

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 13
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2018

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 13
№ 1

ASTRAKHAN – 2018

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2018 **Том 13** **№ 1**

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители главного редактора

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Л.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Д.А. КОНОВАЛОВ – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Д.Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор, главный редактор «International Journal of Internal Medicine», профессор Медицинской школы Университета Крагуеваца (Сербия)

Н.Д. ЮЦУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Редакционный совет

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

И.А. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Т. ОГАНЕСЯН – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Ф. СТЕПАНОВА – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2018

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем. Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2018 **Volume 13** **№ 1**

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Deputy Editors-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Members of Editorial Board

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANASJEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

D.A. KONOVALOV – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor, Editor-in-Chief «International Journal of Internal Medicine», Professor of Medical School of Kraguevatsa University (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Editorial Council

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

E.A. VOROPAIEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

A.A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.T. OGANESYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.F. STEPANOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2018

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Э.Б. Белан

Аллерген-специфическая иммунотерапия
как метод лечения аллергических заболеваний.....6

*Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, И.З. Китиашвили,
К.К. Закляков, О.А. Орленко, Н.Б. Бурцева, Т.Д. Хаймина*

Гепарин: современные вопросы терапии.....14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Р. Газизова, С.Р. Зайнуллина

Нейропротективная терапия у пациентов
с непролиферативной диабетической ретинопатией.....23

Х.М. Галимзянов, Т.А. Уклистая, О.С. Полунина,

И.В. Севостьянова, Л.В. Заклякова

Структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца
при сочетанной кардиореспираторной патологии.....28

М.А. Димидова, Е.А. Попова

ABC-XYZ анализ лекарственных препаратов железа,
представленных в аптечном ассортименте Ставропольского края.....36

Е.А. Полунина, Д.С. Тарасочкина

Оценка показателей функциональной пробы с локальным ионофорезом вазодилататора
у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.....44

М.О. Филиппова, А.Х. Ахминеева, Д.С. Тарасочкина,

И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина

Анализ показателей белкового и липидного оксидативного стресса
у больных фибрилляцией предсердий в сочетании и без стенокардии напряжения.....51

А.А. Цибизова, Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, И.А. Брынцева,

Е.С. Авдеева, В.И. Войнова

Разработка состава средства для наружного применения
на основе фитопелоидной композиции.....58

М.А. Чичкова, Д.В. Рубан

Эффективность и безопасность аортокоронарного шунтирования
на работающем сердце при стенозе ствола левой коронарной артерии
и постинфарктном кардиосклерозе.....66

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....74

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

E.B. Belan

Allergen-specific immunotherapy
as a method of treatment of allergic diseases.....6

L.V. Zaklyakova, E.G. Ovsyannikova, I.Z. Kitiashvili,

K.K. Zaklyakov, O.A. Orlenko, N.B. Burtseva, T.D. Khaymina

Heparin, actual issues of therapy.....14

ORIGINAL INVESTIGATIONS

I.R. Gazizova, S.R. Zaynullina

Neuroprotective therapy in patients
with non-proliferative diabetic retinopathy.....23

Kh.M. Galimzyanov, T.A. Uklistaya, O.S. Polunina,

I.V. Sevost'yanova, L.V. Zaklyakova

Structural and functional changes of the right and left heart
in combined cardiorespiratory pathology.....28

M.A. Dimidova, E.A. Popova

ABC-XYZ analysis of iron drug preparations presented
in pharmaceutical assortment of the Stavropol region.....36

E.A. Polunina, D.S. Tarasochkina

Assesment of the results of functional test with local iontophoresis of a vasodilator
in patients with chronic heart failure of ischemic genesis.....44

M.O. Philippova, A.Kh. Akhmineeva, D.S. Tarasochkina,

I.V. Sevostyanova, E.A. Polunina

Analysis of the indicators of protein and lipid oxidative stress in patients
with atrial fibrillation in combination with and without effort angina.....51

A.A. Tsibizova, L.R. Pakhnova, O.A. Bashkina,

I.A. Bryntseva, E.S. Avdeeva, V.I. Voynova

The development of a composition for external use
based on a phytopeloid composition.....58

M.A. Chichkova, D.V. Ruban

Efficiency and safety of coronary artery bypass grafting on the beating heart
with left main coronary artery stenosis and postinfarction atherosclerosis.....66

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....74

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Белан Элеонора Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: 8-961-080-10-10, e-mail: post@volgmed.ru.

Представлены современные сведения об аллерген-специфической иммунотерапии как методе лечения аллергических заболеваний. Охарактеризованы препараты, методы, механизмы, показания для назначения и клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии.

Ключевые слова: *этиология аллергенов, аллерген-специфическая иммунотерапия, механизмы реализации аллергенспецифической иммунотерапии, характеристика стандартных аллергенов, молекулярная диагностика аллергических реакций.*

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AS A METHOD OF TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Belan Eleonora B., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-961-080-10-10, e-mail: post@volgmed.ru.

The article presents current information about allergen-specific immunotherapy as a method of treatment of allergic diseases. Preparations, methods, mechanisms, indications for prescribing and clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy are characterized.

Key words: *etiology of allergens, allergen-specific immunotherapy, mechanisms for the realization of allergen-specific immunotherapy, characteristic of standard allergens, molecular diagnostics of allergic reactions.*

Несмотря на успехи, достигнутые в области фармакотерапии аллергических заболеваний, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) остается единственным методом, способным изменить характер аллерген-специфической иммунологической реактивности больного.

Первый опыт применения этиологически значимых аллергенов для лечения поллиноза принадлежит ученым J. Freeman и L. Noon (1911), а при астме – M. Kaufeld (1921). Принципиальная возможность метода профилактики впервые показана А.М. Безредка как состояние клинической толерантности, индуцированное у животных повторными инъекциями постепенно повышающихся сублетальных доз антигена. Его же идеей является и дробное введение гетерогенной сыворотки для снижения чувствительности организма человека. В России значительные успехи в развитии методов специфической терапии атопических заболеваний связаны с именем А.Д. Адо.

Ранее направление по АСИТ обозначалось как «специфическая гипо(де)сенсibilизация», «специфическая терапия аллергенами», «иммунотерапия аллергенами», «специфическая алерговакцинация», «иммунотерапия аллергии» [2, 12]. В настоящее время под термином АСИТ понимают повторное введение этиологически значимого аллергена в возрастающих дозах пациенту с IgE-зависимым заболеванием с целью профилактики аллергических симптомов и воспалительной реакции при естественном контакте с этим же аллергеном.

Возможность проведения АСИТ рассматривается для пациентов с доказанным наличием специфических IgE к клинически значимым аллергенам. Решение о проведении АСИТ зависит от возможности достижения контроля над симптомами в результате элиминационных и фармакотерапевтических интервенций, а также наличия нежелательных лекарственных явлений в результате проведения последней. Вероятными кандидатами для АСИТ являются пациенты, желающие отказаться от продолжительной фармакотерапии или снизить ее длительность (уровень доказательности А). Показаниями для АСИТ являются: аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит у лиц

с сенсибилизацией к аэроаллергенам, аллергические реакции на укусы жалящих насекомых [7].

Многочисленными исследованиями, имеющими высокий уровень доказательности, показана эффективность метода этиологически значимых аллергенов пыльцы растений, животных, грибов, компонентов домашней пыли, тараканов [16].

Выбор аллергена для проведения АСИТ определяется данными о его клинической значимости (положительные результаты кожного тестирования, данные провокационных проб) и сведениями о его перекрестной реактивности [12, 16, 27]. Наличие аллерген-специфических IgE при отсутствии положительных результатов кожного тестирования или провокационных тестов не является основанием для заключения о клинической значимости аллергена. Исключения составляют случаи системных реакций на укусы жалящих насекомых. Несмотря на то, что положительные результаты кожного тестирования регистрируются в 4 раза чаще, чем у лиц без системных реакций (65 % vs 15 %) [17], следует иметь в виду, что у 35 % пациентов в данном случае кожные пробы оказываются ложноотрицательными. Поэтому наличие специфических IgE при соответствующем анамнезе должно быть рекомендовано и рассматриваться как диагностически значимое.

Важно, что до начала аллерген-специфической терапии должны быть проведены элиминационные мероприятия, купированы обострения интеркуррентных болезней, а также должна иметься уверенность в комплаентности больного [13, 22].

Основной задачей АСИТ является формирование клинической «неотвечаемости» на аллерген. На начальных этапах она достигается путем супрессии иммунного ответа с формированием низкодозовой иммунологической толерантности, которая в норме позволяет избежать симптомов при введении дозы, сопоставимой с таковой при естественной экспозиции, а впоследствии – за счет формирования высокодозовой толерантности. Непременным условием АСИТ является полная ремиссия основного заболевания (в том числе фармакологическая) и отсутствие признаков воспаления. В этих условиях экспрессия дендритными клетками костимуляторных молекул занимает промежуточное место между зрелыми и незрелыми клетками, они не представляют аллерген Т-лимфоцитам полноценным образом, что индуцирует дифференцировку Т-хелперов не в Th2-, а супрессивный Treg-фенотип и продукцию IL-10 [3, 6, 8].

Клеточные и молекулярные механизмы реализации АСИТ могут быть разделены на 4 группы:

1) в течение нескольких часов после введения аллергена снижается активность и дегрануляция тучных клеток и базофилов, а также тенденция к системной анафилаксии (уровень доказательности А);

2) вторая линия изменений связана с появлением аллерген-специфических Т- и В-регуляторных клеток и супрессией аллерген-специфических эффекторных подтипов Т-лимфоцитов (уровень доказательности А);

3) изменение регуляции синтеза антител с кратковременным подъемом уровня специфических IgE, который впоследствии снижается, и рано начинающимся и продолжающимся длительное время подъемом уровня специфических IgG4 [8]. Уровень аллерген-специфических IgE на начальных этапах лечения повышается, а затем постепенно снижается. Уровень IgG1, IgG4 и IgA повышается. Никакие из перечисленных изменений не имеют выраженной корреляционной связи с клинической эффективностью лечения (уровень доказательности В) [10];

4) начинающееся после нескольких месяцев лечения снижение в тканях количества тучных клеток и эозинофилов и продуцируемых ими медиаторов, что сопровождается снижением результатов кожного тестирования с данными аллергенами. В развитие аллерген-специфической толерантности вовлекаются многие клетки крови и в органах-мишенях индуцируется развитие толерантности [8, 29]. В течение короткого промежутка времени после начала иммунотерапии увеличивается количество CD4+CD25+-Т-лимфоцитов, секретирующих IL-10 и TGFb, ассоциируемых с иммунологической толерантностью, которая определяется как долговременное снижение аллерген-специфической Т-реактивности. Продолжение иммунотерапии ведет к изменению фенотипа иммунного ответа с Th2- на Th1-цитокиновый ответ на вводимый аллерген (уровень доказательности А) [10, 15, 29].

Выбор аллергенов для тестирования и проведения АСИТ должен проводиться с учетом региональных аэробиологических особенностей, а также особенностей спектра домашних и внешних аллергенов с особым вниманием к составу микроокружения пациента. Выбор аллергена осуществляется на основании доказанной клинической значимости при кожном тестировании или при проведении провокационных проб [6]. Сегодня имеются лечебные и диагностические препараты аллергенов пыльцы растений, животных, грибов, компонентов домашней пыли, тараканов, ядов жалящих насекомых [11, 12].

Получение доказательных данных об эффективности АСИТ, представление которых

отсутствует в доступной литературе, невозможно без данных о стандартизации аллергенов, что объясняется высокой вариабельностью биологической активности нестандартизированных препаратов (В). В настоящее время используются следующие единицы, применяемые для характеристики стандартных аллергенов:

1) единица белкового азота (PNU; масса (г), экстрагированная объемом (мл) 0,01 мкг белкового азота; 1 PNU равна 0,00001 мг белкового азота в 1 мл);

2) биологическая аллергенная единица (БАЕ, AU, allergy unit; основана на результатах тестов аллергометрического титрования, выраженных в суммарном диаметре эритемы на внутрикожное введение аллергена; не характеризует аллергенную активность экстракта; предложена FDA);

3) единица радиоаллергосорбентного теста (РАСТ) (основана на методе ингибиции РАСТ с пулом сывороток больных аллергией; характеризует аллергенную активность экстракта);

4) биологическая единица (BU; основана на тесте аллергометрического титрования и пробе с гистамином; рассчитывается по результатам прик-тестирования; 1000 BU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина 10 мг/мл; характеризует аллергенную активность экстракта); международная единица (IU, основана на сравнении со стандартными препаратами аллергенов ВОЗ in vitro). Наиболее распространенными в мире являются AU и BU [2, 6].

