существуют исключения, где ПД, был дороже, чем ГД. Причины таких исключений множество, но главная среди них может быть методологические различия между исследования-

ми, а также вариации в структуре практики, оценки стоимости и включения/исключения конкретных элементов затрат.

Большинство исследований в нашем обзоре рассматривают только прямые медицинские и немедицинские затраты в своих исследованиях. Важно иметь в виду, что ПД и ГД рассчитываются по разным компонентам прямых затрат. Прямые затраты на ГД зависят главным образом от стоимости персонала, зданий, инфраструктуры и гемодиализного аппарата (т.е., постоянные затраты), в то время как прямые затраты ПД зависят прежде всего от расходов на поставку диализных растворов, системы для внутривенных инфузий и других расходных материалов (т.е. переменные затраты).

Косвенные затраты, такие как потеря внутреннего валового продукта по причине ранней нетрудоспособности, выплаты по инвалидности были редко включены в исследования. Включение косвенных затрат существенно увеличит стоимость любого вида диализа, но эти затраты окажут особое влияние на стоимость ГД, который требует регулярного, длительного диализного лечения за пределами домов пациентов. Тогда как ПД не предполагает использование дорогостоящей аппаратуры и позволяет больному производить его в домашних условиях при соответствующей подготовке.

Сравнение затрат ПД и ГД должно быть основа-

но на общей стоимости терапии, так как поскольку у одних только прямых медицинских затрат нет той же самой актуальности со всех экономических точек зрения. Например, в развивающихся странах, где рабочая сила стоит относительно недорого, а стоимость импортируемых диализных растворов и расходных материалов высока, то легко воспринимать ПД, как более дорогим, чем ГД. Наоборот может быть верным в странах с развитой экономикой, где рабочая сила относительно дороже, чем одноразовые расходные материалы.

Различия между странами в экономическом развитии, системном финансировании здравоохранения и социальных нормах часто мешают интерпретировать результаты из одной страны в контексте другой страны.

Заключение: обзор литературы показал, что в РФ не было проведено экономической оценки диализных методов, детально описывающей и сравнивающей их стоимость при лечении тХПН, включающие и прямые, и непрямые затраты на диагностику, лечение и адаптацию пациентов данным заболеванием. Таким образом, учитывая высокую стоимость лечения тХПН, необходимо проведение фармакоэкономического исследования для нашей страны, чтобы решить такие вопросы, как рациональное финансирование, в том числе распределение имеющихся бюджетных средств.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВНЕДРЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ОНКОЛОГИИ

Ягудина Р.И., Сороковиков И.В.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Лаборатория фармакоэкономических исследований*

Цели:

Анализировать рынок онкологических молекулярно-генетических тестов и возможности их применения в условиях Российской Федерации;

Разработать методологические подходы к клинико-экономической оценке диагностических тестов в онкологии.

Методы исследования:

Информационный поиск с использованием: баз данных PubMed, The Cochrane Library, опубликованных аналитических отчетов и систематических обзоров литературы.

Результаты:

В периоде с 2007 по 2012 год по оценкам специалистов мировой рынок *in vitro* диагностики (IVD) растет, за счет развития сегментов молекулярных диагностических тестов, увеличения ряда иммунологических тестов и экспресс тест-систем. Сегмент молекулярно-генетических тестов растет ежегодно в среднем на 10-20% (по прогнозам до 2014 г.). На

данный момент стоимость одной процедуры тестирования на молекулярно-генетические маркеры постепенно снижается и колеблется от 40 до 4000\$, что значительно выше стоимости других лабораторных методов тестирования (иммуно-химических и микробиологических).

В активную клиническую практику в РФ на данный момент входят KRAS- и EGFR-тестирование при колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого. Однако, на данный момент имеются возможности к расширению практики использования предиктивных тестов: тестирование на EML4-ALK мутацию при назначении кризотиниба при немелкоклеточном раке легкого; BRAF V600E-тестирование для вемурафениба при меланоме; HER2/neu-тестирование для трастузумаба при раке молочной железы.

Анализ публикаций показывает, что на данный момент существуют зарубежные и отечественные компаративные исследования, включающие оцен-

ку применения молекулярно-генетических тестов в онкологии, проведенные методами «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Большинство авторов указывают на необходимость оценки применения молекулярно-генетических тестов одновременно вместе с оценкой ассоциированной с ними таргетной терапии. Было установлено, что экономическая оценка применения прогностических молекулярных тестов, позволяющих проводить скрининг и стратифицировать пациентов в популяции, в значительной степени зависит от свойств специфичности и чувствительности самих тестов, а также от распространенности заболевания в популяции. Экономическая эффективность применения таких тестов значительно различается для популяций с крайними (наиболее высокими и наиболее низкими) значениями распространенности заболевания.

Применение предиктивных тестов вместе с последующим назначением таргетной терапии в значительной степени позволяет повысить эффективность лечения и увеличить годы добавленной качественной жизни для пациента (QALY) или предотвратить наступление нежелательных явлений и неэффективность терапии. Однако, в сравнении разных групп онкологических больных (анализ маркеров HER2+2, EGFR и KRAS) ответ на таргетную терапию существенно различается. В связи с этим, необходимо проведение анализа с позиции фармакоэкономики для каждого генетического маркера вместе с анализом последующей таргетной терапии и учетом отдаленных последствий.

Открытым вопросом остается выработка подходов к проведению фармакоэкономических ис-

следований, сравнивающих альтернативы с применением различных технологий тестирования на один онкологический генетический маркер (FISH, CISH, ПЦР и др. технологии), так как различные технологии обеспечивают разную специфичность и чувствительность, а так же могут отличаться по стоимости на одну процедуру. В ходе обзора литературы было найдено одно фармакоэкономическое исследование, учитывающее как распространенность заболевания в разных популяциях, так и особенности различных технологий тестирования для одного генетического маркера: EML4-ALK-тестирование (методами FISH, иммунохимическим и RT-PCR) при назначении кризотиниба при немелкоклеточном раке легкого.

Заключение

Рынок молекулярно-генетических онкологических тестов в РФ является развивающимся и быстрорастущим. Внедрение таких методов тестирования может в значительной степени повысить показатели эффективности противоопухолевой терапии. Обзор литературы показал, что в экономической оценке молекулярно-генетических тестов существует множество аспектов, которые значительно влияют на показатели «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» альтернатив с применением онкологических тестов. В целом, применение молекулярно-генетических тестов может являться затратно-эффективным и выгодным для определенных групп онкологических больных. Также необходимо проведение фармакоэкономических исследований в отношении разных технологий тестирования.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ПОДОБНЫХ БИОПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА — 1А

Митрофанова Е.С.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ Фармации
отдел внедрения новых лекарственных средств*

Введение: Цель данного исследования сравнить показатели фармакокинетики и фармакодинамики препарата Ребиф и его аналога Интерферон бета-1а, с учетом исследования биоактивности препарата.

Методы: В исследовании были включены тридцать шесть здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет. Исследование было проведено с учетом требований ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» и ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Каждый доброволец подписал информированное согласие перед включением в исследование. Препарат вводился однократно подкожно в дозе 44 мкг. Период на-

блюдения за добровольцами составлял 7 суток. Сравнение фармакокинетики препаратов проводилось за счет основных показателей: значения площади под фармакокинетическими кривыми (AUC), максимальная концентрация препарата (C_{max}), и период полувыведения (T_{1/2}). Для изучения показателей фармакодинамики интерферона бета-1а, использовался стандартный иммуноферментный метод (ELISA).

Результат: Во время исследования не было зарегистрировано серьезных и жизнеугрожающих нежелательных явлений. Все показатели жизненно-важных функций и лабораторных показателей к окончанию исследования были в пределах нор-

ма. Основные показатели фармакокинетики имеют сходные показатели, за исключением среднего времени достижения максимальной концентрации, что связано с наличием в препарате интерферон бета-1а альбумина. Оценка показателей фармакодинамики показала, что концентрация неоптерина, бета2-микроглобулина и белка МхА повышаются как после введения исследуемого препарата, так и после введения препарата сравнения. Концентра-

ция ИЛ-10 и ФНО-лиганда в сыворотке крови добровольцев практически не изменяется как после введения исследуемого препарата, так и после введения препарата сравнения.

Выводы: Оба препарата обладают сходными фармакодинамическими и фармакокинетическими показателями. Также подобный биопрепарат интерферона бета-1а безопасен для использования в медицинской практике.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПЛАСТОХИНОНИЛДЕЦИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ БРОМИДА

Жучкова Е.Д.¹, Петрыкина Е.А.², Терешкина О.И.²

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ Фармации*

Проведены исследования по стандартизации новой лекарственной формы на основе пластохинонил-децил-трифенилфосфония бромид (ПДТФ) — раствор для перорального применения, предназначенной для использования как нейропротекторное и антиоксидантное средство в качестве сопутствующей терапии при травмах мозга и воспалительных заболеваниях почек. Исследования по разработке фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на лекарственное средство включали в себя выбор показателей качества, их нормирование в соответствии с требованиями действующего издания Государственной фармакопеей XII издания России (ГФ XII), ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» и на основании экспериментальных исследований лекарственной формы ЛФ, а также исследований физико-химических свойств, входящих в ее состав активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ. В результате проведенных исследований подготовлен проект ФСП, в который включены следующие разделы: описание, подлинность, pH, плотность, относительная вязкость, посторонние примеси (родственные соединения), извлекаемый объем, молочная кислота, микробиологическая чистота, количественное определение, упаковка, маркировка, хранение, срок годности. Требования к внешнему виду ЛФ (раздел «Описание») установлены на основании визуальной оценки опытных образцов препарата, определение подлинности активного вещества предусмотрено проводить с помощью двух мето-

дов — УФ-спектрофотометрически и с помощью ультраэффективной жидкостной хроматографии с МС-детекцией. Определение pH, плотности, относительной вязкости, микробиологической чистоты препарата предусмотрено проводить в соответствии с общими фармакопейными статьями (ОФС) ГФ XII, ч.1. Для количественного определения посторонних примесей в ЛФ применяется метод ВЭЖХ с УФ-детекцией. Требования к ЛФ по показателю «Посторонние примеси (родственные соединения)» установлены такие же, какие предусмотрены на субстанцию ПДТФ, в том числе проводится определение восстановленной формы ПДТФ. Молочная кислота введена в состав ЛФ в качестве вспомогательного вещества, выполняет функцию консерванта и подкислителя. Содержание молочной кислоты предложено определять методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе с УФ-детектором (210 нм) по сравнению со стандартным образцом молочной кислоты (USP RS). Количественное определение активного вещества ПДТФ предложено проводить с помощью УФ-спектрофотометрии одновременно с подтверждением подлинности. Расчет содержания активного вещества в препарате в мг/мл проводится по его удельному показателю поглощения. В разделе «Упаковка» учтена известная чувствительность ПДТФ (как и любых других хинон-содержащих молекул) к солнечному свету. Первоначальный срок годности установлен на основании результатов изучения стабильности препарата, условия хранения препарата учитывают особенности физико-химических свойств ПДТФ.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИНОЛИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6 ЦИТОХРОМА P450 МЕТОДОМ ВЭЖХ

Абдрашитов Р.Х.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета*

Цель: разработать чувствительную и воспроизводимую методику количественного определения пинолина для последующей оценки активности изофермента CYP2D6 цитохрома P450.