В последние годы особое внимание уделяется молекулярной диагностике аллергических реакций, которая позволяет уменьшить потребность в провокационных тестах. Молекулярный метод в клинической аллергологии рассматривается в качестве стандарта клинической практики в случае поливалентной сенсибилизации, «размытой» клинической симптоматики и/или нечеткого паттерна сенсибилизации [4, 5]. Новые технологии клонирования белковых молекул уже сейчас позволили получать многие аллергены (пыльца растений, клеща домашней пыли, эпидермиса некоторых животных, ядов перепончатокрылых и т.д.) в виде индивидуальных рекомбинантных белков, имеющих сравнимую аллергенную активность с соответствующими природными белковыми аллергенами. Такая новая технология облегчает стандартизацию аллергенных препаратов, позволив количественно определять главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм [10].

Ежегодно появляются все новые и новые препараты различных аллергенов, среди которых выделяют следующие группы:

1) водные экстракты аллергенов, которые готовят из обезжиренного сырья (пыльца, грибы, эпидермис и др.) с добавлением консервантов (фенол, глицерин, человеческий альбумин) и используют как для кожного тестирования, так и для проведения АСИТ;

2) экстракты аллергенов, сорбированные на частицах гидроокиси алюминия (пыльцевые), в результате чего оказывающие более продолжительное действие; используются только для подкожной АСИТ;

3) аллергены, экстрагированные пиридином и сорбированные на частицах гидроокиси алюминия, полученные из необезжиренной пыльцы. Экстракция пиридином может изменить антигенные свойства, но уменьшает риск местных реакций;

4) аллергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием, которые теоретически снижают уровень IgE эпитопов при сохранении Т-клеточных [20]. Аллергоиды широко используются для АСИТ в Европе, но не имеют разрешения FDA для использования в США. Высокая клиническая эффективность при хорошем профиле безопасности показана для нескольких препаратов аллергоидов [14, 32];

5) аллергены для сублингвального применения;

6) новые препараты, целью разработки которых является повышение безопасности лечения и/или иммуногенности, а также повышение приверженности больного к лечению. Новые пути специфической аллерговакцинации ассоциируются с неинвазивным введением препарата, модификацией аллергена и усилением механизмов, обеспечивающих ее эффективность.

Для повышения терапевтической эффективности АСИТ и улучшения профиля безопасности лечебных форм аллергенов применяют различные направления по совершенствованию препаратов для АСИТ: создание рекомбинантных фрагментов аллергенов (препарат пыльцы березы (Bet v1), препаратов пыльцы трав (содержит несколько видов аллергенов), препаратов клеща домашней пыли (Der p1), препаратов латекса, эпидермиса кошек, яда насекомых и т.д. Модифицированные аллергены представляют собой молекулы с известной аллергенной активностью, продуцируемые искусственно с помощью альтернативных клеточных систем [13]. Рекомбинантные аллергены обладают сниженной аллергенной активностью и/или усиленной иммуногенностью [22].

В последние годы активно применяются следующие методы получения рекомбинантных препаратов для АСИТ:

1) полимеризация «диких» аллергенов (аллергенность триммера Bet v1, по некоторым данным, в 100 раз ниже, чем у «дикого» аллергена) [22];

2) использование site-направленного мутагенеза с целью снижения аллергенности препарата при максимальной сохранности структуры [31]. Гипоаллергенные препараты пыльцы деревьев и клеща домашней пыли получены путем значимых изменений в ДНК, направленных на сохранение Т-клеточных эпитопов при снижении аллергенности вещества [19];

3) слияние мажорных аллергенов (например, аллергенов пчелы Api m 1 и Api m 2 с целью удаления В-клеточных эпитопов при сохранении Т-клеточных) [19]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Pauli [22] показано, что эффективность АСИТ с использованием рекомбинантного аллергена пыльцы березы Bet v1 ассоциировалась с достижением достоверно более высокого уровня IgG и более эффективного подавления кожных проб по сравнению с водно-солевым экстрактом;

4) использование в процессе АСИТ агонистов toll-like рецепторов (в частности, TLR4 и TLR9) может способствовать дополнительной индукции Th1-фенотипа иммунного ответа [21, 23]. В литературе имеются данные об успешном применении низкомолекулярного экстракта пыльцы растений (Pollinex Quattro, USA), сорбированного на L-тирозине глютаральдегид-модифицированного монофосфорилированного липида А, являющегося агонистом TLR4 [23]. На различной стадии изучения находятся несколько препаратов, представляющих собой сорбированные на аллергене CpG-иммуностимуляторные последовательности [13];

5) создание пептидов, содержащих эпитопы аллергена (IgE не распознает фрагментированные аллергены, что предотвращает дегрануляцию тучных клеток. Пептиды не связываются с Т-лимфоцитами без антиген-презентирующих клеток, что предотвращает развитие поздней фазы аллергической реакции). В настоящее время известны препараты аллергена кошки Fel d1, содержащего 27 аминокислотных остатков, и аллергена пчелы Api m1 [21];

6) АСИТ в сочетании с омализумабом (моноклональные анти-IgE-антитела) ассоциируется с большей эффективностью лечения при большей безопасности у больных с бронхиальной астмой при сенсibilизации к пыльце амброзии [21];

7) химическая модификация аллергенов;

8) использование комплекса аллергенов.

Большинство исследований, приводимых в литературе, касается лечения одним этиологически значимым аллергеном. Результаты, касающиеся одновременного введения пациентам комплекса аллергенов, разрозненны и конфликтны [10]. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о том, что классическая АСИТ у детей, страдающих аллергическим ринитом с поливалентной сенсibilизацией, не только является эффективным методом лечения, но и приводит к снижению заболеваемости бронхиальной астмой [4, 5, 25].

При разных режимах, схемах и способах введения аллергенов удается достигнуть преимущественного воздействия на разные составляющие механизма АСИТ. Выделяют различные способы введения препаратов для АСИТ [9, 11, 12, 18, 20, 26, 28]:

1) подкожный (классический);

2) пероральный; в настоящее время находится в стадии изучения для лечения больных с аллергией на наиболее частые пищевые продукты [21, 23];

3) сублингвальный путь введения аллергена для АСИТ (СЛИТ) в настоящее время представляет наиболее распространенный альтернативный вариант лечения больных с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Несмотря на имеющиеся данные о некотором превосходстве клинической эффективности традиционной подкожной АСИТ по сравнению со СЛИТ, неинвазивный характер процедуры и возможность сокращения количества визитов делает последний более предпочтительным, в том числе в педиатрической практике [29, 31];

4) интраназальный и эндобронхиальный (в настоящее время не используются, так как ассоциируются с риском развития нежелательных реакций);

5) интралимфатический; в сравнительном исследовании с участием 165 больных с сенсibilизацией к пыльце растений эффективность и безопасность курса из 3 инъекций с 4-недельным интервалом была сопоставимой с 3-годовалым курсом стандартной АСИТ с подкожным введением аллергена;

6) эпикутанный, ассоциированный с риском локальной сенсibilизации;

7) интраэпителиальный.

Протокол проведения АСИТ предполагает постепенное увеличение дозы до поддерживающей при одновременном прогрессивном увеличении интервала между инъекциями:

- 1 этап – достижение максимальной терапевтической дозы;
- 2 этап – поддерживающая терапия (фаза основной терапии).

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть предсезонной, сезонной, круглогодичной.

Несмотря на то, что потенциально увеличение аллергенной нагрузки ассоциируется с дополнительным риском системных реакций, два больших проспективных исследования, в которых были проанализированы случаи системных реакций после 346 251 и 513 368 инъекций (соответственно), не выявили повышенного риска системных реакций у больных с поллинозом, получавших АСИТ в период цветения значимых растений, при отсутствии редукции дозы [13].

В настоящее время в Российской Федерации разрешены две схемы проведения АСИТ:

1) стандартная, которая начинается сразу после обращения пациента к аллергологу. Если планируется проведение терапии пыльцевыми аллергенами, то она должна быть начата не позднее, чем за 1,5 месяца до начала сезона пыления растений, к которым выявлена сенсibilизация [1];

2) ускоренная, применимая в тех случаях, когда необходимо сократить время на достижение поддерживающей дозы аллергена. Проводится только в условиях стационара [1].

Клиническая эффективность АСИТ базируется на комплексных изменениях иммунологической реактивности, среди которых невозможно выделить ведущий механизм, позволяющий использовать какой-либо один параметр для прогнозирования и мониторинга эффективности лечения [1, 6, 12], что ведет к тому, что биологические маркеры для мониторинга АСИТ в настоящее время отсутствуют. Исключение составляет определение сывороточного уровня триптазы у пациентов с анафилактической реакцией на укусы жалящих насекомых, который является повышенным у 10 % таких больных, а в 20 % случаях ассоциируется с риском повторных эпизодов анафилаксии [13, 24, 27].

Снижение чувствительности органов-мишеней включает в себя меньшую выраженность как раннего, так и позднего ответа со стороны кожи, слизистой конъюнктивы и бронхов; снижение аллерген-индуцированной эозинофильной, базофильной и тучноклеточной инфильтрации; снижение прайминга слизистой; снижение неспецифической чувствительности бронхов к гистамину.

Клиническая эффективность метода заключается в следующем:

- снижение выраженности симптомов при бронхиальной астме, аллергическом рините, атопическом дерматите с сенсibilизацией к аэроаллергенам, аллергии на яды жалящих насекомых;
- понижение потребности в фармакотерапии при этих заболеваниях;
- достоверное повышение бронхопровоцирующей концентрации гистамина, аллергенов кошки и клеща домашней пыли;
- уменьшение риска развития бронхиальной астмы у больных групп риска;
- снижение риска расширения спектра сенсibilизации, клинических проявлений [6, 25, 32] и др.

Дополнительные возможности в плане повышения эффективности АСИТ за счет оптимизации ее адресности могут представить иммуногенетические исследования [3].

Особая важность вопроса безопасности АСИТ определяется потенциальным риском обострения основного заболевания или развития системной анафилактической реакции при введении в организм этиологически значимого аллергена. По официальным данным, в США (2003 г.) при проведении стандартной процедуры АСИТ частота развития системных анафилактических реакций не превышала 1 %, в то время как высыпания имели место более чем у 36 % больных. Ретроспективный анализ времени развития системных реакций показал, что в 70 % случаев они наблюдаются в течение первых 30 мин после введения препарата. В другом исследовании показано, что в период от 30 мин до 6 ч развивается 38 % системных реакций, из них только 8 % – после 2-часового интервала [6, 10, 30].

Состояния пациента, затрудняющие диагностику возможных системных проявлений АСИТ (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, неконтролируемая бронхиальная астма), являются противопоказанием для данного метода терапии.

Несмотря на то, что многие международные программные документы позволяют продолжать АСИТ во время беременности в тех случаях, когда до ее наступления была достигнута терапевтическая доза, в России данный метод лечения в подобных случаях запрещен из-за риска развития осложнений, которые могут потребовать назначения лекарственных препаратов, способных привести к прерыванию беременности. Не рекомендуется также начинать АСИТ во время беременности [2]. Доказательных данных, требующих возрастных ограничений для АСИТ, не существует [23, 30].

Совершенствование АСИТ направлено как на снижение способности препаратов вызывать аллергические реакции, так и на сохранение и усиление их иммуногенных свойств: изменение пути введения аллергена; модификация аллергена и непосредственно иммунного ответа на него (усиление или супрессия каких-либо механизмов) [23]. Разработка данного направления обеспечит повышение эффективности АСИТ, что подчеркивает актуальность его активного внедрения в комплекс противо-аллергических лечебных и профилактических мероприятий.