Материалы и методы: для количественного определения нами было выбрано эндогенное вещество пинолин. Первая фаза метаболизма данного вещества происходит под действием изофермента CYP2D6. Для исследования проводился отбор мочи у пациентов. Пробы отбирали перед началом лечения и через трое суток после начала лечения. Подбор условий экстракции пинолина из мочи, и последующее хроматографическое исследование этого соединения выполнялся на основании анализа данных зарубежных источников, посвященных данной теме, и по его физико-химическим свойствам. Пробоподготовка образцов заключалась в осаждение белков ацетонитрилом и жидко-жидкостной экстракции органическими растворителями. Для разработки методики количественного определения пинолина и 6-гидрокси-тетрагидрокарболина был выбран метод

высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием (LC/MS/MS).

Результаты: в результате была разработана чувствительная и селективная методика, позволяющая количественно определить пинолин, с последующей оценкой активности одного из основных изоферментов CYP2D6 без использования экзогенных маркеров.

Выводы: изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме 20% лекарственных препаратов. Его субстратами являются антидепрессанты, антипсихотики и антиаритмические препараты. Учитывая тяжесть и частоту развития нежелательных лекарственных реакций при применении данных групп препаратов, следует производить корректировку доз исходя из индивидуальных особенностей метаболизма пациентов. Разработанную методику можно использовать для анализа активности метаболизма субстратов изофермента CYP2D6, с последующим прикладным применением к персонализированной терапии для корректировки доз препаратов.

РАЗРАБОТКА УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2C9 С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОЗАРТАНА

Е.А. Егоренков

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета*

Важнейшей биохимической системой, участвующей в метаболизме лекарственных веществ и различных ксенобиотиков, является система ферментов цитохрома P-450. Изучение активности этих и других ферментов, регулирующих метаболизм лекарственных веществ, является важнейшей задачей для современной клинической фармакологии, так как определение активности ферментов позволяет оптимизировать лекарственную терапию у каждого отдельного пациента, максимально снизив риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Одной из значимых изоформ цитохрома P-450 является CYP2C9, за счет которой происходит метаболизм нестероидных противовоспалительных средств, пероральных гипогликемических ЛС, непрямых антикоагулянтов и некоторых других лекарственных средств. Изофермент CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. Известно по крайней мере 3 формы

CYP2C9, которые обладают разной активностью. Наблюдалось, что у пациентов с менее активными формами CYP2C9 за счет сниженного клиренса препаратов чаще развиваются нежелательные лекарственные реакции, такие как гипогликемия при приеме пероральных гипогликемических ЛС, геморрагические проявления при применении варфарина и т.д. Для определения активности CYP2C9 методом фенотипирования используется «лозартановый» тест, основанный на метаболизме лозартана до активного метаболита E-3174 под влиянием изофермента CYP2C9. Имеющиеся на сегодняшний день различные методики определения активности CYP2C9 с помощью лозартана не учитывают тот факт, что лозартан также частично метаболизируется изоферментом CYP3A4, поэтому без определения активности CYP3A4 судить точно об активности CYP2C9 по результатам «лозартанового» теста невозможно.

Целью нашей работы была разработка чувствительной и селективной методики одновременного определения активности CYP2C9 с использованием лозартана и CYP3A4 в одной пробе мочи с использованием незначительной пробоподготовки. В качестве субстрата-маркера CYP3A4 был выбран кортизол и его метаболит, 6-β-гидрокортизол, так как они являются эндогенными веществами, что не требует дополнительного приема других препаратов пациентами, и также определяются в моче. В качестве пробоподготовки использовали осаждение белков мочи ацетонитрилом в силу простоты и надлежащей эффективности данной методики. Анализ проводили методом LC-MS на приборе «Agilent 1200» (США) с масс-спектрометрическим детектором.

В качестве подвижной фазы использовали смесь 0,1% раствора муравьиной кислоты с ацетонитрилом (55:45). Колонка: AgilentXDB-C18 4,6x50 мм; 1,8 мкм, температура колонки 30 °C. Объем вкола составлял 50 мкл, скорость потока подвижной фазы — 1,0 мл/мин. Условия MS — SCAN режим в позитивной полярности при значении $m/z=435$ –

427 (лозартан и его метаболит), SIM режим в позитивной полярности при значении $m/z=362,0$ (кортизол), SIM режим в позитивной полярности при значении $m/z=378,4$ (6-β-гидрокортизол). Тип ионизации: API-ES (ионизация электронным ударом при атмосферном давлении).

Для количественного определения использовался метод абсолютной калибровки. Была проведена валидация методики по показателям селективность, прецизионность, точность, линейность, предел обнаружения и предел определения. Разработанная методика является высокочувствительной и селективной, и может быть использована для индивидуального подбора терапевтической дозы антикоагулянтов, пероральных гипогликемических и других препаратов с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся CYP2C9 для снижения риска возникновения нежелательных лекарственных реакций. В дальнейшем планируется увеличение количества анализируемых изоферментов в одной пробе с целью создания «коктейльного» метода для быстрого и точного определения их активности.

МАТЕРИАЛЫ V-Й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

MATERIALS OF THE V-TH SCIENTIFIC CONFERENCE «ACTUAL PROBLEMS OF ASSESSING THE SAFETY OF MEDICINES»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

Телефон: 8 (499) 128–58–00

E-mail: teryoshinan@mail.ru

Материалы поступили в редакцию: 27.03.2014

Материалы приняты к печати: 17.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Address: 45 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418

Tel.: 8 (499) 128–58–00

E-mail: teryoshinan@mail.ru

The materials received: 27.03.2014

The materials approved for publication: 17.04.2014

В соответствии с Планом научно-практических мероприятий ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России на 2014 год состоялось традиционное мартовское научное мероприятие НИИ фармации — V научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств». Организаторами конференции выступили: Научно-исследовательский институт фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов. В работе конференции приняли участие 10 членов секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, в том числе заслуженный деятель науки РФ, Председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, член совета по этике Минздрава РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор **Гуськова Татьяна Анатольевна**. Особенностью данной конференции является ее проведение после состоявшегося в ноябре 2013 г. IV съезда токсикологов России. В рамках съезда на симпозиуме, организованном секцией лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, была подчеркнута важность проведения ежегодных научно-практических мероприятий, посвященных актуальным проблемам оценки безопасности лекарственных средств в период между очередными токсикологическими съездами.

Целью проведения конференции являлось рассмотрение вопросов, связанных с современными проблемами доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных препаратов в нашей стране. В рамках работы конференции в соответствии с ее целью были представлены на обсуждение следующие вопросы:

1. Актуальные проблемы изучения общетоксического действия и специфической токсичности лекарственных средств

2. Особенности методологических подходов к доклинической оценке безопасности лекарственных средств различного происхождения.

3. Новые критерии оценки безопасности лекарственных средств

4. Проблемы гармонизации оценки безопасности лекарственных средств с международными рекомендациями (OECD, EMA, FDA, ICH, WHO).

5. Разные аспекты экспертизы оценки безопасности лекарственных средств.

В настоящее время по-прежнему актуальными остаются многие вопросы, связанные с безопасностью применения лекарственных средств, в том числе с особенностями доклинических и клинических исследований безопасности лекарственных препаратов различного происхождения, проблема гармонизации требований к проведению исследований безопасности. В связи с этим на конференции были заслушаны и обсуждены доклады, посвященные, в первую очередь, современным проблемам лекарственной токсикологии: влиянию хронобиологического фактора при оценке токсичности лекарственных средств, методологии оценки мутагенности и токсикокинетических исследований, доклиническому изучению воспроизведенных препаратов, оценке аномальной токсичности, системе надлежащей лабораторной практики в РФ. Прозвучали доклады, посвященные современному взгляду на оценку анализа отношения польза/риск фармакотерапии, особенностям экспертной оценки безопасности препаратов, содержащих комбинации известных лекарственных средств, оценке отдаленных последствий при доклиническом изучении безопасности. Часть докладов была посвящена особенностям доклинического изучения препаратов природного происхождения, медицинских иммунобиологических препаратов, новых лекарственных форм препаратов. По-прежнему важным современным аспектом, обеспечивающим безопасность лекарственных средств

различного происхождения, являются их качество, гармонизированные подходы к нормированию токсикологически значимых примесей, что также было отражено в докладах конференции. На конференции были освещены клинические аспекты безопасности и переносимости как инновационных, так и воспроизведенных лекарственных препаратов, критерии категоризации лекарственных средств с точки зрения безопасности. Наряду с устными докладами в данной конференции приняли участие 11 стендовых докладов, которые также вызвали живой интерес участников и заслужили высокую оценку членов Президиума конференции высоким качеством и яркой формой представленных материалов.

В работе съезда приняли участие более 150 человек, среди которых сотрудники и студенты Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и РНИМУ им. Пирогова, научные сотрудники РГБУ НИИ фармакологии им. Закусова, ГНУ ВИЛАР, сотрудники ФГБУ «НЦ ЭСМП», ОАО ВНЦ БАВ, ГосНИИОХТ, Института иммунологии ФМБА России, сотрудники центра

коллективного пользования РУДН, представители фармацевтических компаний. Участники конференции выразили удовлетворение и признательность за организацию конференции и предложили:

— рекомендовать к публикации в ведущих рецензируемых журналах материалы по теме докладов конференций;

— рекомендовать к публикации тезисы докладов в журнале «Сеченовский вестник»;

— провести следующую ежегодную VI научно-практическую конференцию, посвященную актуальным проблемам оценки безопасности лекарственных средств с участием представителей научной общественности, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, фармацевтических фирм-производителей, тематика многих докладов для которой была заявлена уже в рамках проходившей конференции.

Организаторы конференции выражают благодарность за помощь в проведении научного мероприятия ООО «ЭкоОнис — экологически чистые технологии».

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ОЦЕНКЕ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Гуськова Т.А.

*Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению
«Научный центр контроля качества» (НП СЗ НЦКК), Москва, Россия.*

Токсичность лекарственных средств (ЛС) зависит от многих факторов, одним из которых является функциональное состояние организма и его отдельных органов и систем, которые в свою очередь изменяются во времени, так как пространственно-временная организация живой материи обуславливает периодичность колебания интенсивности процессов, происходящих в организме. Биоритмические колебания можно наблюдать с помощью различных методов на всех уровнях: молекулярном, субклеточном, клеточном, органном и системном. Различают высокочастотные ритмы с продолжительностью периода менее 0,5 часа, среднечастотные (ультрадианные) с продолжительностью периода 0,5–20 часов, циркадианные или циркадные (околосуточные) с периодом 24–48 часов, низкочастотные — циркасептадные (7±). Необходимость учета периодических изменений (в первую очередь суточных и сезонных) физиологических, морфологических, биохимических, гематологических и других показателей гомеостаза животных, используемых при токсикологической характеристике ЛС.

Исследование изменений структуры биоритмов в качестве одного из показателей токсического действия ЛС.

Изучение влияния хронологического фактора на чувствительность организма к ЛС и разработка на основании этих данных оптимальной схемы его применения.

Наиболее значимыми для лекарственных препаратов являются суточные ритмы. Agren G. с соавторами еще в 1931 году в опытах на мышах показали, что судорожная активность инсулина при введении в вечерние часы значительно ниже, чем в дневные. В наших исследованиях показано, что противоопухолевый препарат спиробромин более токсичен при введении мышам и крысам в 10 — 12 часов, чем при введении в 18 — 20 часов. В группах животных, получавших спиробромин в утренние часы, погибло 60% животных, а в группах получавших его в вечернее время только 23 %. Зависимость токсичности от времени введения отмечена для ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе диклофенака натрия, что было подтверждено в наших исследованиях. Так диклофенак натрия при введении крысам в утренние часы оказывал большее ульцерогенное действие, чем при введении в вечернее время. Большое значение в биоритмологии уделя-

ется деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и патологии. Так у больных с кожными заболеваниями однократный прием кортикостероидного препарата триамцинолона в 8 часов утра был более эффективен и вызывал меньше побочных эффектов, чем прием препарата несколько раз в сутки в той же суточной дозе (3).

Все вышесказанное указывает на необходимость учитывать биоритмы при оценке токсичности ЛС в

эксперименте, и на основании полученных данных рекомендовать оптимальное с точки зрения безопасности его применение в клинике.

Литература:

1. Гуськова Т.А. и соавт. // Фармакология и токсикология, 1987, № 4, С.111.
2. Арушанян Э.Б. и соавт. // Высшая нервная деятельность, 1996, № 1, С. 15.
3. Юдаев Н.А. и соавт. // Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976, С. 217.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ МУТАГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВ

Ревазова Ю.А.

ФГБУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана

Начало мутагенеза, как направления генетики, относится к 1901 году, когда Гуго де Фриз дал определение «мутации», как внезапного скачкообразного изменения наследственных свойств организма. Индуцированный мутагенез родился в 1922 году благодаря исследованиям Генриха Меллера на плодовой мушке дрозофиле, увеличив темп спонтанного мутирования под действием радиации более чем в 100 раз. Химический мутагенез долго не мог похвастаться подобной результативностью: двукратное или чуть больше превышение уровня спонтанных мутаций было получено под действием иода (Сахаров В.В., 1932 г.), аммиака (Лобашев М.Е., 1934 г.), уксуснокислого свинца (Медведев Н.Н., 1934 г.) и др. Только в середине 40-х годов найдены были химические вещества по мутагенной активности сопоставимые с действием ионизирующей радиации трудами Ш.Ауэрбах, Д.Робсона и И.А.Рапопортом (иприт, формальдегид), позже — этиленмин, нитрометиленин и др.

Начался бум открытия новых мутагенов на различных биологических объектах. К середине 70-х годов сформировалось новое научное направление — генетическая токсикология. «Охота за мутагенами» привела к необходимости стандартизации методов и объектов исследования, потому что сравнительная активность воздействий и ответа живых организмов на них без этого была невозможна. Появляются методические рекомендации и за рубежом и в нашей стране. Задача — общая: в эксперименте выявить потенциальную способность изучаемых веществ (факторов) индуцировать различные типы мутационных изменений (генных, хромосомных и геномных). Набор методов достаточно широк с позиций их взаимозаменяемости. Однако, научное сообщество продолжает поиск новых, в ряде случаев, альтернативных методов выявления потенциальной мутагенности, тем более, что краткосрочный прогноз канцерогенности

осуществляется на основе методов выявления генотоксичности.

Эти исследования, а, соответственно, и меняющиеся методология и схемы испытаний направлены на учет механизмов действия мутагенов (важно для прогноза нежелательных эффектов новых факторов, вводимых в среду обитания человека), на учет возможных модификационных ситуаций в тестировании, включая взаимодействие мутагенов и антимутагенные эффекты (в том числе, проблемы защиты генома) и, наконец, исследования генетической детерминированности индивидуальной чувствительности к действию генотоксикантов.

В поиске и изучении фармакологической активности потенциальных лекарств крайне важным представляется использование адекватных патологических моделей. В сущности, аналогичный подход используют и генетики. Так, в тест Эймса включают набор штаммов с нарушениями проницаемости бактериальной оболочки, облегчающими проникновение мутагена или его метаболитов к генетическому материалу, и разными типами регистрируемых генных мутаций (замена оснований и сдвиг считывания генетического кода), с нарушениями систем репарации генетических нарушений (работа на мышках гибридах первого поколения позволяет нивелировать различия в частоте спонтанного мутирования у низко-и высокомутиабильных особей, зависящей от корректной работы и систем репарации, в том числе).

При всех попытках выявить все возможные нарушения генетического аппарата при воздействии разных факторов получаемые результаты дают только вероятностный прогноз опасности для человека. Вопрос о допустимости уровня этой опасности сейчас решается с помощью методологии оценки риска введения того или иного вещества (фактора) в среду обитания человека. Конечно, допустимые риски это тоже условная договоренность, но человеку

всегда нужно определять границы дозволенного и это имеет отношение к проблеме безопасности лекарственных средств.

Современная методология оценки потенциальной мутагенности, кроме этапности проведения исследований, вынуждена будет учитывать и особенности фармакокинетики новых веществ и материалов (наноматериалы, продукты клеточных

технологий и генно-инженерные лекарства и пр.), и, несомненно, индивидуальную, генетически обусловленную, чувствительность человека к лекарственным воздействиям. Последнее активно развивается параллельно с успехами молекулярной генетики в поиске ассоциаций аллельных генов с этиопатогенетическими характеристиками мультифакториальной патологии и ее лечением.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АЭПРИНА И ЭПРЕКСА

И.В. Березовская, В.И. Рымарцев, Л.И. Волкова, Л.Н. Борисова, Ю.Р. Зюзя.

*ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ)»,
Московская область, г. Старая Купавна.*

С целью представления материалов в Минздрав РФ для получения разрешения на клинические испытания Аэприна (МНН Эпоэтин альфа), раствор для внутривенного и подкожного введения 40000 МЕ (Лаборатория Тюттор С.А.С.И.Ф.И.Ф., произведено МР Фарма С.А., Аргентина) проведено сравнительное токсикологическое исследование с эталонным препаратом Эпрексом (произведено Силаг АГ, Швейцария).

Острая токсичность определена на нелинейных белых мышцах самцах массой 18-20 г. Средние смертельные дозы (LD_{50}) сравниваемых препаратов позволяют отнести их к III классу токсичности, умеренно токсичным веществам по классификации И.В. Березовской.

Введение больших доз технически не возможно, проведенные исследования не позволили определить среднюю смертельную дозу.

Субхронический эксперимент проведен на нелинейных крысах самцах со средней массой 278 ± 5 г. Аэприна и эпрекса вводили подкожно ежедневно однократно в течение 14 дней в дозах 1800 МЕ/кг, десятикратно превышающих максимальную разовую терапевтическую дозу для крыс. По результатам эксперимента местного раздражающего действия препаратов не выявлено.

Сравниваемые препараты в изученных дозах не вызывали достоверных изменений в интегральных показателях у подопытных животных (прирост массы тела, поведенческие реакции, потребление пищи, воды), но вызывали увеличение концентрации гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя, ретикулоцитоз и тромбоцитоз в периферической крови, увеличение триглицеридов в обеих группах и снижение глюкозы в сыворотке крови во 2-ой группе. Проведенные исследования дают основание констатировать у сравниваемых препаратов кардиотоксическое действие, гепатотоксический эффект, влияние на иммунные органы. Орган-мишень - печень и селезенка, судя по изменению относительной массы органов.

Подтверждена идентичность действия эпоэтина альфа и эпрекса.