Список литературы

1. Аллергический ринит. Протокол ведения больных // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 3. – С. 23–88.
2. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.
3. Андреева, Е. А. Иммуногенетические маркеры поллинозов из числа аллельных вариантов генов HLA-DRB1 и DQB1 / Е. А. Андреева, Б. А. Шамгунова, Е. А. Попов, Л. В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 25–29.
4. Белан, Э. Б. Особенности цитокинового статуса у больных персистирующим аллергическим ринитом на ранних этапах аллерген-специфической иммунотерапии / Э. Б. Белан, Т. Л. Садчикова, Ю. В. Антонов // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 38–42.
5. Белан, Э. Б. Влияние поливалентной аллерген-специфической иммунотерапии на развитие бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом / Э. Б. Белан, Т. Л. Садчикова, А. А. Панина, Е. Л. Рудобаба // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 65–67.
6. Гуцин, И. С. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия / И. С. Гуцин, О. М. Курбачева. – М. : Фармарус Принт Медиа, 2010. – 228 с.
7. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. – М. : Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. – 14 с.
8. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy : multiple suppressor factors at work in the immune tolerance to allergens / M. Akdis, C. A. Akdis // J. Allergy Clin Immunol. – 2014. – Vol. 133. – P. 621–631.
9. Bae, J. M. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis : a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. M. Bae, Y. Y. Choi, C. O. Park, K. Y. Chung, K. H. Lee // J. Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 132. – P. 110–117.
10. Bernstein, B. Allergen immunotherapy : a practice parameter third update / B. Bernstein, J. Blessing-Moore, D. Khan, T. Craig, D. Dreyfus, F. Hsieh, J. Sheikh, D. Weldon, B. Zuraw, D. I. Bernstein, J. Blessing-Moore, L. Cox, R. A. Nicklas, J. Oppenheimer, J. M. Portnoy, C. R. Randolph, D. E. Schuller, S. L. Spector, S. A. Tilles, D. Wallace // J. Allergy Clin Immunol. – 2011. – № 127 (1 Suppl). – P. 1–55.
11. Burks, D. W. Update on allergy immunotherapy : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / European Academy of Allergy and Clinical Immunology / PRACTALL consensus report / D. W. Burks, M. A. Calderon, T. Casale, L. Cox, P. Demoly, M. Jutel, H. Nelson, C. A. Akdis // J. Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 131. – P. 1288–1296.
12. Calderon, M. A. Allergen-immunotherapy: a new semantic framework from : European Academy of Allergy and Clinical Immunology / M. A. Calderon, T. Casale, L. Cox, C. A. Akdis, A. W. Burks, H. S. Nelson, M. Jutel, P. Demoly / American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / PRACTALL consensus report // Allergy. – 2013. – Vol. 68. – P. 825–828.
13. Casale, T. B. Future forms of immunotherapy / T. B. Casale, J. R. Stokes // J. Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 8–15.
14. Corrigan, C. J. A Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid / C. J. Corrigan, J. Kettner, C. Doemer, O. Cromwell, A. Narkus // Allergy. – 2005. – Vol. 60, № 6. – P. 801–807.
15. Fujita, H. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / H. Fujita, M. B. Soyka, M. Akdis, C. A. Akdis // Clin Translational Allergy. – 2012. – Vol. 2, № 1. – С. 2.
16. Henmar, H. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy / H. Henmar, G. Lund, L. Lund, A. Petersen, P. A. Würtzen // Clin Exp Immunol. – 2008. – Vol. 153. – P. 316–323.
17. Incorvaia, C. Venom immunotherapy in patients with allergic reactions to insect stings / C. Incorvaia, M. Mauro, B. L. Gritti, E. Makri, E. Ridolo // Exp. Rev. Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 53–59.
18. Jacobsen, L. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults : the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit –the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy / L. Jacobsen, U. Wahn, B. Biló // Clinical and Translational Allergy. – 2012. – Vol. 2. – P. 8.
19. Jutel, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development / M. Jutel, W. Van de Veen, I. Agache, K. A. Azkur, M. Akdis, C. A. Akdis // Allergol Int. – 2013. – Vol. 62. – P. 425–433.

20. Lin, S. Y. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma : a systematic review / S. Y. Lin, N. Erekosima, J. M. Kim, M. Ramanathan, C. Suarez-Cuervo, Y. Chelladurai, D. Ward, J. B. Segal // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 12. – P. 1278–1288.
21. Passalacqua, G. Current insights in allergen immunotherapy / G. Passalacqua, D. Bagnasco, M. Ferrando, E. Heffler, F. Puggioni, G. W. Canonica // *Ann Allergy Asthma & Immunol.* – 2018. – Vol. 120, № 2. – P. 152–154.
22. Pauli, G. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis / G. Pauli, T. H. Larsen, S. Rak, F. Horak, E. Pastorello, R. Valenta, A. Purohit, M. Arvidsson, A. Kavina, J. W. Schroeder, N. Mothes, S. Spitzauer, A. Montagut, S. Galvain, M. Melac, C. André, L. K. Poulsen, H. J. Malling // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 951–960.
23. Pfaar, O. Perspectives in allergen immunotherapy : 2017 and beyond / O. Pfaar, S. Bonini, V. Cardona, P. Demoly, T. Jakob, M. Jutel, J. Kleine-Tebbe, L. Klimek, S. Klysner, M. V. Kopp, P. Kuna, M. Larché, A. Muraro, C. B. Schmidt-Weber, M. H. Shamji, K. Simonsen, C. Somoza, E. Valovirta, P. Ziegelmayer, T. Zuberbier, U. Wahn // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73 (Suppl. 104). – P. 5–23.
24. Reisman, R. E. Insect sting allergy : the dilemma of the negative skin test reactor / R. E. Reisman // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P. 781–782.
25. Rice, J. L. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma : a Systematic Review / J. L. Rice, G. B. Diette, C. Suarez-Cuervo, E. P. Brigham, S. Y. Lin, M. Jr. Ramanathan, K. A. Robinson, A. Azar // *Pediatrics*. – Mar. 2018, e20173833; DOI: 10.1542/peds.2017–3833.
26. Senti, G. Epicutaneous allergen administration : is this the future of allergen-specific immunotherapy? / G. Senti, S. von Moos, T. M. Kundig // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. – P. 798–809.
27. Senti, G. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy / G. Senti, S. Haug, N. Ruedi, von S. Moos, T. Sonderegger, P. Johansen, T. M. Kundig // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 997–1002.
28. Senti, G. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster nad safer : a randomized controlled trial / G. Senti, M. Bettina, V. Prinz, I. Erdermann, M. I. Diaz, R. Markus, S. J. McCormack, J. J. Simard, B. Wüthrich, R. Cramer, N. Graf, P. Johansen, T. M. Kundig // *Proc. Natl. Acad. Sci/ USA*. – 2008. – Vol. 105, № 46. – P. 17908–17912.
29. Smarr, C. B. Antigen-specific tolerance in immunotherapy of Th2-associated allergic diseases / C. B. Smarr, P. J. Bryce, S. D. Miller // *Crit Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 389–414.
30. Sohn, M. H. Efficacy and Safety of Subcutaneous Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis / M. H. Sohn // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 1–3.
31. Swoboda, I. Mutants of the major ryegrass pollen allergen, Lol p 5, with reduced IgE-binding capacity : candidates for grass pollen-specific immunotherapy / I. Swoboda, N. De Weerd, P. L. Bhalla, V. Niederberger, W. R. Sperr, P. Valent, H. Kahlert, H. Fiebig, P. Verdino, W. Keller, C. Ebner, S. Spitzauer, R. Valenta, M. B. Singh // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 270–280.
32. Williams, A. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis / A. Williams, M. Henzgen, K. Rajakulasingam // *Eur. Ann. Allergy. Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 123–126.

References

1. Allergicheskiy rinit. Protokol vedeniya bol'nykh [Allergic rhinitis. Patient management protocol]. Problemy standartizatsii v zdavookhraneni [Problems of Standardization in Health Care], 2007, no. 3, pp. 23–88.
2. Allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Allergology. Federal Clinical Recommendations]. Ed. R.M. Khaitov, N.I. Il'ina, Moscow, Farmarus Print Media, 2014, 126 p.
3. Andreeva E. A., Shamgunova B. A., Popov E. A., Zaklyakova L. V. Immunogeneticheskie markery pollinozov iz chisla allel'nykh variantov genov HLA-DRB1 i DQB1 [HLA-genes DRB1 and DQB1 as immunogenetic markers of pollinosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 3, pp. 25–29.
4. Belan E. B., Sadchikova T. L., Antonov Yu. V. Osobennosti tsitokinovogo statusa u bol'nykh persistiruyushchim allergicheskim rinitom na rannikh etapakh allergen-spetsificheskoy immunoterapii [The peculiarities of cytokine status in children suffering from persistent allergic rhinitis during early stages of allergenspecific immunotherapy]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. [Russian Allergy Journal]*, 2010, no. 5, pp. 38–42.
5. Belan E. B., Sadchikova T. L., Panina A. A., Rudobaba E. L. Vliyaniye polivalentnoy allergen-spetsificheskoy immunoterapii na razvitiye bronkhi-al'noy astmy u detey s allergicheskim rinitom [Role of the dynamics of some biomarkers of allergic inflammation in the prognosis of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University]*, 2014, no. 4, pp. 65–67.
6. Gushchin I. S., Kurbacheva O. M. Allergiya i allergen-spetsificheskaya immunoterapiya [Allergy and allergen-specific immunotherapy]. Moscow, Farmarus Print Media, 2010, 228 p.
7. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoy immunoterapii [Federal clinical guidelines for the conduct of allergen-specific immunotherapy]. Moscow, Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov [Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists], 2013, 14 p.

8. Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy : multiple supressor factors at work in the immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin Immunol.*, 2014, vol. 133, pp. 621–631.
9. Bae J. M., Choi Y. Y., Park C. O., Chung K. Y., Lee K. H. Efficacy od allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis : a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 132, pp. 110–117.
10. Bernstein B., Blessing-Moore J., Khan D., Craig T., Dreyfus D., Hsieh F., Sheikh J., Weldon D., Zuraw B., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Cox L., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C. R., Schuller D. E., Spector S. L., Tilles S. A., Wallace D. Allergen immunotherapy : a practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, no. 127 (Suppl 1), pp. 1–55.
11. Burks D. W., Calderon M. A., Casale T., Cox L., Demoly P., Jutel M., Nelson H., Akdis C. A. Update on allergy immunotherapy : American Academy of Allergy, Asthma& Immunology / European Academy of Allergy and Clinical Immunology / PRACTALL consensus report. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013. vol. 131, pp. 1288–1296.
12. Calderon M. A., Casale T., Cox L., Akdis C. A., Burks A. W., Nelson H. S., Jutel M., Demoly P. Allergen-immunotherapy: a new semantic framework from : European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL consensus report. *Allergy*, 2013, vol. 68, pp. 825–828.
13. Casale T. B., Stokes J. R. Future forms of immunitherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 127, pp. 8–15.
14. Corrigan C. J., Kettner J., Doemer C., Cromwell O., Narkus A. A Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*, 2005, vol. 60, no. 6, pp. 801–807.
15. Fujita H., Soyka M. B., Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin. Translational Allergy*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 2.
16. Henmar H., Lund G., Lund L., Petersen A., Würtzen P. A. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 153, pp. 316–323.
17. Incorvaia C., Mauro M., Gritti B. L., Makri E., Ridolo E. Venom immunotherapy in patients with allergic reactions to insect stings. *Exp. Rev. Clin. Immunol.*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 53–59.
18. Jacobsen L., Wahn U., Bilo B. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults : the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy*, 2012, vol. 2, pp. 8.
19. Jutel M., Van de Veen W., Agache I., Azkur K. A., Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol. Int.*, 2013, vol. 62, pp. 425–433.
20. Lin S. Y., Erekosima N., Kim J. M., Ramanathan M., Suarez-Cuervo C., Chelladurai Y., Ward D., Segal J. B. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma : a systematic review. *JAMA*, 2013, vol. 309, no. 12, pp. 1278–1288.
21. Passalacqua G., Bagnasco D., Ferrando M., Heffler E., Puggioni F., Canonica G. W. Current insights in allergen immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma & Immunol.*, 2018, vol. 120, no. 2, pp. 152–154.
22. Pauli G., Larsen T. H., Rak S., Horak F., Pastorello E., Valenta R., Purohit A., Arvidsson M., Kavina A., Schroeder J. W., Mothes N., Spitzauer S., Montagut A., Galvain S., Melac M., André C., Poulsen L. K., Malling H. J. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, vol. 122, pp. 951–960.
23. Pfaar O., Bonini S., Cardona V., Demoly P., Jakob T., Jutel M., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Klysner S., Kopp M. V., Kuna P., Larché M., Muraro A., Schmidt-Weber C. B., Shamji M. H., Simonsen K., Somoza C., Valovirta E., Ziegelmayer P., Zuberbier T., Wahn U. Perspectives in allergen immunotherapy : 2017 and beyond. *Allergy*, 2018, vol. 73 (Suppl. 104), P. 5–23.
24. Reisman R. E. Insect sting allergy : the dilemma of the negative skin test reactor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, vol. 107, pp. 781–782.
25. Rice J. L., Diette G. B., Suarez-Cuervo C., Brigham E. P., Lin S. Y., Ramanathan M. Jr., Robinson K. A., Azar A. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma : a Systematic Review. *Pediatrics*, Mar. 2018, e20173833; DOI: 10.1542/peds.2017–3833.
26. Senti G., von Moos S., Kundig T. M. Epicutaneous allergen administration : is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy*, 2011, vol. 66, pp. 798–809.
27. Senti G., Haug S., Ruedi N., von Moos S., Sonderegger T., Johansen P., Kundig T. M. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 124, pp. 997–1002.
28. Senti G., Bettina M., Prinz V., Erdermann I., Diaz M. I., Markus R., McCormack S. J., Simard J. J., Wüthrich B., Cramer R., Graf N., Johansen P., Kundig T. M. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster nad safer : a randomized controlled trial. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 46, pp. 17908–17912.
29. Smarr C. B., Bryce P. J., Miller S. D. Antigen-specific tolerance in immunotherapy of Th2-associated allergic diseases. *Crit. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 33, pp. 389–414.
30. Sohn M. H. Efficacy and Safety of Subcutaneous Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 1–3.