Общетоксическое действие препаратов аэприн и эпрекс в дозе 1600 МЕ/кг в/в, изучено в субхроническом токсикологическом эксперименте на кроликах. После двухнедельного введения препаратов не обнаружено местного раздражающего действия. Сравниваемые препараты не вызывали достоверных изменений в приросте массы тела, содержании глюкозы в сыворотке крови, состоянии выделительной системы, в относительной массе органов. Не обнаружен орган-мишень. Оба препарата вызывали увеличение концентрации гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов в периферической крови, содержания общего холестерина, концентрации триглицеридов в сыворотке крови подопытных животных. У отдельных животных гистологически обнаружены слабо или умеренно выраженные признаки интоксикации в виде небольшой очаговой гидропической дистрофии гепатоцитов, отека стромы органов, венозного полнокровия, микрокровоизлияний, а также небольшие реактивные изменения лимфатических узлов, селезенки, тимуса (макрофагальная реакция синусов, полнокровие, небольшая пролиферация телец Гассала). В месте введения (ухо) обнаружен мелкоочаговый фиброз, полнокровие, кровоизлияния, отек стромы, васкулит мелких сосудов у отдельных животных в обеих испытываемых группах; практически у всех животных клеточная мелкоочаговая инфильтрация (лимфоидными клетками, плазмócитами, макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами).

Морфологическая картина идентична в обеих испытываемых группах.

Проведенные исследования дают основание констатировать идентичность действия сравниваемых препаратов при внутривенном введении.

Эксперименты проведены в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (приказ МЗ РФ от 23.08.10 № 708н).

ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ — РЕАЛЬНАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ?

Крепкова Любовь Вениаминовна

Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ГНУ ВИЛАР)

Серьезной проблемой современного здравоохранения является оценка безопасности медикаментозного лечения во время беременности, которая требует активного анализа научных данных о репродуктивной токсичности лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом рынке. Источниками информации могут служить интернет, электронные базы данных или веб-сайтов (www.reprotox.org, www.embryotox.de и др.), медицинские журналы, монографии, научные публикации конференций, съездов и т.д. В настоящее время безопасное использование лекарственных средств во время беременности приобретает все большую актуальность и значимость, так как ежегодно лекарственные средства, не имеющие установленного уровня безопасности, либо принимаются самостоятельно пациентами, либо назначаются врачами. Одной из причин этого является отсутствие или противоречивость информации об использовании того или иного лекарственного средства в репродуктивном периоде или во время беременности. Для предотвращения нежелательных исходов беременности врачам необходимо располагать достоверной информацией о возможных последствиях, вызываемых медикаментозным лечением и гарантировать безопасность применения лекарственных препаратов. Для этого необходимо проведение не только эпидемиологических исследований, но и изучение репродуктивной токсичности лекарственных средств на этапе их доклинического исследования. В настоящее время накоплен значительный опыт, свидетельствующий о возможности негативного влияния ряда лекарственных средств на течение беременности и плод. Это такие препараты как, талидомид, ретиноиды, витамин А, диэтилстильбэстрол, карбамазепин, андрогены, ацетилсалициловая кислота, фенobarбитал и многие другие. Широкая информированность населения о возможном негативном влиянии

на плод широкого ряда лекарственных средств являлась сдерживающим фактором для многих женщин и заставляла их отказаться от самостоятельного лечения и приема рецептурных лекарств во время беременности, или заменить их, как считается, на более безопасные фитопрепараты, в том числе биологически активные добавки в пищу (БАД), содержащие в своем составе лекарственное растительное сырье. Однако хорошо известно, что препараты растительного происхождения и БАДы не такие уж безобидные. В настоящее время имеется достаточно много данных о негативном влиянии лекарственных растений (вербена лекарственная трава, солодка голая корни, ферула вонючая корни, хмель обыкновенный соплодия, цимицифуга кистевидная коровища с корнями, шалфей лекарственный листья зверобой трава, экстракт цветков мальвывискус, шлемника корни, термопсис ланцетовидный и многие другие) и препаратов, созданных на их основе, на репродуктивную функцию (снижение фертильности, индекса сперматогенеза, нарушение менструального цикла и др.) и развитие потомства в постнатальном периоде жизни (снижение массы и размеров тела, нарушение физического развития, исследовательского поведения, обучаемости и др.) животных и человека. Следует отметить, что возникновение указанных токсических эффектов при клиническом применении фитопрепаратов и БАДов зависит от ряда причин, в том числе от качества лекарственного растительного сырья, способа получения, фитохимического состава, определения действующих доз и др. Таким образом, для гарантии безопасного назначения растительных лекарственных средств во время беременности и грудного вскармливания необходимо располагать достоверной информацией о такой возможности и, следовательно, проводить более строгие и тщательно контролируемые доклинические исследования.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ КОМБИНАЦИИ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Немкова И. Н., Сюбаев Р. Д.

ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России

Цель: оптимизация экспертных подходов к оценке безопасности комбинированных лекарственных препаратов.

Методы: анализ результатов экспертизы безопас-

ности комбинированных лекарственных препаратов в ФГБУ «НЦ ЭСМП».

Результаты: Уникальность комбинированных лекарственных препаратов (КЛП) обусловлена

возможным изменением свойств лекарственных средств при совместном применении вследствие воздействия активных компонентов на общие мишени фармакологического действия, токсичности и биотрансформации. В связи с этим адекватная характеристика безопасности КЛП включает не только определение ожидаемого суммарного спектра фармакологических и токсических эффектов и ожидаемых взаимодействий комбинации лекарственных средств, но также оценку потенциальных эффектов их взаимодействия. Результаты экспертизы во многих случаях свидетельствуют об отсутствии достаточно аргументированного экспериментального и теоретического обоснования безопасности КЛП. Проблема оценки безопасности КЛП, содержащих известные лекарственные средства, имеет методологический и информационный аспекты. Основной методологической причиной неадекватности программы токсикологических исследований является формальный дизайн экспериментов, который не предусматривает изучения взаимодействия путем сравнения эффектов комбинации с эффектами ее компонентов. Подобный дизайн исследований можно считать приемлемым только для воспроизведенных КЛП, которые полностью соответствуют зарегистрированным аналогам по дозировке лекарственной

формы и по условиям применения, указанным в инструкции. В остальных случаях, при разработке новых комбинаций, а также при изменении количественного соотношения активных компонентов или условий применения известных лекарственных комбинаций, необходимо провести разностороннюю оценку профиля безопасности КЛП с учетом риска потенциальных взаимодействий. Другой не менее важной причиной неадекватной оценки безопасности КЛП является дефицит специальной информации о результатах исследований общетоксического действия и специфической токсичности известных лекарственных средств, необходимой для анализа риска потенциальных эффектов взаимодействия. Система прогнозирования потенциальных взаимодействий лекарственных средств, входящих в состав КЛП, основана на анализе и сопоставлении токсикологических и клинических мишеней действия и режима дозирования активных компонентов с помощью аналитических таблиц.

Выводы: экспертиза безопасности КЛП включает комплексный анализ адекватности экспериментального изучения и прогностической оценки ожидаемого профиля токсичности комбинации лекарственных средств и риска потенциальных эффектов лекарственного взаимодействия.

ТОКСИКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Степанова Елена Сергеевна, Чистяков Виктор Владимирович

Центр коллективного пользования РУДН

Цель: провести сравнительный анализ отечественных и зарубежных нормативных документов по вопросам доклинического изучения безопасности лекарственных средств (ЛС). Изучить опубликованные результаты токсикокинетических исследований, определить современные требования по изучению токсикокинетики.

Материалы и методы: проанализированы зарубежные методические руководства национального и международного статуса, публикации в профессиональной периодической литературе посвященные проведению исследований токсикокинетики.

Результаты: В рамках доклинического изучения токсичности лекарственных средств токсикокинетика является продолжением фармакокинетических исследований и описывает изменение экспозиции вещества при применении высоких доз, относительно терапевтических.

Официально необходимость проведения токсикокинетических исследований для стран ЕС, Японии и США была закреплена на Международной

Конференции по гармонизации (ICH) в 1994 г в принятом документе «Руководство по Токсикокинетики: оценка системного воздействия в исследованиях токсичности». В целях гармонизации национальных правовых документов с международными, в России специалистами Центра экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ подчеркивается необходимость создания отдельного руководства по исследованию токсикокинетики лекарственных средств. Однако до настоящего времени, ни методических рекомендаций, ни регулирующих документов по проведению токсикокинетики в Российской Федерации нет.

На основании анализа зарубежных нормативных документов и опубликованных материалов алгоритм исследования токсикокинетики может быть представлен следующим образом:

Сбор и анализ доступной информации по изучаемому ЛС;

Выбор определяемых фармакокинетических параметров (AUC , C_{max} , C_t).

Выбор видов и количества животных. Токсикокинетика может быть интегрирована в исследования токсичности, и проводится на двух видах животных, разделенных по полу и возрасту. Биоматериал забирают у животных из репрезентативных групп, или у животных на которых изучается токсичность, если это не вызывает у них физиологический стресс.

Для оценки зависимости экспозиции от дозы выбирают три уровня доз;

В качестве пути введения выбирают тот, что описан для клинического применения ЛС;

Выбор биоматрицы и частоты отбора проб;

Аналитом, описывающим кинетику может быть действующее вещество и/или его метаболит(ы);

Выбор и валидация аналитического метода;

Экспериментальное определение фармакокинетических параметров и интерпретация полученных результатов. Исследования должны проводиться в соответствии с правилами GLP.

Выводы: определены общие подходы к исследованию токсикокинетики, как одному из критериев доклинической оценки безопасности лекарственных средств. Составлен алгоритм токсикокинетических исследований. На основании изученной литературы установлено, что токсикокинетические исследования позволяют полнее интерпретировать результаты токсикологических исследований лекарственных средств.

ВВЕДЕНИЕ СИСТЕМЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ В РФ

Скобцова Л.А., Мурашев А.Н.

Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Пущинский государственный естественно-научный институт

Введение национальной системы надлежащей лабораторной практики в РФ утверждено распоряжением правительства от 28.12.2012 года №2603-р «Об утверждении Национальной программы реализации принципов надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований...». Национальная программа включается в себя нормативную базу, орган мониторинга с инспекторами и собственно лаборатории. В настоящее время в РФ введены 15 ГОСТ, которые являются аутентичными переводами соответствующих документов ОЭСР. Первый документ (ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики») был введен 1-го марта 2010 года. Остальные 14 документов (ГОСТ с 31879-2012 по 31891-2012 и 31900-2012) были разработаны в 2012 году. 8-го ноября 2013 года вышло распоряжение правительства №2067-р с перечнем документов (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ с 31881-2012 по 31888-2012, 31890-2012 и 31891-2012), соблюдение требований которых при проведении исследований обеспечивает соответствие лабораторий принципам надлежащей лабораторной практики (Принципам). Кроме этого, в настоящее время обсуждается проект закона «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с применением принципов надлежащей лабораторной практики». Принятие этого закона может потребовать изменений в соответствующих статьях закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ, и соответственно отмену приказа Минздравсоцразвития от 23.08.2010 №708н «Об

утверждении Правил лабораторной практики».

В соответствии с постановлением правительства от 17.12.2013 №1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики...» Федеральная служба по аккредитации объявлена органом РФ по мониторингу испытательных лабораторий на предмет их соответствия Принципам. Согласно Правилам, утвержденным этим постановлением, испытательная лаборатория в добровольном порядке подает заявление в орган мониторинга сначала на предварительную инспекцию с целью проведения оценки соответствия Принципам, а затем полную инспекцию с целью получения признания. Оплата за предварительную инспекцию определена в 200 тысяч рублей (пункт 107 Правил), полную — 300 тысяч рублей (пункт 108 Правил). Срок устранения выявленных в ходе проведения предварительной инспекции несоответствий испытательной лаборатории Принципам не может превышать 3-х месяцев (пункт 28 Правил). К сожалению, данными Правилами не учитываются размеры испытательных лабораторий, маленькие лаборатории (10-15 сотрудников, 4-5 комнат, 1-2 метода тестирования) должны будут платить столько же, сколько большие лаборатории, хотя инспекционные расходы на маленькие лаборатории будут существенно меньше. Кроме этого, обязательность предварительной инспекции и 3-х месячный срок устранения выявленных в ходе ее проведения несоответствий Принципам вызывают некоторые сомнения в их правильности. По-видимому, было бы разумнее оставить право выбора за лаборато-

рией подавать заявление сначала на предварительную инспекцию или же сразу на полную. Если лаборатория устранил несоответствия за 3 месяца и 7 дней, согласно Правилам она должна будет снова подавать заявление на предварительную инспекцию или же возможны варианты?

Внедрение Принципов в самих испытательных лабораториях имеет как экономические, так и политические аспекты. Одним из стимулов для внедрения Принципов в лабораториях может послужить внесение изменений в правила регистрации продуктов, исследованных в соответствии с Принципами.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ АНОМАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ АНТИБИОТИКОВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА

Шаройкина М.В., Ковалева Е.Л., Неугодова Н.П.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России*

Цефалоспориновые антибиотики — это класс антибактериальных препаратов, получаемых полусинтетическим путем и наиболее широко применяемых в медицине.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрировано около 100 лекарственных препаратов (ЛП) цефалоспоринов для парентерального применения. Многие из этой группы лекарственных средств отнесены Распоряжением Правительства РФ к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным препаратам (это такие препараты, как цефазолин, цефтриаксон, цефоперазон и др).

Фармацевтические субстанции цефалоспоринов получают с использованием микробиологического синтеза, что повышает возможность появления неконтролируемых токсических примесей, оптимальным методом выявления которых, является испытание на аномальную токсичность.

Основными параметрами, позволяющими установить наличие токсического эффекта антибиотиков являются: адекватная величина тест-дозы, вводимая животному, стандартные — путь и скорость введения препарата.

Испытание на аномальную токсичность впервые в СССР было включено в 1961 году Государственной фармакопеей СССР IX издания именно для антибиотиков. В документе были четко регламентированы основные требования для проведения испытания. На протяжении последующих 50 лет в России испытания на токсичность антибиотиков для парентерального применения проводили при внутривенном введении мышам массой 20 г тест-дозы препарата в объеме 0,5 мл/мышь со скоростью 0,1 мл в секунду.

В настоящее время испытание на аномальную токсичность предусмотрено в ведущих зарубежных фармакопеях: Фармакопеи США (ФСША) и Европейской (ЕФ). Если в ГФ XII и ФСША скорость введения препарата составляет 0,1 мл/с, то в ЕФ предусмотрено более медленное введение: 0,1 мл

за 3 или 6 с, что не позволяет получить однозначные результаты. Препарат, введенный внутривенно в одной и той же дозе, но с различной скоростью, может вызвать токсические эффекты различной интенсивности и, соответственно, привести к неоднозначным результатам испытаний.

В «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года» определена необходимость гармонизации ГФ с ЕФ. Различие в методических подходах ГФ XII и ЕФ к проведению испытанию усложняет сравнительную оценку ЛС по показателю «Аномальная токсичность».

Анализ базы нормативной документации, на зарегистрированные в России препараты цефазолина, цефтриаксона и цефоперазона в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения», показал различные требования при оценке аномальной токсичности для препаратов разных производителей. Например, для 15 зарегистрированных препаратов цефазолина при испытании на токсичность диапазон тест-доз меняется от 25 мг до 50 мг на мышь, скорость введения также различается от 0,1 мл/с до 0,1 мл/6 с.

Данные доклинических исследований острой токсичности ЛП, на основании которых должны устанавливаться тест-дозы для показателя «Аномальная токсичность», представленные различными производителями, свидетельствуют, что значения LD_{50} могут значительно отличаться друг от друга и от литературных данных.

Все сказанное обуславливает необходимость гармонизации и унификации требований, предъявляемых к оценке аномальной токсичности, на все препараты антибиотиков цефалоспоринового ряда для парентерального введения. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее проведение исследований для установления предельно переносимых доз антибиотиков при более медленном введении.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ОТСТАВЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИЗУЧЕНИИ ЦИСПЛАТИНА

Сивак К.В., Гайкова О.Н., Саватеева-Любимова Т.Н.

ФГБУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург

При доклиническом изучении цисплатина и его воспроизведенных аналогов (дженериков) нефротоксичность является критическим и лимитирующим побочным эффектом. При этом препарат имеет индекс безопасности менее 1. **Целью** настоящего исследования явилась разработка методических подходов к оценке отставленных последствий курсового введения цисплатина и его дженерика с установлением морфологического диагноза поражения почек.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 60 аутбредных крысах-самцах, полученных из питомника «Столбовая». Цисплатин (субстанция Sigma-Aldrich) и его аналог Цисплатин-ТЕВА вводили 4-хкратно внутривенно на стерильном и апиrogenном физиологическом растворе натрия хлорида лабораторным животным по схеме: 0,2 и 2,0 мг/кг в 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки. Наблюдали клиническую картину, на 14-е, 30-е и 90-е сутки (после первого введения) регистрировали гематологические, биохимические показатели и проводили анализ мочи. Патоморфологическое исследование проводили через 1 и 3 месяца после начала введения (окраска препаратов гематоксилин-эозином и пикро-сириусом красным). Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 8.0.

Результаты. Гибель крыс наблюдалась в группах, получавших 2,0 мг/кг в течение первого месяца, которая составила для субстанции цисплатина 30%, для дженерика — 20%. В течение первого месяца (14-е и 30-е сутки) у животных, получавших 2,0 мг/кг, были выявлена лимфопения, сменявшаяся лейкоцитозом; повышение активности трансаминаз (в 2 раза) и щелочной фосфатазы (в 5 раз); умеренное повышение уровня креатинина и мочевины (в 1,2 и 1,6 раза). Через 1 месяц было установлено поражение органов-мишеней в виде дистрофических, воспалительных и некробиотических изменений. Через 3 месяца после введения цисплатина и цисплатина-ТЕВА были выявлены однотипные изменения, ранее в литературе

не описанные. А именно: изостенурия, появление в моче патологических элементов, повышение активности ферментов канальцев, уровня коллагена; в крови — сохранение повышенной активности щелочной фосфатазы (более 1000 Ед/л, $p=0,003$), уровня общего холестерина (более 4 ммоль/л, $p=0,040$) и триглицеридов (более 2 ммоль/л), мочевины (9-14 ммоль/л) и креатинина (124-340 мкмоль/л, $p=0,016$). Для верификации диагноза было проведено исследование уровня маркера продуктов глубокого окисления белков (АОРР, $D_{2,0\text{мг/кг}}=109$ мкмоль/л против $D_{0\text{мг/кг}}=14$ мкмоль/л, $p=0,022$) и исследование мочи с тест-полосками Aution Sticks 10PA, позволяющими рассчитывать индекс белок-креатинин мочи (Р/С). Протеинурия составила 200-500 мг/г креатинина ($p=0,030$). Морфологическое исследование показало формирование тубулоинтерстициального нефрофиброза с поражением преимущественно медуллярной зоны почки. При этом установлено, что рост коллагеновых волокон был максимально выражен около почечных сосудов и распространялся в интерстиций. Кроме этого, наблюдалось появление новообразованных лимфатических сосудов в перитубулярном пространстве. Пожалуй, самым интересным фактом отставленного поражения почек служит обнаруженная кистозная трансформация и интерстициальный фиброз с локализацией в коре, а также S-зоне и медулле почек.

Заключение. Анализируя полученные данные, мы предлагаем следующий набор тестов и методов при доклиническом изучении безопасности цисплатина: 1) увеличить сроки наблюдения до 3 месяцев; 2) оценивать, наряду с общепринятыми, показатели анализа мочи в динамике; 3) использовать суправитальную окраску мочевых осадков для визуализации и расчет протеин-креатининового индекса мочи; 4) помимо гематоксилин-эозина использовать и окраску пикро-сириусом красным для возможности идентификации типов коллагеновых волокон в срезах почек.

ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ

Чепур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А., Тюнин М.А., Иванов И.М., Анохин А.Г., Никифоров А.С.