31. Swoboda I., De Weerd N., Bhalla P. L., Niederberger V., Sperr W. R., Valent P., Kahlert H., Fiebig H., Verdino P., Keller W., Ebner C., Spitzauer S., Valenta R., Singh M. B. Mutants of the major ryegrass pollen allergen, Lol p 5, with reduced IgE-binding capacity : candidates for grass pollen-specific immunotherapy. Eur. J. Immunol., 2002, vol. 32, no. 1, pp. 270–280.

32. Williams A., Henzgen M., Rajakulasingam K. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol., 2007, vol. 39, pp. 123–126.

УДК 616-085:547.995.17

14.01.00 – Клиническая медицина

© Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, И.З. Китиашвили,

К.К. Закляков, О.А. Орленко, Н.Б. Бурцева, Т.Д. Хаймина, 2018

ГЕПАРИН: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Китиашвили Ираклий Зурабович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-590-07-99, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Закляков Константин Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-927-575-83-83, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Орленко Ольга Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-11-00, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Бурцева Наталья Борисовна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-11-00, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Хаймина Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-133-09-03, e-mail: tatah_91@inbox.ru.

Простые (или нефракционированные) гепарины нашли широкое применение в практической медицине, особенно в связи с ростом частоты артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии. Они прописаны в Федеральных клинических рекомендациях и стандартах по лечению тромбозов различных локализаций и тромбоэмболиях. Практикующие врачи нуждаются в приобретении новых знаний по лечению гепаринами и предупреждению тромбозов, связанных с их применением. Изложены такие осложнения гепаринотерапии, как гепарин-индуцированные тромбозы, связанные с потреблением физиологического антикоагулянта – атитромбина III, и гепарин-индуцированные тромбоцитопении I и II типов. Рассмотрены вопросы диагностики, прогнозирования, профилактики и лечения этих осложнений. Приведены сведения по сравнительной характеристике низкомолекулярных гепаринов, включая препараты II поколения, используемые для терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа, угрожающей развитием тромбозов любых локализаций.

Ключевые слова: осложнения гепаринотерапии, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, низкомолекулярные гепарины.

HEPARIN, ACTUAL ISSUES OF THERAPY

Zaklyakova Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Kitiashvili Irakliy Z., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-590-07-99, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Zaklyakov Konstantin K., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-927-575-83-83, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Orlenko Ol'ga A., clinical laboratory diagnostics doctor, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 21-11-00, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Burtseva Natal'ya B., clinical laboratory diagnostics doctor, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 21-11-00, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Khaymina Tat'yana D., postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8937) 133-09-03, e-mail: tatah_91@inbox.ru.

Simple (or unfractionated) heparins have found wide application in practical medicine, especially in connection with the increase in the frequency of both arterial and venous thromboses, thromboembolism of the pulmonary artery. They are embodied in all Federal Clinical Recommendations and Standards for the treatment of thrombosis of various localizations and thromboembolism. In this regard, practitioners need to acquire new knowledge on heparin treatment and prevention of thrombosis associated with their use. The complications of heparin therapy, such as heparin-induced thromboses associated with the consumption of physiological anticoagulant - AT-III, and heparin-induced thrombocytopenia of types I and II are described in the article. The methods of diagnosis, prognosis, prevention and treatment of these complications are given. There are data on the comparative characteristics of low molecular weight heparins including second-generation drugs used for therapy of type II heparin-induced thrombocytopenia threatening the development of thrombosis of any location.

Key words: complications of heparin therapy, heparin-induced thrombocytopenia, low molecular weight heparins.

В последние годы отмечается неуклонный рост частоты артериальных тромбозов и в большей степени флеботромбозов различной локализации, зачастую обусловленных ростом травматизма; отсутствием или несовершенством медикаментозной тромбопрофилактики у 70–80 % больных после травматологических и ортопедических операций, у 30 % оперированных общехирургических больных, более чем у 50 % с висцеральными формами рака (проявление синдрома Труссо); ожирением; длительной иммобилизацией, связанной как с периоперационным периодом, так и с общим тяжелым состоянием больного; продолжительными перелетами и длительными поездками на автомобилях. Ежегодно 1 из 250 человек на Земле погибает от тромбозов, в России ежегодно венозный тромбоз развивается у 240 тыс. чел., у 100 тыс. из них – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [3, 7].

Как бы ни казалось парадоксальным, но частота тромбозов, как венозных, так и артериальных, может быть связана с применением антикоагулянтов, в частности, гепарина. Лечение простыми гепаринами (нефракционированными – НФГ) широко применяется в практической медицине, прописано во всех клинических рекомендациях и стандартах по лечению тромбозов различных локализаций и тромбоэмболиях. Поэтому практикующим врачам необходимо приобретение новых знаний по лечению гепаринами и предупреждению тромбозов, связанных с их применением [9].

Прямые антикоагулянты. История открытия гепарина датируется 1916 г., и только в 1937 г. после применения метода очистки он был использован в клинической практике канадским хирургом Г. Морреем. Используемый в настоящее время гепарин тормозит активность фактора Па-тромбина незначительно. И только комплексы его с физиологическим антикоагулянтом – антитромбином III (АТ III) ведет к многократному повышению активности последнего по отношению к факторам IXa, Xa, XIa, XIIa и Па-тромбину (в основном по отношению к фактору Па и в значительно меньшей степени фактору Xa) [4, 11].

В настоящее время выделяют две группы прямых антикоагулянтов.

Гепарин относится к I группе прямых антикоагулянтов, это – зависимый от АТ III ингибитор тромбина или, иначе говоря, непрямой ингибитор тромбина. Гепарин снижает активность тромбина, блокирует процесс перехода фибриногена в фибрин. При значительном снижении в крови концентрации АТ III создается протромботическое состояние.

Прямыми антикоагулянтами II группы являются гирудин и его синтетические аналоги. Механизм их действия – блокада тромбина путем непосредственного связывания с его активным центром, без посредников, поэтому их называют селективными или прямыми ингибиторами тромбина.

Гепарин (свойства, лечение). Синтез гепарина в организме происходит в основном в гранулах базофилов (синонимы – тучные клетки, мастоциты), которые присутствуют практически во всех тканях организма. Применяемый в медицине гепарин получают из легких крупного рогатого скота и кишечника свиньи с помощью биотехнологии. Выявлены определенные различия этих гепаринов. В первую очередь, это касается влияния на развитие тромбоцитопении, которое оказалось выше в 2,5 раза у гепарина бычьего происхождения.

Основные показания к применению гепарина – острый коронарный синдром; профилактика и лечение венозного тромбоза; профилактика и лечение ТЭЛА; подготовка к кардиоверсии или неотложная кардиоверсия у больных с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии; протезы клапанов сердца (временное использование в периоперационный период); манипуляции в просвете сосудов (включая чрескожные вмешательства); острая тромботическая окклюзия периферических артерий; операции с применением экстракорпорального кровообращения; гемодиализ; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови; профилактика тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров; послеоперационный период у больных с тромбоэмболиями в анамнезе; профилактика ТЭЛА при ортопедических и общехирургических операциях. Применение НФГ предпочтительно при необходимости краткосрочного, легкоустраняемого эффекта (необходимость операции), при высоком риске кровотечений, отсутствии возможности определить Анти-Ха активность в крови.

Антикоагулянтное действие гепарина начинается почти сразу после его внутривенного введения и длится 4–6 ч; действие препарата при подкожном введении начинается через 20–30 мин, продолжительность антикоагулянтного эффекта длится до 8–12 ч. Предпочтение для дальнейшей терапии гепарином отдается непрерывной внутривенной инфузии для достижения равновесной концентрации в крови с помощью инфузомата (табл. 1). Проведение непрерывной гепаринотерапии требует наличия аппаратуры, обученного персонала, круглосуточной службы, в том числе по лабораторному обеспечению лечения.

Таблица 1

Схема подбора скорости непрерывной инфузии гепарина

Активированное частичное тромбопластиновое время, с	Доза при введении повторного болюса, ЕД	Прекращение инфузии, мин	Изменение скорости инфузии, мл/ч	Сроки определения активированного частичного тромбопластинового времени
Менее 50	5 000	0	+3	Через 6 час
50–59	0	0	+3	То же
60–95	0	0	0	На следующее утро
86–95	0	0	-2	То же
96–120	0	30	-2	Через 6 час
Более 120	0	60	-4	То же

Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения:

- при регулярных внутривенных инъекциях доза гепарина составляет 5 000–10 000 МЕ каждые 4–6 ч;
- для лечения тромбозов первая доза гепарина при подкожном введении составляет 17 500 ЕД (или 250 ЕД/кг), затем проводится коррекция дозы по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ). При первичной профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей гепарин вводят каждые 8 ч по 5 000 МЕ;
- целевые контрольные значения: удлинение АЧТВ в 2–2,5 раза, времени свертывания крови – в 2–3 раза.

Осложнения гепаринотерапии. На долю АТ III (антикоагулянта прямого действия) приходится 80 % всей антикоагулянтной активности плазмы (в норме уровень концентрации АТ III в плазме

составляет 5–15 мг/л или 80–120 %; у новорожденных – около 40–60 %). Концентрация физиологического антикоагулянта АТ III при лечении гепарином может не достигать нормального уровня за счет его потребления и снижения скорости его выработки. Наследственный или приобретенный дефицит АТ III (гепаринотерапия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тяжелые поражения печени, прием оральных контрацептивов и др.) может привести к первому осложнению гепаринотерапии – снижению подавления активности тромбина, что может обусловить повышение коагулянтных свойств крови (ориентировочно на 3 сутки терапии) и развитие гепарин-индуцированных тромбозов.

Лабораторное подтверждение гепарин-индуцированных тромбозов выражается в отсутствии достижения целевых показателей лабораторного контроля. Вследствие того, что на практике достаточно редко в начале терапии определяют АТ III и, как следствие, не всегда известна исходная его концентрация в крови, необходим обязательный лабораторный контроль АЧТВ в динамике [14]. При отсутствии целевого удлинения АЧТВ необходимо использовать инфузии однокрупной свежезамороженной плазмы, которая является источником антитромбина III, факторов свертывания крови и естественных антиагрегантов [13].

В настоящее время появилась возможность лечения больных концентратами АТ III. Лекарственный препарат Антитромбин III человеческий (Antitrombin III human), владельцем регистрационного удостоверения является фирма BAXTER (Австрия), официально утвержден инструкцией по применению в 2014 г. Антитромбин III человеческий выпускается во флаконах по 500 и 1 000 МЕ. 1 МЕ соответствует активности АТ III в 1 мл нормальной плазмы человека. В Федеральных клинических рекомендациях Российской Федерации по лечению тромбозов и эмболий разных локализаций данный препарат пока отсутствует [6].

Влияние гепарина на тромбоциты двояко: возможно не только проявление его дезагрегантной способности, но и усиление агрегации, что связано с его молекулярной массой. Гепарины с низкой молекулярной массой значительно меньше вызывают агрегацию тромбоцитов.

Вторым серьезным осложнением гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [15, 16, 17, 18]. Для своевременного выявления этого побочного действия гепарина следует контролировать содержание тромбоцитов крови, обязательно определять его до начала терапии – в первые 3 суток и на 6–14 сутки после начала гепаринотерапии. В начале лечения гепарином иногда может отмечаться преходящая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в диапазоне от $100 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$ (ГИТ I). Давая характеристику ГИТ I, следует отметить следующее:

- количество тромбоцитов, как правило, снижается на 10–30 % в первые 5 дней у 10–30 % пациентов и обычно бывает не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$;
- развивается в результате прямой активации тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂ и P_{1b}/P_{1a}, что ведет к агрегации тромбоцитов (не иммунное воздействие);
- ГИТ I носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения, даже при продолжении лечения гепарином количество тромбоцитов может нормализоваться;
- тромбозы не характерны.

В редких случаях (до 3 %) может отмечаться тяжелая тромбоцитопения (ГИТ II), требующая особого внимания и немедленного прекращения лечения гепарином. Сигналом является тромбоцитопения с уровнем снижения на 50 % количества тромбоцитов при первом определении.

Характерные особенности ГИТ II:

- является проявлением нарушений в протромботическом звене гемостаза;
- «запускается» антителами к комплексу: фактор 4 тромбоцитов/антитела к гепарину;
- происходит индукция активации тромбоцитов, клеток эндотелия, моноцитов и других клеток, что приводит к значительному повышению продукции тромбина и тромботическим осложнениям;
- даже при отмене гепарина риск тромботических процессов сохраняется от нескольких дней до нескольких недель [21].

Цепь гепарина состоит из 12 и более сахаридных мономеров [22, 24]. Это, возможно, объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ-II, чем короткие молекулы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). ГИТ-II является иммуноглобулин-опосредованным побочным действием гепарина, особенностью которой является более позднее развитие, чем у ГИТ I и высокая вероятность развития тромбозов [19, 22]. В связи с этим был предложен термин «ГИТ с синдромом тромбообразования», для которого характерны тяжелые и обширные тромбозы (как венозные с ТЭЛА, так и артериальные с развитием инфаркта миокарда, тромбозом сосудов головного мозга, артерий конечностей) [19].

Прогностическая балльная шкала развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа представлена в таблице 2.

Таблица 2

Балльная шкала развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа, по Т.Е. Warkentin [14]

Признак	2 балла*	1 балл*	0 баллов
Тромбоциты (Тр.)	Снижение Тр. более, чем на 50 % или $\text{Тр.} \geq 20 \times 10^9/\text{л}$	Снижение Тр. на 30–50 % или $\text{Тр.} \leq 10 \times 10^9/\text{л}$	Снижение Тр. менее, чем на 30 %, или $\text{Тр.} \geq 10 \times 10^9/\text{л}$
Время манифестации	5–10 суток или в 1 сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≥ 10 суток или более 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤ 4 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

Примечание: при сумме баллов 6–8 предполагается высокий риск; 4–5 баллов – средний риск; 3 и менее баллов – недоверенный риск

Профилактика ГИТ II заключается в частом контроле за количеством тромбоцитов; отмене гепарина и переводе больного на альтернативные антикоагулянты, что при угрожающей тромбоцитопении может способствовать снижению частоты фатальной ГИТ-II. Определению риска может помочь балльная шкала; отсутствие ГИТ в анамнезе; раннее назначение антикоагулянтов непрямого действия; применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК) при наличии показаний к их назначению, прямых ингибиторов тромбина. Необходимо информировать пациента (при развитии ГИТ II), что ему в будущем противопоказано лечение гепарином [19].

Лабораторными методами диагностики ГИТ II являются:

- радиоизотопный тест («золотой стандарт») определения серотонина для выявления ГИТ Ig-G (количественное определение тромбоцитарной активации при помощи подсчета C^{14} серотонина, высвобожденного из плотных гранул активированных тромбоцитов);
- тест агрегации тромбоцитов для определения ГИТ Ig-G (визуальный подсчет агрегированных отмытых тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением низких или высоких доз гепарина);
- иммунологический количественный тест, выявляющий комплекс гепарин/ТФ4 (определение титра ГИТ Ig-G); тест с высокой чувствительностью и низкой специфичностью [5, 20].

Терапия при выявлении ГИТ II в настоящее время имеет широкие возможности и представлена следующими группами препаратов:

- низкомолекулярные гепарины;
- фондапаринукс;
- новые оральные антикоагулянты;
- прямые ингибиторы тромбина.

Низкомолекулярные гепарины. В конце 1980-х годов было сделано открытие – гепарин неоднороден, что связано с колебаниями молекулярной массы. НМГ были получены путем фракционирования НФГ различными технологиями и отличаются друг от друга активностью против Ха и Па факторов свертывания крови. Преимущества НМГ над НФГ: соотношение антикоагулянтной активности колеблется в пользу преобладания антиХа, меньше выражено связывание с белками плазмы и тромбоцитами, поэтому они значительно реже, чем НФГ вызывают ГИТ и, что немаловажно, эти препараты постоянно доступны в клинической практике [8, 9, 19]. Первый лекарственный препарат данной группы был выпущен в 1982 г. – надропарин кальция, затем были созданы дальдепаринсодиум и эноксапарин натрия. Активность против фактора Па тем выше, чем ниже молекулярная масса препарата [9, 23].

Принципиально новой лекарственной группой препаратов стали НМГ второго поколения. В России они представлены препаратом Бемипарин натрия, его отличает очень низкая молекулярная масса (3 600 дальтон). По сравнению с другими ультранизкомолекулярными гепаринами (например,

с семулопарином), бемипарин оказывает более выраженное влияние на контрольные тесты (АЧТВ, активированное время свертывания крови) [2, 10, 12]. Достоинство низкомолекулярных гепаринов – их способность тормозить процесс свертывания крови на более высоком уровне (на уровне фактора Ха, а не Па) и уменьшать образование тромбина. Более продолжительный период полувыведения НМГ обосновывает их применение 1–2 раза в сутки.

Бемипарин имеет самый длинный период полувыведения, действие его на фактор Ха в 8 раз выше, чем на Па, в связи с чем он применяется 1 раз в сутки. В исследованиях не отмечено случаев ГИТ и аллергической реакции [12]. Сравнительная характеристика некоторых НМГ представлена в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика некоторых НМГ

НМГ	Соотношение анти-Ха : анти-Па	Средняя ММ, дальтон	Время полувыведения, ч
Надропарин	2,5–4,0	4 300	3,7
Эноксапарин	3,3–5,3	4 500	4,0–4,4
Дальтепарин	1,9–3,2	6 000	2,3–2,8
Бемипарин	8,0	3 600	5,2–5,4

Фондапаринукс натрия – аналогов не имеет, синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Ха), действие опосредовано через АТ III, обратимо ингибирует Ха-фактор. Нейтрализацию фактора Ха фондапаринукс натрия усиливает (примерно в 300 раз), избирательно связываясь с АТ III, благодаря чему прерывается цепь коагуляции и формирование тромбов. Период полувыведения фондапаринукса натрия составляет 17 ч, поэтому препарат вводится 1 раз в сутки. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор Па), не влияет на агрегацию тромбоцитов, поэтому показан при ГИТ II [2]. Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса представлено в таблице 4.

Таблица 4

Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса

Свойства	НФГ	НМГ	Фондапаринукс
Действие через антитромбин-III	+	+	+
Анти-Ха/анти Па-активность	1 : 1	2–4,1	анти-Ха
Взаимодействие с ТФ4	+++	+	–
Иммунная тромбоцитопения	Возможна	Редко	Нет
Коагулогический контроль	Нужен	Чаше не нужен	Не нужен
Антидот	+ (протаминсульфат)	± (протаминсульфат)	–

НОАК – это принципиально новая группа препаратов, прямые (в присутствии АТ III не нуждаются) ингибиторы: ксабаны – анти Ха, гатраны – анти Па. У ксабанов соотношение Ха : Па равно 1,0 : 0, а у гатранов Ха : Па – 0 : 1,0. Ксабаны стремительно вошли в клиническую практику, в России ривароксабан входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Гатраны присутствуют в Федеральных клинических рекомендациях по лечению тромбозов и эмболий различных локализаций [1, 5, 6]. Клинико-фармакологические особенности новых оральных антикоагулянтов представлены в таблице 5.

Прямые ингибиторы тромбина: бивалерудин (лепирудин, ангиокс). Одним из основных показаний к применению является ГИТ II [3]. В отечественной клинической практике эти препараты еще не нашли клинического применения, используются в США, Великобритании, Германии, Франции. Все они обратимо связываются с активным центром тромбина, но не нуждаются для своего эффекта в кофакторе – антитромбине III. Данные препараты оказывают антикоагулянтное действие ингибированием тромбин-индуцированных реакций, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания V, VIII, XIII, протеина C.

Клинико-фармакологические особенности новых оральных антикоагулянтов

Свойства	Дабигатран	Ривороксабан	Апиксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (ф. IIa)	Прямой ингибитор Ф. Ха	Прямой ингибитор Ф. Ха
Время достижения максимальной концентрации	0,5–2 часа	2–4 часа	3 часа
Кратность приема в сутки	2	1	1
Период полувыведения	12–14	5–13	9–14
Экскреция	Почки 80 %	2/3 печень, 1/3 почки	25 % почки, 75 % желудочно-кишечный тракт
Необходимость лабораторного мониторинга	Нет	Нет	Нет
Пищевые взаимодействия	Нет	Нет	Нет
Возможные лекарственные взаимодействия	P-gp	P-gp, CYP 3A4	P-gp, CYP 3A4

Таким образом, многочисленные клинические исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности низкомолекулярных аналогов гепарина, что позволяет минимизировать риск гепарин-индуцированных осложнений и актуализирует их широкое применение при различных патологических состояниях, сопровождающихся гемокоагуляционными нарушениями.

Список литературы

1. Аверков, О. В. Использование ривороксабана у больных с острым коронарным синдромом : доказательная база и присутствие в действующих рекомендациях / О. В. Аверков // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 68–72.
2. Арикстра – Официальная инструкция. – Режим доступа : https://medi.ru/instrukciya/arikstra_7875/, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 12.03.2018.
3. Бивалирудин – Официальная инструкция. – Режим доступа : <http://www.minclinic.ru/drugs/B/bivalirudin.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 12.03.2018.
4. Бокарев, И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 512 с.
5. Бокерия, Л. А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л. А. Бокерия, И. И. Затевахин, А. И. Кириенко, А. В. Андрияшкин, В. В. Андрияшкин, Г. П. Арутюнов, В. Е. Баринев, В. О. Бицадзе, М. К. Бодыхов, А. Н. Бритов, А. В. Бутенко, Т. В. Вавилова, Н. А. Воробьева, Ю. Э. Восканян, А. В. Гавриленко, Г. М. Галстян, Б. Р. Гельфанд, М. Ю. Гиляров, Г. Ш. Голубев, М. Н. Замятин и др. // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 1–52.
6. ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозов и тромбоэмболических синдромов/ ГОСТ Р 56377-2015. – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/120011918>, свободный, – Заглавие с экрана, – Яз. рус. – Дата обращения: 06.03.2018.
7. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии : монография / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
8. Левшин, Н. Ю. Новый низкомолекулярный гепарин (Цибор) в комплексе анти тромботической профилактики у пожилого пациента / Н. Ю. Левшин, Е. В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2. – С. 55–57.
9. Момот, А. П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности : монография / А. П. Момот, Е. В. Григорьева, Л. П. Цыпкина, Д. Е. Белозеров, И. А. Тараненко, Д. А. Никитина, А. Н. Мамаев, Л. А. Строзенко, Г. В. Сердюк, О. В. Петрекова, И. И. Шахматов, О. В. Беспалова, И. В. Лыдина, И. С. Ломаев; под научн. ред. д-ра мед. наук, проф. А. П. Момота. – Барнаул : Издательство Алтайского государственного университета, 2011. – 138 с.
10. Стуров, Н. В. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии / Н. В. Стуров, Д. А. Медянцева // Трудный пациент. – 2012. – № 12. – С. 24–29.
11. Цибор 2500 – Официальная инструкция– Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/120011918>, свободный, – Заглавие с экрана, – Яз. рус. – Дата обращения: 12.03.2018.
12. Шулуток, Е. М. Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий / Е. М. Шулуток // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 42–49.
13. Anderson, J. A. Heparin resistance / J. A. Anderson, E. L. Saenko // British Journal of Anaesthesia. – 2002. – Vol. 88, № 4. – P. 467–469.

14. Boshkov, L. K. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis : clinical and laboratory studies / L. K. Boshkov, T. E. Warkentin, C. P. Hayward, M. Andrew, J. G. Kelton // *Br. J. Haematol.* – 1993. – Vol. 84, № 2. – P. 322–328.
15. Gilorami, B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin : a prospective cohort study / B. Gilorami, P. Prandoni, P. M. Stefani, C. Tanduo, P. Sabbion, P. Eichler, R. Ramon, G. Baggio, F. Fabris, A. Girolami // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, № 8. – P. 2955–2959.
16. Greinacher, A. Heparin-associated thrombocytopenia : isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen / A. Greinacher, B. Potzsch, J. Amiral, V. Dummel, A. Eichner, C. Mueller-Eckhardt // *Thromb. Haemost.* – 1994. – Vol. 71, № 2. – P. 247–251.
17. Heit, J. A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents / J. A. Heit, L. J. Melton 3rd, C. M. Lohse, T. M. Petterson, M. D. Silverstein, D. N. Mohr, W. M. O'Fallon // *Mayo. Clin. Proc.* – 2001. – Vol. 76, № 11. – P. 1102–1110.
18. Hirsh, J. Heparin and low-molecular-weight heparin : mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety / J. Hirsh, T. E. Warkentin, S. G. Shaughnessy, S. S. Anand, J. L. Halperin, R. Raschke, C. Granger, E. M. Ohman, J. E. Dalen // *Chest.* – 2001. – Vol. 119 (Suppl. 1). – P. 64S–94S.
19. Nagler, M. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia / M. Nagler, T. Bakchoul // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 116, № 5. – P. 823–834.
20. Newman, P. M. Heparin-induced thrombocytopenia : new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation / P. M. Newman, B. H. Chong // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, № 1. – P. 182–187.
21. Walegna, J. M. Newer insights on the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia / J. M. Walegna, W. P. Jeske, M. M. Prechel, M. Bakhos // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 57–67.
22. Warkentin, T. E. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / T. E. Warkentin, M. N. Levine, J. Hirsh, P. Horsewood, R. S. Roberts, M. Gent, J. G. Kelton // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332, № 20. – P. 1330–1335.
23. Warkentin, T. E. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin, J. G. Kelton // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, № 17. – P. 1286–1292.
24. Warkentin, T. E. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis / T. E. Warkentin, J. G. Kelton // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135, № 7. – P. 502–506.