Научно-исследовательский испытательный институт (военной медицины)
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

В последние годы в результате интенсивного развития технологий ингаляционных лекарственных форм, в значительной степени, расширился спектр

их применения в клинической практике. Помимо дозированных аэрозольных ингаляторов широкое распространение получили новые лекарственные

средства в форме раствора для небулайзера и порошка для ингаляций. Использование данных видов лекарственных форм рассматривается как альтернативный вариант пероральному пути для системной доставки фармакологически активных веществ.

Особое значение при проведении доклинических исследований безопасности ингаляционных лекарственных средств отводится выбору вида лабораторных животных, методики введения и дозирования. Ингаляционное введение лекарственных средств в форме раствора или порошка у животных может быть выполнено пассивно посредством самостоятельного дыхания или путем прямого введения в легкие через трахею. Пассивное ингаляционное введение осуществляется либо путем общего ингаляционного воздействия, либо путем воздействия на область головы/носа. Основным преимуществом данной методики является возможность одновременного введения лекарственных средств в высоких дозах достаточно большому количеству животных. К недостаткам относят: большие потери вещества и плохой контроль дозирования по причине осаждения значительной доли аэрозоля в верхних дыхательных путях. При пассивном ингалировании доля аэрозоля, доставляемая в дыхательные пути животных составляет около 0,1 %, а в легкие — не более 0,01 %. Кроме того, для определения доставляемой дозы необходимо контролировать концентрацию аэрозоля, размер частиц, а также параметры внешнего дыхания, особенно если исследуемое вещество, оказывает на него угнетающее действие.

Проблему контроля дозирования, во многом, решает методика интратрахеального введения. При данном способе отсутствует необходимость контроля размера частиц аэрозоля и показателей внешнего дыхания. Данная методика проста и может быть

использована как у мелких, так и у крупных животных. На сегодняшний день доступны специальные устройства для интратрахеального введения жидких и твердых аэрозолей, причем жидкие формы можно либо распылять, либо инстиллировать. Возможность введения порошков позволяет исследовать нерастворимые в воде лекарственные средства. Несмотря на очевидные преимущества, методика имеет ряд ограничений. Во-первых, необходимо проведение общей анестезии. Во-вторых, эффективность доставки не сопоставима с реальным применением, при котором, как правило, не более 25 % вдыхаемого аэрозоля достигает легких. В-третьих, присутствуют существенные ограничения в количестве вводимого раствора и порошка, а также объема воздуха для распыления аэрозоля в трахеи и массы распыляемого порошка при однократном введении. Например, для крыс рекомендованный объем для интратрахеального введения растворов составляет 100 мкл. Также интратрахеальное введение не рекомендуется выполнять многократно из-за высокой вероятности развития инфекционных осложнений, что значительно ограничивает использование методики при исследовании подострой и хронической токсичности.

Таким образом, при планировании доклинических исследований ингаляционных лекарственных средств следует учитывать множество факторов, от которых зависит не только стоимость исследований, но и объективность получаемых данных. Очевидно, что для обеспечения однозначности трактовки результатов и построения адекватного прогноза безопасности у человека, требуется разработка отдельных общих методических рекомендаций по проведению доклинических исследований эффективности и безопасности ингаляционных лекарственных средств.

К ВОПРОСУ О ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ

Чепур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А., Иванов И.М., Тюнин М.А.,
Никифоров А.С., Венгерович Н.Г.

*Научно-исследовательский испытательный институт (военной медицины)
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург*

Использование препаратов на фоне хронических заболеваний дыхательной системы может сопровождаться развитием осложнений и выраженным ухудшением состояния здоровья пациентов. Доказанная причинно-следственная связь протекания заболевания с приемом препарата или нескольких фармакологических средств позволяет констатировать о развитии ятрогений. В связи с этим исследования, направленные на оценку «польза-риск» у различных категорий пациентов с заболеваниями дыхательной системы, приобретают особую актуальность.

Хронические обструктивные заболевания дыхательных путей характеризуются большой распространенностью в мире. К числу наиболее опасных состояний, при которых сохраняется риск развития побочных эффектов от приема фармакологических средств, можно отнести компенсированную дыхательную недостаточность.

При проведении доклинических исследований безопасности новых лекарственных средств представляется обоснованным применение экспериментальных моделей дыхательной недостаточности

для прогноза безопасности изучаемых препаратов у лиц с хронической парциальной недостаточностью здоровья. Для моделирования синдрома дыхательной недостаточности наиболее целесообразным представляется использовать химические модели, к преимуществам которых можно отнести простоту воспроизведения, амплитуду биологического отклика, предсказуемый показатель выживаемости, возможность варьирования тяжести дыхательных нарушений в зависимости от дозы токсиканта. Основным недостатком таких моделей можно считать низкую избирательность поражения, и как следствие наличие общетоксического действия.

Модель дыхательной недостаточности на фоне поражения паракватом в сублетальных и летальных дозах представляется оптимальной для воспроизведения состояний, характеризующихся поражением легких с прогрессирующим развитием нарушений дыхания в течение 7–10 дней. Для данной модели разработаны критерии оценки степени тяжести дыхательной недостаточности на фоне использования тестов скрининга физической работоспособности («бег на тредбане до отказа», «плавание с грузом»). В основе моделирования дыхательной недостаточности была использована классификация синдрома по тяжести состояния.

Декомпенсацию состояния определяли по изменению газового состава крови.

После внутрибрюшинного введения крысам параквата в дозе 20 мг/кг отмечали тахипноэ (180–220 в мин), потерю массы тела 10–20 %, цианоз слизистой и кожи, уменьшение времени бега на тредбане в 2–3 раза по сравнению с фоном, изменение параметров кардиореспираторной системы более чем на 20 % и замедленное (более 30 мин) восстановление после физической нагрузки, гибель крыс (до 10 % животных в течение 5 сут). Компенсированная форма дыхательной недостаточности формировалась не менее чем у 40 % животных.

В исследованиях прослежено изменение острой токсичности новокаинамида, амиодарона, бетаксолола, пропранолола, прозерина, коргликона, адреналина гидрохлорида, мезатона при однократном и курсовом введении интактным животным и животным с компенсированной формой дыхательной недостаточности. Наиболее выраженными побочными эффектами при подостром введении (в течение 5 дней) среди исследованных препаратов обладали прозерин и новокаинамид. Эти препараты при применении в максимальных терапевтических дозах на фоне компенсированной дыхательной недостаточности способствовали переходу в декомпенсированную стадию.

ПРИМЕСИ ПОСТОРОННИХ ЖИРНЫХ МАСЕЛ КАК ФАКТОР РИСКА МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАСЕЛ ЖИРНЫХ

О.И.Терешкина, Н.В.Молчан, Е.А.Петрыкина, И.П.Рудакова, И.А.Самылина

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России НИИ Фармации

Определение посторонних жирных масел (ПЖМ) в маслах жирных дополняет собой перечень основных требований, предъявляемых к жирным маслам. Показатель «Посторонние жирные масла» является одним из критериев, определяющих не только качество, но и безопасность масел жирных, широко применяемых в качестве лекарственных средств и вспомогательных веществ, в том числе в качестве растворителей в парентеральных лекарственных формах. Согласно проведенным информационно-аналитическим исследованиям в зарубежные фармакопеи включены разные подходы к определению и нормированию данного вида примесей. Методом тонкослойной хроматографии подтверждают отсутствие ПЖМ, содержащих эруковую кислоту. Методом газовой хроматографии определяют качественный и количественный профиль состава ПЖМ путем предварительного метилирования жирных кислот, образующихся после гидролиза жирных масел. В монографиях на определенный вид жирного масла предусмотрено подтверждение отсутствия некоторых ПЖМ (качественные реакции) и определение нормируемого профиля состава ПЖМ.

Эруковая кислота (ЭК) — одно из токсикологически значимых биологически активных веществ, входящих в состав масел жирных. В составе некоторых растительных масел (рапсовое, горчичное, сурепное), получаемых из семян растений семейства Крестоцветных (Brassicaceae), ЭК (в виде триглицеридов) составляет около 50% (по массе). В относительно небольших количествах ЭК содержится в миндальном и арахисовом масле. ЭК имеет тенденцию накапливаться в различных тканях, что замедляет рост и наступление репродуктивной зрелости организма. Отмечена способность ЭК вызывать нарушение сердечно-сосудистой системы, инфильтрацию скелетной мускулатуры и миокарда, цирроз печени. Рапсовое масло наряду с глицеридами ЭК может содержать и тиогликозиды, продукты деструкции которых — изоцианаты также обладают репротоксическими свойствами, могут вызывать функциональные и морфологические изменения щитовидной железы, энтероколиты. С целью повышения безопасности применения масел в пищевой и фармацевтической промышленности применяют масла очищенные с нормированным содержанием токсикологически

значимых биологически активных веществ. В рапсовом и горчичном масле для пищевого применения в соответствии с требованиями ФАО ВОЗ содержание ЭК не должно превышать 5%, тиогликозидов — 3%. Содержание ЭК в арахисовом масле в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи (ЕФ) не должно превышать 0,5%; Фармакопеи США (ФСША) и Японии данный показатель для рапсового масла не нормируют. В статью «Рапсовое масло с низким содержанием эруковой кислоты» ФСША включены нормы содержания ЭК: не более 2%. В соответствии с требованиями ЕФ в миндальном масле должны отсутствовать примеси абрикосового, персикового, кунжутного и хлопкового масел, а также приводится описание количественного профиля состава

жирных кислот; содержание ЭК не должно превышать 0,1 %. По ФСША в миндальном масле должны отсутствовать косточковые масла, кунжутное и хлопковое масло, содержание ЭК не нормируется.

На основании проведенных исследований впервые разработан гармонизированный проект ОФС «Определение посторонних жирных масел в маслах жирных», предусматривающий определение ПЖМ методами тонкослойной и газовой хроматографии, что позволит повысить уровень качества и безопасности медицинского применения масел жирных. При разработке проектов фармакопейных статей на отдельные виды масел жирных также должно быть предусмотрено определение и нормирование индивидуального профиля состава примесных ПЖМ.

К ВОПРОСУ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АЛЛЕРГЕНОВ ИЗ ПЫЛЬЦЫ РАСТЕНИЙ

Смирнов В. В., Боков Д. О.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Таблица 1.