References

1. Averkov O. V. Ispol'zovanie rivoroksabana u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: dokazatel'naya baza i prisutstvie v deystvuyushchikh rekomendatsiyakh [Application of Rivaroxaban in acute coronary syndrome: evidence and current guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2016, no. 1, pp. 68–72.
2. Arikstra – Ofitsial'naya instruktsiya. [The official instruction of Arixtra]. Available at https://medi.ru/instrukciya/arikstra_7875/ (accessed 12 March 2018)
3. Bivalirudin – Ofitsial'naya instruktsiya [The official instruction of Bivalirudin]. Available at <http://www.minclinic.ru/drugs/B/bivalirudin.html>. (accessed 12 March 2018)
4. Bokarev I. N., Popova L. V., Kozlova T. V. Trombozy i protivotromboticheskaya terapiya v klinicheskoy praktike [Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo [Medical information agency], 2009, 512 p.
5. Bokeriya L. A., Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Andriyashkin A. V., Andriyashkin V. V., Arutyunov G. P., Barinov V. E., Bitsadze V. O., Bodykhov M. K., Britov A. N., Butenko A. V., Vavilova T. V., Vorob'eva N. A., Voskanyan Yu. E., Gavrilenko A. V., Galstyan G. M., Gel'fand B. R., Gilyarov M. Yu., Golubev G. Sh., Zamyatin M. N. i dr. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEO) [Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO)]. *Flebologiya [Journal of Venous Disorders]*, 2015, vol. 9, no. 4–2, pp. 1–52.
6. GOST R 56377-2015. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya). Profilaktika tromboembolicheskikh sindromov [Clinical recommendations (protocols of treatment). Prevention of thromboembolic syndromes]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/120011918> (accessed 06 March 2018)
7. Kuznik B. I. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii: monografiya [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in norm and pathology: monograph.]. Chita, Ekspres-izdatel'stvo [Express Publishing], 2010, 832 p.
8. Levshin N. Yu. Novyy nizkomolekulyarnyy geparin (Tsibor) v komplekse antitromboticheskoy pro-filaktiki u pozhilogo patsienta [New low-molecular-weight heparin (Zibor R) in complex antiplatelet prophylaxis in elderly patient]. *Tromboz, gemostaz i reologiya. [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]*. 2012, no. 2, pp. 55–57.

9. Momot A. P., Grigor'eva E. V., Tsyvkina L. P., Belozherov D. E., Taranenko I. A., Nikitina D. A., Mamaev A. N., Strozenko L. A., Serdyuk G. V., Petrekova O. V., Shakhmatov I. I., Bespalova O. V., Lydina I. V., Lomaev I. S. *Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti: monografiya* [Modern methods of recognition of the state of thrombotic readiness: monograph]. Ed. A. P. Momot, Barnaul, Altai State University, 2011, 138 p.
10. Sturov N. V., Medyantseva D. A. *Ispol'zovanie bemiparina v kachestve sredstva profilaktiki venoznykh trombozov v obshchey khirurgii i operativnoy onkologii* [Bemiparin for venous thrombosis prevention in general surgery and surgical oncology]. *Trudnyy patsient* [Difficult Patient], 2012, no. 12, pp. 24–29.
11. *Tsibor 2500 – Ofitsial'naya instruktsiya* [The official instruction of Zibor 2500]. Available at https://medi.ru/instrukciya/tsibor-2500_2866/ (accessed 12 March 2018)
12. Shulutko E.M. Bemiparin – nizkomolekulyarnyy geparin vtorogo pokoleniya v lechenii i profilaktike venoznykh tromboemboliy [Bemiparin - low-molecular second-generation heparin in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism]. *Trudnyy patsient* [Difficult Patient], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 42–49.
13. Anderson J. A., Saenko E. L. Heparin resistance. *British Journal of Anaesthesia*, 2002, vol. 88, no. 4, pp. 467–469.
14. Boshkov L. K., Warkentin T. E., Hayward C. P., Andrew M., Kelton J. G. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br. J. Haematol.*, 1993, vol. 84, no. 2, pp. 322–328.
15. Girolami B., Prandoni P., Stefani P. M., Tanduo C., Sabbion P., Eichler P., Ramon R., Baggio G., Fabris F., Girolami A. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood*, 2003, vol. 101, no. 8, pp. 2955–2959.
16. Greinacher A., Potzsch B., Amiral J., Dummel V., Eichner A., Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb. Haemost.*, 1994, vol. 71, no. 2, pp. 247–251.
17. Heit J. A., Melton L. J. 3rd, Lohse C. M., Petterson T. M., Silverstein M. D., Mohr D. N., O'Fallon W. M. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents. *Mayo. Clin. Proc.* 2001; vol. 76, no. 11, pp. 1102–1110.
18. Hirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G., Anand S. S., Halperin J. L., Raschke R., Granger C., Ohman E. M., Dalen J. E. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, vol. 119, (Suppl. 1), pp. 64S–94S.
19. Nagler M., Bakchoul T. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *ThrombHaemost*, 2016, vol. 116, no. 5, pp. 823–834.
20. Newman P. M., Chong B. H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood*, 2000, vol. 96, no. 1, pp. 182–187.
21. Walegna J. M., Jeske W. P., Prechel M. M., Bakhos M. Newer insights on the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2004, vol. 30 (Suppl. 1), pp. 57–67.
22. Warkentin T. E., Levine M. N., Hirsh J., Horsewood P., Roberts R. S., Gent M., Kelton J. G. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, no. 20, pp. 1330–1335.
23. Warkentin T. E., Kelton J. G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 344, no. 17, pp. 1286–1292.
24. Warkentin T. E., Kelton J. G. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 2001, vol. 135, no. 7, pp. 502–506.

**НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

Газизова Ильмира Рифовна, доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, Медицинский научный центр, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 5, тел.: (812) 323-65-18, e-mail: ilmira_ufa@rambler.ru.

Зайнуллина Светлана Рамилевна, врач-офтальмолог, отделение офтальмологии № 1, ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 10», Россия, 450112, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Кольцевая, д. 47, тел.: (347) 260-55-25, e-mail: zrsveta@yandex.ru.

Работа посвящена изучению нейропротективного эффекта препарата Семакс у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией. В соответствии с классификацией Американской диабетической ассоциации, всех пациентов разделили на 4 группы, три из которых в течение 10 дней интраназально получали Семакс 0,1 %. Группу контроля составили 15 человек, не страдающих сахарным диабетом. Офтальмологическое обследование больных до лечения выявило снижение остроты зрения, увеличение светочувствительности сетчатки, уменьшение абсолютных и относительных скотом. Наиболее значимые изменения определены у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией с наличием на сетчатке выраженных микроаневризм, точечных и штрихообразных микрогеморрагий. При проведении оптической когерентной томографии в группе пациентов без признаков поражения на глазном дне (I группа) после курса применения препарата Семакс отмечали стабильность показателей морфометрии макулярной сетчатки как в центральной зоне, так и в параfoвеа. Во II группе, у пациентов которой определяли начальную стадию непролиферативной диабетической ретинопатии, наблюдалось снижение толщины сетчатки в foвеа и незначительное снижение данного показателя в других отделах центральной зоны. У пациентов со средней степенью непролиферативной диабетической ретинопатии (III группа) наблюдалось уменьшение толщины сетчатки до субнормальных значений в верхнем и нижнем секторе внутренней зоны и верхнем и носовом секторе наружных зон макулярной области. Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал высокую эффективность применения препарата Семакс у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, нейропротективное лечение, Семакс, оптическая когерентная томография.

**NEUROPROTECTIVE THERAPY
IN PATIENTS WITH NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY**

Gazizova Il'mira R., Dr. Sci. (Med.), ophthalmologist, Medical Scientific Centre «Institute of Experimental Medicine», 5 Universitetskaya Embankment St., Saint Petersburg, 199034, Russia, tel.: (812) 323-65-18, e-mail: ilmira_ufa@rambler.ru.

Zaynullina Svetlana R., ophthalmologist, City Clinical Hospital № 10, 47 Kol'tsevaya St., Ufa, 450112, Russia, tel.: (347) 260-55-25, e-mail: zrsveta@yandex.ru.

The paper considers the study of the neuroprotective effect of the drug Semax in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. According to the classification of the American Diabetes Association, all patients were divided into 4 groups, three of which received Semax 0.1% intranasally within 10 days. The control group consisted of 15 people who did not suffer from diabetes mellitus. Ophthalmological examination of patients before treatment revealed impaired visual acuity, increased photosensitivity of the retina, a decrease in absolute and relative scotomata. The most significant changes were detected in patients with non-proliferative diabetic retinopathy with significant retinal microaneurysms, punctate and dash-like micro hemorrhages on the retina. When conducting optical coherence tomography in the group of patients with no evidence of lesion on the fundus of eye (group I), after a course of therapy with the drug Semax, the stability of the parameters of morphometry of macular retina was noted both in the central zone and in the parafovea. Patients of group II, with the initial stage of nonproliferative diabetic retinopathy, had retinal thickness decrease in the fovea, and a slight decrease of this parameter in other parts of the central zone. Patients with an average degree of non-proliferative diabetic retinopathy (group III) had a decrease in retinal thickness to subnormal values in the upper and lower sectors of the inner zone and the upper and nasal sectors of the outer zones of the macular area. Thus, the analysis of the results of the study showed a high efficacy of Semax in patients with non-proliferative diabetic retinopathy.

Key words: non-proliferative diabetic retinopathy, neuroprotective treatment, Semax, optical coherence tomography.

Введение. Диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной слепоты у людей трудоспособного возраста во всех экономически развитых странах и третьей по частоте причиной понижения зрения у людей старше 65 лет [1, 5]. Несмотря на то, что представление о ДР как сосудистом осложнении сахарного диабета (СД) остается доминирующим [4, 8, 10], в последние годы появились исследования, свидетельствующие о повреждении нейрональных структур сетчатки при СД еще до сосудистых изменений, определяемых с помощью электрофизиологических и психофизических тестов [2]. В 2003 г. A.J. Barber в работе «Новый взгляд на диабетическую ретинопатию как нейродегенеративное заболевание глаза» показал, что в сетчатке при СД происходит апоптоз и постепенная утрата нейронов, изменение экспрессии кислого фибриллярного глиального белка в астроцитах и клетках Мюллера, активация микроглии [7]. Митохондриальный окислительный стресс также рассматривается в качестве причины повреждения нейрональных структур сетчатки, приводящей к усилению апоптоза клеток и активации глии [9, 11]. Также считается, что нарушение функционирования рецепторов инсулина (IRS-2) [6] ведет к апоптозированию нейронов и клеток сосудов при диабете человека и лабораторных животных в результате нарушения инсулинзависимой анаболической активности клеток, а также синтеза белков в них [6, 12].

В настоящее время лечение начальных стадий ДР направлено на коррекцию метаболических и компенсацию микроциркуляторных нарушений. Широкое применение нашли ангиопротекторные и антиоксидантные препараты. Поражение клеток нейроэпителия сетчатки обуславливает включение препаратов нейропротекторного действия в комплекс консервативной терапии ДР. Одним из таких препаратов является Семакс – лекарственное средство, относящееся к классу регуляторных пептидов и оказывающее нейропротекторное, антиоксидантное и антигипоксическое действие. Семакс в малых дозах улучшает энергетические процессы нервной ткани, увеличивает ее адаптационные возможности, повышает ее устойчивость к стрессовым повреждениям, а также гипобарической и сосудистой гипоксии [3].

Цель: изучить нейропротективный эффект препарата Семакс у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией.