Методика определения Bet v 1 с помощью ВЭЖХ/МС/МС

Параметр	Условия проведения анализа
Условия хроматографического разделения	
Колонка	Фирма-производитель — Agilent Technologies (США); фаза — XDB-C18; размер — 4.6 × 150 мм; диаметр частиц — 5,0 мкм
Система водоподготовки	Millipore Milli-Q Advantage A10 (France)
Температура колонки	+30 °С
Скорость потока	0,3 мл/мин
Объем вводимой пробы	10 мкл
Масс-спектрометрические условия детектирования	
Параметры источника ионизации:	
Тип ионизации	Сдвоенная система ионизации (DUI): электроспрей (ESI) и химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI)
Режим Q1	Product ion mode в положительной полярности. Q1 в SIM режиме при m/z = 876,1
Энергия ионизации в калюзионной ячейке	— 35 В
Режим Q3	SCAN с диапазоном m/z от 123,2 — 876,1

Одной из основных мер по обеспечению качества выпускаемых медицинских иммунобиологических препаратов аллергенов (МИБПА) является их стандартизация. Определение показателей — подлинности, рекомендованного ГИСК им. Л.А. Тарасевича, и содержания индивидуального (мажорного) аллергена, согласно Европейской Фармакопее, — как важнейших методов оценки качества МИБПА (производимых из пыльцы растений — *Betula pendula* Roth., *Phleum pratense* L. и др.; животного происхождения — клещей домашней пыли и др.), проводится целым рядом методов (ИФА, РАСТ, иммуноблоттинг, электрофорез и др.). Нами предложен новый аналитический ВЭЖХ/МС/МС метод количественного определения мажорного белка Bet v 1, содержащегося в МИБПА на основе пыльцы березы повислой. Более точное определение указанных выше показателей на основе пыльцы березы данным физико-химическим методом позволяет снизить потенциальные риски при диагностике и проведении аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), обеспечивая стандартность и безопасность его применения.

Материалы и методы. Оборудование: хроматографическое разделение проводили на хроматографической системе Shimadzu UltraFastLC с tandem-масс спектрометром Shimadzu LCMS-8040 под управлением программного комплекса LabSolutio; для пробоподготовки использовали шейкер типа «Вортекс» ЕLMI (Латвия), центрифугу Eppendorf 5415D (Германия), концентратор Eppendorf Concentrator plus (Германия); взятие навесок осуществляли с помощью весов аналитических Precisa Gravimetrics AG (Швейцария). Также использова-

лись: рН-метр Mettler Toledo FE20 (Швейцария), дозаторы переменного объема Eppendorf 10 — 100 мкл и 100 — 1000 мкл (Германия), система водоподготовки Millipore Milli-Q Advantage A10 (Франция).

Растворы и реактивы: лиофильно высушенный экстракт пыльцы березы, 0,1% раствор муравьиной кислоты (ч.д.а.) в воде деионизированной/ацетонитрил (55:45). Все использованные реактивы удовлетворяют требованиям Европейской Фармакопеи. Основные параметры разработанной методики приведены в таблице 1.

Выводы. Разработана методика определения Bet v 1 в МИБПА на основе пыльцы березы повислой с использованием метода ВЭЖХ/МС/МС. Методика показала высокую точность, чувствительность и воспроизводимость. Использование данной методики в экспертизе МИБПА позволит повысить безопасность данной группы лекарственных препаратов.

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ КОМПЛЕКСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Козин С.В., Павлова Л.А., Гусейнов М.Д., Дубовик Н.С., Грецкий С.В.
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России

Информация, об острой токсичности лекарственного препарата, способна дать материал об особенностях его биологического действия. Это особенно интересно для комплексных препаратов растительного происхождения, когда токсический эффект есть результат взаимодействия множества соединений с разнообразными, порой противоположными или неизвестными биологическими активностями. Подчас эффект комплексного препарата далек от эффекта индивидуальных веществ, признанных ответственными за его фармакологическое действие. Рассмотрим лишь три факта, выявленных в нашей лаборатории.

Была исследована острая токсичность при пероральном введении крысам сухих экстрактов падуба парагвайского (*Ilexparaguariensis*), известного как «чай» мате: промышленного образца «Andresito soluble» (РЭМ) и полученного нами по оригинальной технологии (СЭМ). Поскольку основным действующим веществом мате признан кофеин, параллельно определяли LD₅₀ чистого кофеина (4). В результате LD₅₀ РЭМ составила 7,36 г/кг, LD₅₀ кофеина — 216 мг/кг. LD₅₀ «СЭМ» выявить не удалось, поскольку даже максимально возможная доза — 10 г/кг не была летальной. LD₅₀ РЭМ в пересчете на кофеин составила 239,2 мг/кг (что достоверно не отличается от показателя чистого кофеина), а доза СЭМ 230 мг/кг (по кофеину) даже не вызывала единичных смертей. По-видимому, вещества, содержащиеся в падубе парагвайском помимо кофеина, влияют на формирование его токсического эффекта, и их содержание в экстракте зависит от технологии его получения.

При изучении острой токсичности сухого экстракта родиолы розовой (*Rhodiolarosea*) его LD₅₀ для мышей при пероральном введении составила 6,65 г/кг. Основным действующим веществом препаратов родиолы считают салидрозид и LD₅₀ испытанного экстракта соответствует 176 мг/кг в пересчете на салидрозид. Но, как известно из данных литературы,

салидрозид даже при подкожном введении в дозе 1000 мг/кг не вызывал токсических проявлений. Таким образом, очевидно, что в формировании токсического (а вероятно и фармакологического) эффекта препаратов родиолы огромную роль играют и другие БАВ. Этот вывод подтверждается многочисленными исследованиями (2).

В эксперименте на мышах нами была определена LD₅₀ липофильной фракции валерианы лекарственной (ЛФВЛ) при пероральном введении. Она составила 1,52 г/кг. По литературным данным, с учетом правил дозопереноса, LD₅₀ экстракта валерианы лекарственной для мышей составляет около 6,0–6,5 г/кг (1, 3), что соответствует 1,50–1,63 г/кг в пересчете на ЛФПН, это совпадает с нашим результатом. Таким образом, можно предположить, что основной вклад в формирование токсического эффекта экстракта валерианы вносит ЛФВЛ. Это полностью согласуется с нашими данными, что именно ЛФВЛ отвечает за формирование фармакологической активности препаратов валерианы (1).

Список литературы:

1. Гусейнов М.Д., Свистунов А.А., Козин С.В. и др. Изучение острой токсичности липофильной фракции валерианы лекарственной // IV съезд токсикологов России. Сборник трудов. — М. — 2013 — С. 163–165.
2. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов — женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. — М.: ПРОФИЛЬ. — 2007. — 392 с.
3. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.
4. C.I. Heck, E.G. De Mejia, Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): A comprehensive Review on Chemistry, Health Implications, and Technological Considerations/ Journal of Food Science, 2007, p. R138–R151.

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ИММУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА СПЛЕНАКТИВ В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ IN VIVO И IN VITRO

Заико М.В., Козин С.В., Павлова Л.А.

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России НИИ фармации*

Важной задачей современного здравоохранения является разработка безопасных и эффективных иммуностропных лекарственных средств. В качестве одного из них предлагается новый органопрепарат Спленактив. Он представляет собой смесь биологически активных пептидов с молекулярной массой до 50 кДа, выделенных из селезенки крупного рогатого скота.

В проведенных нами ранее исследованиях было выявлено, что в препарате содержатся вещества белковой природы, а именно цитокины — полипептидные медиаторы, участвующие в формировании и регуляции иммунных реакций организма.

Продолжением исследования Спленактива стало изучение его фармакологической активности. Так, была обнаружена его способность индуцировать синтез цитокинов клетками крови в модельной системе *in vitro*. Количественное содержание цитокинов определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы ООО «Цитокин» (СПб). Инкубирование клеток донорской крови человека в присутствии Спленактива достоверно повышало выработку ими цитокинов: интерлейкинов (IL1 β , IL4, IL10, IL1-RA), фактора некроза опухоли (TNF α), интерферона (IFN γ) по сравнению с контролем — спонтанными показателями культур клеток донорской крови. В максимально эффективной концентрации Спленактив повышал выработку по сравнению с контролем: IL1 β на 241%, IL10 на 17%, IL1-RA на 58%, TNF α на 148%, IFN γ на 18%.

С целью выявления способности повышать неспецифическую резистентность организма к бактериальной инфекции было изучено влияние препарата на выживаемость мышей при введении им однодневной живой культуры *Staphylococcus aureus*. Препарат был испытан в дозе 32,7 мг/кг (доза пересчитана исходя из рекомендуемой для человека по правилу дозопереноса). Гибель мышей фиксировали в течение 30 суток. В контрольной группе выживаемость мышей составила 34,3%, введение им Спленактива повышало этот показатель до 74,3%.

При изучении безопасности Спленактива по показателю острой токсичности для мышей при однократном внутримышечном введении были испытаны дозы от 1147 мг/кг до 5733 мг/кг в виде раствора с максимальным объемом 1 мл. Во всем диапазоне испытанных доз препарата не наблюдалось проявления его токсического действия. Поэтому DL₅₀ Спленактива для мышей при внутримышечном введении заведомо больше 5733 мг/кг. При пересчете по правилу дозопереноса, доза для человека массой 70 кг составляет 33 г.

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что Спленактив проявлял иммуностимулирующую активность на организм подопытных мышей. Одним из вероятных механизмов этого эффекта, по-видимому, является активация им цитокиногенеза. Исследования острой токсичности свидетельствуют о его чрезвычайно низкой токсичности.

«СМИЛ» — НОВЫЙ БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Чехани Н.Р., Павлова Л.А., Козин С.В.

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России НИИ фармации*

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является профилактика и лечение заболеваний гепатобилиарной системы. С целью предотвращения повреждения клеток печени современная медицина широко использует различные гепатопротекторные средства, в том числе растительного происхождения. Такие препараты играют одну из ведущих ролей в подобного рода лечебно-профилактических мероприятиях. Тем не менее,

поиск и разработка новых гепатопротекторов на основе растительного сырья остается актуальной задачей, поскольку они, проявляя достаточно высокую эффективность, обладают низкой токсичностью и безопасны даже при длительном систематическом применении.

В наших исследованиях были изучены гепатопротекторные свойства комплексного водного извлечения из растительного сбора, состоящего из листьев

малины обыкновенной (*Rubus idaeus L.*), листьев смородины черной (*Ribes nigrum L.*), травы таволги вязолистной (*Filipendula ulmaria L.*), травы кипрея узколистного (*Chamerion Angustifolium L.*), в соотношении 1:1:1:1 (лабораторное название — «СМИЛ»).

Гепатопротекторное действие «СМИЛ» исследовано на модели токсического CCl_4 -индуцированного гепатита у крыс. Животные 1-й опытной группы получали комплексное водное извлечение в условиях свободного запаивания, 2-я опытная группа получала карсил, в качестве препарата сравнения, 3-я — контрольная получала воду. CCl_4 вводили внутрибрюшинно однократно в дозе 0,2 мл/кг (в пересчете на CCl_4) в виде 25% раствора в оливковом масле. Функциональную сохранность печеночной ткани оценивали по влиянию на продолжительность тиопенталового наркоза, активность печеночных ферментов и некоторые гепатозависимые биохимические показатели сыворотки крови.

По результатам исследования установлено, что достоверных различий между значениями измеряемых показателей у крыс обеих опытных групп (заявляемый сбор и карсил) зарегистрировано не было.

С целью выявления возможного механизма обнаруженного гепатопротекторного действия нами было проведено изучение влияния СМИЛ на CCl_4 -индуцированные свободнорадикальные процессы в печени экспериментальных животных. Введение СМИЛ и CCl_4 проводилось в соответствии с описан-

ной выше методикой. Антиоксидантное действие СМИЛ оценивали по антиоксидантной активности (АОА) печени крыс и содержанию в ней малонового диальдегида (МДА).

В результате токсического действия CCl_4 у животных контрольной группы наблюдалось снижение АОА печени почти на 40% по сравнению с интактными животными. В то время как существенных различий по этому показателю между животными опытной и интактной групп не выявлено.

CCl_4 -индуцированное поражение гепатоцитов приводило к повышению содержания МДА в печени контрольных животных на 20% по сравнению с интактными в то время, как применение «СМИЛ» предупреждало развитие оксидативного стресса — уровень МДА в печени животных опытной группы был на 12% ниже, чем у контрольных животных и достоверно не отличался от уровня МДА интакта.

Можно предположить, что гепатопротекторное действие сбора обусловлено наличием в составе растительного сырья фенольных и полифенольных соединений, обладающих антиоксидантной активностью.

Таким образом, в ходе проведенного экспериментального исследования было обнаружено, что «СМИЛ» проявляет гепатопротекторный эффект на модели токсического CCl_4 -индуцированного гепатита, ингибируя перекисное окисление липидов ткани печени, и тормозит развитие оксидативного стресса, вызванного интоксикацией CCl_4 .

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА VCD-023 В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ ЭПРЕКС®

Бушманова А.В., Ядренцева Е.Н., Смолярчук Е.А., Лиджиева А.А., Демчинская А.В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России НИИ фармации

В НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова было проведено сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики (I фаза) препарата эпоэтин альфа, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. В рамках настоящего клинического исследования эпоэтин альфа вводился однократно, внутривенно или подкожно (в зависимости от того, в какую группу был распределен доброволец), в дозе 100 МЕ/кг массы тела добровольца.

В исследование было включено 36 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно, с ИМТ от 18 до 25 кг/м², нормальными показателями гемоглобина (130-155 г/л) и уровнем ретикулоцитов (не более 3,0%). Участники исследования рандомизировались в 2 группы по 18 человек — группы внутривенного (А и В) и подкожного (С и D) введения.

При анализе безопасности было установлено, что как исследуемый препарат VCD-023, так и препарат сравнения Эпрекс® при внутривенном и подкожном введении хорошо переносились добровольцами. За время исследования не выявлено ни одного клинического нежелательного явления (НЯ). Были зарегистрированы ожидаемые для эритропоэтина альфа отклонения лабораторных показателей (гиперкалиемия и тромбоцитоз), что было интерпретировано как лабораторные НЯ.

В группе внутривенного введения у 6 добровольцев был зарегистрирован тромбоцитоз 1 степени (у 4 добровольцев на фоне введения VCD-023 и у 2 добровольцев на фоне введения Эпрекса®) и у одного добровольца — случай гиперкалиемии 3 степени (на фоне введения VCD-023). В группе подкожного введения у 4 добровольцев был зарегистрирован тромбоцитоз (у 2 добровольцев на фоне введения обоих

препаратов, и еще у 2 добровольцев только на фоне введения Эпрекса®). Связь с терапией во всех случаях расценивалась как возможная. Достоверной разницы между частотой НЯ в группах исследуемого препарата и препарата сравнения выявлено не было.

По оценке влияния препаратов на рост числа ретикулоцитов был проведен сравнительный анализ фармакодинамического действия препаратов, а

также был проведен сравнительный анализ фармакокинетической эквивалентности препаратов. На основании полученных результатов было доказано, что препараты BCD-023 (ЗАО «БИОКАД», Россия) и Эпрекс® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) являются эквивалентными по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, а также по переносимости и безопасности.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИННОВАЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЛЕВОСАЛЬБУТАМОЛ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Лиджиева А.А., Смолярчук Е.А., Ядренцева Е.Н., Бушманова А. В. Демчинская А. В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России НИИ фармации

В НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова было проведено клиническое исследование по изучению инновационного препарата левосальбутамол, которое содержит только R-изомер салбутамол. В исследовании участвовали 30 здоровых добровольцев — мужчины и женщины, средний возраст которых составил $27,7 \pm 0,97$. Все добровольцы были разделены на три группы, которые принимали исследуемый препарат в дозе 0,63 мг и 1,25 мг однократно, а также в дозе 1,25 мг четырехкратно. По результатам исследования у всех трех групп была доказана безопасность препарата, которая оценивалась по жалобам, объективному

осмотру и лабораторно-инструментальному обследованию. На протяжении всего исследования были зарегистрированы ожидаемые нежелательные явления: гипергликемия — 36,6%, гипокалиемия — 10%, синусовая тахикардия — 6,6%, тремор пальцев рук — 3,3%, которые имели в своем большинстве возможную связь с препаратом, легкую степень по ВОЗ и I-II ст по СТСАЕ. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было. На основании полученных данных можно сделать выводы о высокой безопасности препарата, его хорошей переносимости здоровыми добровольцами, что дает возможность его дальнейшего использования на пациентах.

ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ БИОПРЕПАРАТОВ И ИХ АНАЛОГОВ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА

Митрофанова Елизавета Сергеевна

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России НИИ фармации

Цель исследований: изучение опыта контроля безопасности терапевтических биопрепаратов в странах ЕС и США, а также анализ результатов исследований безопасности препаратов Интерферона бета-1 альфа в России.

Материалы и методы: Основными источниками являлись руководства по регистрации подобных биопрепаратов, создание FDA в США и ЕМА в ЕС. Помимо руководств зарубежных стран, также рассматривался ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств», к которому внесены поправки, касаемо препаратов, обладающих биоактивностью.

Обсуждение: Биопрепараты являются лекарственными средствами близкими по строению к природным веществам. В отличие от химически синтезированных молекул, эти препараты являются полипептидами, (глико-) протеинами, и/или

нуклеиновыми кислотами, и по молекулярному составу они являются более сложными и крупными, чем традиционные химические препараты. Эти препараты в отличие от синтетических лекарственных средств обладают иммуногенностью, что подтверждается определением биомаркеров в крови после введения препарата.

Подобными биопрепаратами называют биотерапевтические препараты, являющиеся копиями оригинального препарата. В каждом руководстве используется свой термин для обозначения подобных биопрепаратов: **biosimilars** (ЕМА, страны ЕС), биоподобные препараты или подобные биопрепараты; **follow-on biologics** (FDA, США), биопрепараты, регистрируемые после оригинального препарата; **subsequent entered biologics** (Канада), биопрепараты, регистрируемые после оригинального препарата;

similar biotherapeutic product (ВОЗ), подобные биотерапевтические препараты; **biological/biotechnology-derived products** (ЕМА, страны ЕС; FDA, США; ICH, директивы Международной конференции по гармонизации), биологически/биотехнологически — воспроизведенные препараты

Главным правилом в регистрации подобного биотерапевтического препарата является не доказательство его идентичности оригинальному препарату, а его «схожести» с оригинальным препаратом. В США дополнительно нужно доказать взаимозаменяемость препаратов, то есть, если пациент принимал оригинальный биопрепарат, то его замена на подобный биопрепарат не должна повлиять на терапевтическую эффективность, и главное — на безопасность больного. Особая роль выделяется и правилам обозначения подобных биопрепаратов. Чтобы в дальнейшем побочные эффекты подобного биотерапевтического препарата не были приписаны оригинальному биопрепарату.

Выводы. Во — первых, биопрепараты предназначены для длительного применения, и поэтому по-

бочные эффекты препарата могут возникнуть после окончания периода наблюдения клинических исследований. Во-вторых, эти препараты обладают иммуногенными свойствами, которые в дальнейшем могут стать причиной новых заболеваний. Поэтому период наблюдения за пациентами, получающими биотерапевтический препарат, должен быть дольше, чем при исследовании химических лекарственных средств. В странах ЕС и США особую роль отводят изучению безопасности биопрепаратов в пост-маркетинговых исследованиях.

Так, на примере препарата Интерферона бета в руководстве ЕМА прописано, что период исследования иммуногенности препаратов до регистрации должен быть минимум 12 месяцев, а после регистрации биотерапевтического препарата — не менее 6 месяцев. Показатели иммуногенности для препарата Интерферон бета должны заключаться в определении маркеров бета2-микроглобулина и белка МхА, Интерлейкина-10 и ФНО-лиганда. Концентрация ИНФ бета, как и его биомаркеры должны определяться с помощью метода ELISA.

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 A4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзачным 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, настойки 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