Материалы и методы исследования. В продольном проспективном исследовании было проведено обследование 60 больных (120 глаз) с СД 1 и 2 типа с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с компенсированным СД (глюкоза крови 5–7 ммоль/л, гликированный гемоглобин 4,5–6,5 %) и прозрачными глазными средами, а также наличие информированного добровольного согласия. Критериями исключения являлись наличие глаукомы и возрастной макулярной дегенерации, острые воспалительные и неврологические заболевания, прием нейропротекторов других фармакологических групп.

Сегодня имеется несколько классификаций ДР. Американская диабетическая ассоциация (АДА, 2000) классифицирует состояние сетчатки при непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) как:

- ДР 0 – на глазном дне нет признаков поражения;
- НПДР 1 (начальная стадия НПДР) – наличие микроаневризм и точечных геморрагий;
- НПДР 2 (средняя степень НПДР) – наличие на сетчатке микроаневризм более чем в 2 квадрантах, точечных и штрихообразных микрогеморрагий.

Основываясь на классификации АДА, всех пациентов разделили на 4 группы: I группа – 19 человек с ДР 0, II группа – 20 пациентов с НПДР 1, III группа – 21 больной с НПДР 2. IV группу составили 15 человек, не страдающих СД (группа контроля). Рандомизацию больных не проводили.

В течение 10 дней пациенты I, II и III групп получали Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин («Семакс 0,1 %», фирма-производитель ИНПЦ «Пептоген», Россия) (свидетельство об аккредитации на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов № 1429 от 30.12.2016). Препарат вводили интраназально по 2–3 капли 3 раза в день в каждый носовой проход. В группе контроля препарат Семакс был заменен на физиологический раствор.

Офтальмологическое обследование больных до и после лечения включало в себя визометрию, офтальмоскопию, статическую автоматическую периметрию по протоколу 10 : 2 (центральное поле зрения) с определением интегральных показателей локальных дефектов MD (Mean Deviation) и PSD (Pattern Standard Deviation) (Клинический компьютерный периметр Octopus 900 «Haag-Strit AG», Швейцария), оптическую когерентную томографию сетчатки по протоколам: «толщина макулы» с определением толщины слоя нервных волокон в 4 меридианах, «анализ толщины слоя нервных волокон сетчатки» (оптический когерентный томограф Cirrus HD-OCT, «Carl Zeiss Meditec AG», Германия).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием проверки выборки на соответствие законам нормального распределения вероятностей признака в сравниваемых группах и равенства генеральных дисперсий. При наличии нормального распределения оценку достоверности различий осуществляли по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Статистически значимыми считали изменения при $p = 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Осуществлено офтальмологическое обследование пациентов до лечения и выявлено некоторое снижение остроты зрения во всех группах, но наиболее значимое (до $0,75 \pm 0,01$) у пациентов с НПДР 2 (табл. 1).

Таблица 1

Динамика остроты зрения пациентов с НПДР на фоне применения препарата Семакс

Группы	Острота зрения		
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
I	$0,81 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,01^*$	$0,88 \pm 0,04^*$
II	$0,79 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,02^*$	$0,84 \pm 0,07$
III	$0,75 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,03^*$	$0,81 \pm 0,06$
IV	$0,9 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,05$	$0,95 \pm 0,05$

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия у пациентов до и после лечения

При проведении статической автоматической периметрии наблюдали снижение светочувствительности сетчатки и появление абсолютных и относительных скотом в I, II и III группах. По результатам оптической когерентной томографии в I, II и III группах выявлено незначительное увеличение толщины сетчатки в макулярной области, не выходящее за пределы возрастных норм.

После проведенного курса лечения через 1 месяц было отмечено повышение остроты зрения в I, II и III группах. В I группе улучшение произошло на $0,09 \pm 0,01$, во II группе на $0,08 \pm 0,05$ и в III группе на $0,09 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). В контрольной группе было также отмечено повышение остроты зрения, однако оно было незначительным и статистически недостоверным.

При обследовании пациентов через 3 месяца было выявлено незначительное снижение остроты зрения во всех группах по сравнению с результатами, полученными через месяц после начала лечения. Однако стоит отметить, что относительно исходного уровня острота зрения была выше в I, II и III группах, а также существенно не отличалась в IV группе. Изменения остроты зрения после лечения представлены в таблице 1.

Анализ результатов статической автоматической периметрии (табл. 2) показал статистически значимое увеличение светочувствительности сетчатки в I, II и III группах, уменьшение среднего отклонения от возрастной нормы, а также уменьшение абсолютных и относительных скотом. В контрольной группе изменений по результатам статической автоматической периметрии отмечено не было.

Таблица 2

Динамика показателей статической периметрии у пациентов с НПДР на фоне применения препарата Семакс

Параметры	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	до	после	до	после	до	после	до	после
MD, dB	$-1,9 \pm 0,08$	$-1,7 \pm 0,04^*$	$-2,2 \pm 0,05$	$-2,1 \pm 0,08^*$	$-2,8 \pm 0,05$	$-2,6 \pm 0,06^*$	$-0,8 \pm 0,07$	$-0,8 \pm 0,06$
PSD, dB	$2,0 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,03^*$	$2,5 \pm 0,11$	$2,3 \pm 0,09^*$	$3,3 \pm 0,14$	$3,0 \pm 0,08^*$	$1,5 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,06$

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия у пациентов до и после лечения

При проведении оптической когерентной томографии у пациентов контрольной и I, II и III групп выявлены различия в показателях толщины сетчатки (табл. 3). В группе пациентов с ДР 0 (без изменений на глазном дне) после курса применения препарата Семакс отмечали стабильность показателей морфометрии макулярной сетчатки как в центральной зоне, так и в парафовеа. Во II группе (с начальными изменениями) до лечения отмечали увеличение толщины сетчатки по сравнению с группой контроля, что, видимо, связано с гипоксическими явлениями и изменениями в микроциркуляции сетчатки у пациентов с НПДР. После курса лечения препаратом Семакс у пациентов этой группы наблюдалось снижение толщины сетчатки в фовеа и незначительное уменьшение данного показателя в других отделах центральной зоны. Увеличение толщины сетчатки, не выходящее за

допустимые возрастные нормы, также наблюдали у пациентов с НПРД 2 (с выраженными изменениями на сетчатке). У данной группы пациентов после лечения также наблюдался положительный эффект. Уменьшение толщины сетчатки до субнормальных значений было отмечено в верхнем и нижнем секторе внутренней зоны и верхнем и носовом секторе наружных зон макулярной области. В группе контроля при сравнении результатов толщины сетчатки до и после лечения статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 3

**Динамика толщины сетчатки в макулярной области
у пациентов с НПРД на фоне лечения препаратом Семакс**

Толщина сетчатки, мкм	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Fovea centralis	243,18 ± 2,71	241,98 ± 3,02	258,19 ± 1,89	252,17 ± 2,11*	283,21 ± 2,45	281,89 ± 3,54	232,36 ± 2,39	233,21 ± 2,11
Temporal inner macula	295,72 ± 4,12	294,16 ± 2,18	297,94 ± 1,86	296,37 ± 2,20	300,45 ± 5,17	298,88 ± 4,82	256,37 ± 3,18	255,88 ± 3,02
Superior inner macula	296,93 ± 3,17	296,14 ± 1,98	298,46 ± 4,79	297,12 ± 2,41	304,55 ± 1,75	300,96 ± 1,57*	262,14 ± 2,57	262,61 ± 2,73
Nasal inner macula	300,14 ± 3,16	299,92 ± 4,03	304,29 ± 2,01	300,97 ± 1,99*	305,14 ± 4,13	304,91 ± 3,48	261,51 ± 2,75	260,97 ± 4,66
Inferior inner macula	289,49 ± 2,17	285,74 ± 1,79*	297,41 ± 4,06	296,49 ± 3,69	299,07 ± 1,12	297,78 ± 2,06*	265,46 ± 3,19	265,56 ± 3,64
Temporal outer macula	276,03 ± 1,77	272,83 ± 1,74*	279,37 ± 4,04	276,63 ± 3,43	281,19 ± 2,14	280,19 ± 5,04	239,19 ± 2,96	239,99 ± 1,74
Superior outer macula	264,09 ± 4,19	263,74 ± 3,96	266,94 ± 2,87	264,13 ± 2,65	270,81 ± 1,97	265,45 ± 3,14*	255,74 ± 1,56	254,96 ± 1,99
Nasal outer macula	275,65 ± 4,25	275,06 ± 2,61	277,61 ± 2,19	276,85 ± 3,37	281,78 ± 1,99	278,95 ± 1,65*	261,65 ± 2,36	262,01 ± 1,93
Inferior outer macula	256,87 ± 3,18	255,28 ± 2,64	269,65 ± 3,29	268,21 ± 2,54	277,98 ± 4,44	276,81 ± 1,63	247,21 ± 2,04	247,05 ± 1,78

*Примечание: достоверные различия * – $p < 0,05$ до и после лечения*

Проанализировав полученные сведения по динамике морфометрических показателей макулярной области сетчатки до и после применения препарата Семакс у пациентов с НПРД, можно сделать вывод о том, что уменьшение толщины сетчатки до субнормальных значений связано с положительным антигипоксическим и нейропротективным воздействием препарата.

Субъективно пациенты положительно оценивали проведенное лечение, отмечая в основном повышение остроты зрения и усиление яркости предметов.

Выводы:

1. Анализ результатов проведенного лечения показал высокую эффективность применения препарата Семакс у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией.

2. У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией после применения препарата Семакс выявлено повышение остроты зрения, особенно в группе с отсутствием изменений на сетчатке. В остальных группах наблюдали стабилизацию зрительных функций.

3. По данным статической автоматической периметрии у пациентов как с непролиферативной диабетической ретинопатией, так и с отсутствием изменений на сетчатке после применения препарата Семакс отмечено увеличение светочувствительности сетчатки и уменьшение абсолютных и относительных скотом.

4. После курса применения препарата Семакс у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией по данным оптической когерентной томографии нивелировались различия в толщине макулярной зоны сетчатки относительно показателей до лечения.

Список литературы

1. Астахов, Ю. С. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациентов) / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадрин, А. Б. Лисочкина // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2004. – № 2. – С. 85–92.

2. Мальцев, Э. В. Нейродегенерация и нейропротекция при диабетической ретинопатии / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Долохова // Офтальмологический журнал (Украина). – 2012. – № 1 (444). – С. 67–72.

3. Полуни, Г. С. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва / Г. С. Полуни, С. М. Нуриева, Д. Л. Баяндин, Н. Л. Шеремет, Л. А. Андреева // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т. 116, № 1. – С. 15–18.
4. Репкина, М. Ю. О патогенезе диабетической ретинопатии / М. Ю. Репкина // Российская педиатрическая офтальмология. – 2010. – № 2. – С. 42–46.
5. Скоробогатова, Е. С. Инвалидность по зрению вследствие сахарного диабета / Е. С. Скоробогатова. – М. : Медицина, 2003. – 208 с.
6. Antonetti, D. A. Diabetic retinopathy. Seeing beyond glucose – induced micro vascular disease / D. A. Antonetti, A. J. Barber, S. K. Bronson, W. M. Freeman, T. W. Gardner, L. S. Jefferson, M. Kester, S. R. Kimball, J. K. Krady, K. F. LaNoue, C. C. Norbury, P. G. Quinn, L. Sandirasegarane, I. A. Simpson // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 2401–2411.
7. Barber, A. J. A new view of diabetic retinopathy : a neurodegenerative disease of the eye / A. J. Barber // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 27, № 2. – P. 283–290.
8. Bhatwadekar, A. A new advanced glycation inhibitor, LR-90, prevents experimental diabetic retinopathy in rats / A. Bhatwadekar, J. V. Glenn, J. L. Figarola, S. Scott, T. A. Gardiner, S. Rahbar, A. W. Stitt // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 92, № 4. – P. 545–547.
9. Feit-Leichman, R. A. Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy : relation to neuronal and glial changes / R. A. Feit-Leichman, R. Kinouchi, M. Takeda, Z. Fan, S. Mohr, T. S. Kern, D. F. Chen // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, № 11. – P. 4281–4287.
10. Longo-Mbenza, B. Higher pulse pressure, systolic arterial hypertension, duration of diabetes and family history of diabetes in Central Africans / B. Longo-Mbenza, A. Nsungu J. Nkondi Mbadi, S. Mbungu Fuele // Int. J. Diabetes and Metabolism. – 2008. – Vol. 16. – P. 17–23.
11. Silva, K. C. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes / K. C. Silva, M. A. B. Rosales, S. K. Biswas, J. B. Lopes de Faria, J. M. Lopes de Faria // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 1382–1390.
12. Yi, X. Insulin receptor substrate-2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells / X. Yi, M. Schubert, N. S. Peachey, K. Suzuma, D. J. Burks, J. A. Kushner, I. Suzuma, C. Cahill, C. L. Flint, M. A. Dow, R. L. Leshan, G. L. King, M. F. White // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 1240–1248.

References

1. Astakhov Yu. S., Shadrichev F. E., Lisochnikina A. B. Diabeticheskaya retinopatiya (taktika vedeniya patsientov) [Diabetic retinopathy (conducting tactic). Klinicheskaya oftal'mologiya [RMJ “Clinical Ophthalmology”], 2004, no. 2, pp. 85–92.
2. Mal'tsev E. V., Zborovskaya A. V., Dolokhova A. E. Neyrodegeneratsiya i neyroprotektsiya pri diabeticheskoy retinopatii [Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy]. Oftal'mologicheskii zhurnal (Ukraina) [Journal of Ophthalmology (Ukraine)], 2012, no. 1 (444), pp. 67–72.
3. Polunin G. S., Nurieva S. M., Bayandin D. L., Sheremet N. L., Andreeva L. A. Opredelenie terapev-ticheskoy effektivnosti novogo otechestvennogo preparata “Semaks” pri zabolovaniyakh zritel'nogo nerva [Evaluation of therapeutic effect of new Russian drug semax in optic nerve disease]. Vestnik oftal'mologii [The Russian Annals of Ophthalmology], 2000, vol. 116, no. 1, pp. 15–18.
4. Rепкина М. Ю. О патогенезе диабетической ретинопатии [On the pathogenesis of diabetic retinopathy]. Rossiyskaya pедиатричeskaya oftal'mologiya [Russian Pediatric Ophthalmology], 2010, № 2, pp. 42–46.
5. Skorobogatova E. S. Invalidnost' po zreniyu vsledstvie sakharnogo diabeta [Disability due to diabetes]. Moscow, Medicine, 2003, 208 p.
6. Antonetti D. A., Barber A. J., Bronson S. K., Freeman W. M., Gardner T. W., Jefferson L. S., Kester M., Kimball S. R., Krady J. K., LaNoue K. F., Norbury C. C., Quinn P. G., Sandirasegarane L., Simpson I. A. Diabetic retinopathy. Seeing beyond glucose – induced micro vascular disease // Diabetes. 2006. vol. 55, no. 9, pp. 2401–2411.
7. Barber A. J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2003. vol. 27, no. 2, pp. 283–290.
8. Bhatwadekar A., Glenn J. V., Figarola J. L., Scott S., Gardiner T. A., Rahbar S., Stitt A. W. A new advanced glycation inhibitor, LR-90, prevents experimental diabetic retinopathy in rats. Br. J. Ophthalmol. 2008. vol. 92, no. 4, pp. 545–547.
9. Feit-Leichman R. A., Kinouchi R., Takeda M., Fan Z., Mohr S., Kern T. S., Chen D. F. Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005, vol. 46 no. 11, pp. 4281–4287.
10. Longo-Mbenza B., Nkondi Mbadi A. Nsungu J., Mbungu Fuele S. Higher pulse pressure, systolic arterial hypertension, duration of diabetes and family history of diabetes in Central Africans. Int. J. Diabetes and Metabolism, 2008, vol. 16, pp. 17–23.

11. Silva K. C., Rosales M. A. B., Biswas S. K., Lopes de Faria J. B., Lopes de Faria J. M. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes. *Diabetes*. 2009, vol. 58, no. 6, pp. 1382–1390.

12. Yi X., Schubert M., Peachey N. S., Suzuma K., Burks D. J., Kushner J. A., Suzuma I., Cahill C., Flint C. L., Dow M. A., Leshan R. L., King G. L., White M. F. Insulin receptor substrate–2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells. *J. Neurosci.*, 2005, vol. 25, no. 5, pp. 1240–1248.

УДК 616.125:616.1+616.24

14.01.00 – Клиническая медицина

© Х.М. Галимзянов, Т.А. Уклистая, О.С. Полунина,

И.В. Севостьянова, Л.В. Заклякова, 2018

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Уклистая Татьяна Ароновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: uklistaya.tatyana@yandex.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Изучены структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиографии у 94 пациентов с изолированной хронической обструктивной болезнью легких, изолированной артериальной гипертензией, а также при кардиореспираторной сочетанной патологии. В результате проведенного исследования выявлено, что размеры левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка и показатель индекса массы левого желудочка были статистически значимо выше в группе пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией, показатели скорости раннего наполнения левого желудочка и правого желудочка были статистически значимо ниже в группе пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Величины скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка, соотношения скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости позднего наполнения левого желудочка и соотношения скорости раннего наполнения правого желудочка к скорости его позднего наполнения были также статистически значимо ниже в группе пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE RIGHT AND LEFT HEART IN COMBINED CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY

Galimzyanov Khalil M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Uklistaya Tat'yana A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, email: uklistaya.tatyana@yandex.ru.

Polunina Ol'ga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Zaklyakova Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

We have studied structural and functional changes of the right and left heart according to echocardiography in 94 patients with isolated chronic obstructive pulmonary disease, isolated arterial hypertension, as well as cardiorespiratory combined pathology. The result of the study revealed that the size of the left atrium, thickness of the interventricular septum, thickness of the back wall of the left ventricle, myocardial mass of the left ventricle and the index of left ventricular mass were statistically significantly higher in the group of patients with combined cardiorespiratory pathology, indices of early filling velocity in the left ventricle and the right ventricle were statistically significantly lower in the group of patients with combined cardiorespiratory pathology. Velocity of early and late left ventricular filling, the ratio of early left ventricular filling velocity to late left ventricular filling velocity and the ratio of early right ventricular filling velocity to the velocity of its late filling were also statistically significantly lower in the group of patients with combined cardiorespiratory pathology.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.*

Введение. Ремоделирование сердца представляет собой комплексное изменение его структуры и функций, а также адаптационный механизм, который позволяет сердцу выполнять насосную функцию. Со временем этот механизм приводит к противоположному эффекту, дезадаптивные последствия которого способствуют прогрессированию заболевания и увеличению смертности среди пациентов [3, 7, 10, 19].

Ремоделирование сердца является прерогативой не только больных кардиологического профиля, часто ремоделирование миокарда развивается и у пациентов с пульмональной патологией, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [2, 8, 13, 15, 18, 20].

Особый интерес исследователей вызывает изучение структурных изменений сердца у пациентов с кардиореспираторной патологией, так как у них в связи с наличием общих звеньев патогенеза (воспаление [5], развитие эндотелиальной дисфункции [1, 4, 14] и др.) увеличивается негативное влияние взаимоотношающихся факторов на течение и исход заболевания, в том числе и на развитие ремоделирования миокарда [6, 9, 11, 12].

В связи с вышесказанным раннее выявление структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией является перспективным направлением современной медицины [16, 17, 21].

Цель: изучить структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии при сочетанной кардиореспираторной патологии.

Материалы и методы исследования. В общей сложности было обследовано 124 пациента, которые были дифференцированы на три группы: 1 группа – 40 человек с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 2 группа – 30 обследованных с изолированной артериальной гипертензией (АГ), 3 группа – 24 пациента с АГ и ХОБЛ. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых лиц (без признаков поражения органов дыхания и сердечно-сосудистой системы).

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), получении физикальных данных (антропометрия, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация). Одышку как

один из основных клинических признаков ХОБЛ оценивали по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC). Для оценки выраженности симптомов у пациентов использовали тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Анамнез курения рассчитывали по формуле: общее количество пачек/лет = количество выкуриваемых в день пачек × число лет курения. При этом одна условная пачка содержит 20 сигарет. При антропометрии измеряли рост, вес и рассчитывали индекс массы тела. Тест с 6-минутной ходьбой проводили в соответствии со стандартным протоколом. Рассчитывали индекс BODE, суммарно отражающий степень клинико-функциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ и учитывающий тяжесть одышки по шкале mMRC, ИМТ, значение ОФВ1 и 6MWD.

На ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) в одномерном (М), двумерном (В) режимах, а также в режиме доплер-эхокардиоскопии (с частотой датчика 3,5 МГц). Оценивали следующие показатели ЭхоКГ:

- размеры левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП);
- конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ);
- конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ);
- конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ);
- конечный диастолический объем левого (КДО ЛЖ) и правого (КДО ПЖ) желудочков;
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП);
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС ЛЖ);
- масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ, иММ ЛЖ);
- размер аорты (АО);
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ);
- размер правого предсердия (ПП);
- толщина передней стенки правого желудочка в диастолу (ТПС ПЖ);
- размер легочной артерии (ЛА);
- среднее давление в легочной артерии (СрДЛА);
- общее легочное сопротивление (ОЛС);
- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС);
- величина скорости раннего диастолического наполнения левого (Е ЛЖ) и правого (Е ПЖ) желудочков;
- величина скорости позднего диастолического наполнения левого (А ЛЖ) и правого (А ПЖ) желудочков;
- соотношения скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости позднего наполнения левого желудочка и правого желудочка (Е/А ЛЖ, Е/А ПЖ).

Обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica for Windows» v. 11.0 (США). Уровень статистической значимости данных составил $p = 0,05$. Для проверки нормальности распределения признака использовали теста Колмогорова-Смирнова. Все данные представлены в виде: Ме и (5;95 перцентили).

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования была осуществлена оценка планиметрических и гемодинамических параметров правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии (табл. 1). Размеры ЛП были статистически значимо ($p = 0,049$, $p = 0,034$) выше в группе пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными с изолированной ХОБЛ. Не выявлено статистически значимых различий в показателях КСР, КДР, КСО и КДО левого желудочка между группой больных с изолированной ХОБЛ и больными с сочетанной патологией. Показатели ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММ ЛЖ, иММ ЛЖ и ФВ ЛЖ были статистически значимо выше ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $P_{1-3} = 0,048$, соответственно) у пациентов, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ, по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ. Не выявлено статистически значимых различий в показателях размеров ПП, КДР ПЖ, ТПС ПЖ, СрДЛА, аорты, размера ЛА и ОПСС между больными с сочетанием ХОБЛ и АГ и больными с изолированной ХОБЛ.

Планиметрические и гемодинамические параметры правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ, больных с артериальной гипертонией и при сочетании ХОБЛ с артериальной гипертонией (Ме (Q25:Q75))

Параметры	Больные с изолированной ХОБЛ, n = 40	Больные с изолированной АГ, n = 30	Больные ХОБЛ с АГ, n = 24	Уровень значимости, p
	1 группа	2 группа	3 группа	
ЛП1, мм	34,5 (30,0 : 36,0)	36,0 (33,0 : 39,0)	36,5 (33,0 : 40,0)	P ₁₋₃ = 0,049 P ₂₋₃ = 0,595
ЛП2, мм	42,0 (38,0 : 44,0)	44,0 (42,0 : 47,0)	45,0 (39,5 : 47,5)	P ₁₋₃ = 0,034 P ₂₋₃ = 0,801
КСР ЛЖ, мм	30,0 (28,0 : 33,0)	31,0 (27,0 : 36,0)	32,0 (28,0 : 35,0)	P ₁₋₃ = 0,475 P ₂₋₃ = 0,869
КДР ЛЖ, мм	44,5 (40,9 : 48,1)	42,0 (44,9 : 50,1)	48,5 (42,9 : 51,1)	P ₁₋₃ = 0,062 P ₂₋₃ = 0,621
КСО ЛЖ, мл	35,0 (29,5 : 44,2)	38,0 (26,9 : 54,5)	41,0 (29,5 : 50,8)	P ₁₋₃ = 0,487 P ₂₋₃ = 0,827
КДО ЛЖ, мл	90,1 (74,1 : 107,6)	92,4 (78,5 : 118,3)	110,2 (83,2 : 123,7)	P ₁₋₃ = 0,067 P ₂₋₃ = 0,576
ТМЖП, мм	10,0 (9,0 : 10,0)	13,0 (11,0 : 14,0)	13,0 (12,0 : 16,0)	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,247
ТЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0 : 10,0)	13,0 (11,0 : 14,0)	13,0 (12,0 : 16,0)	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,105
ММ ЛЖ, г	219,9 (182,7 : 251,8)	261,0 (192,5 : 327,9)	305,7 (238,2 : 366,9)	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,065
иММ ЛЖ г/м ²	116,2 (102,0 : 145,7)	132,7 (111,4 : 175,3)	168,2 (139,5 : 218,5)	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,049
Ао, мм	34,0 (32,0 : 37,0)	32,0 (30,0 : 36,0)	33,5 (30,5 : 35,0)	P ₁₋₃ = 0,163 P ₂₋₃ = 0,595
ФВ ЛЖ, %	57,7 (53,4 : 65,6)	57,8 (53,3 : 65,8)	62,2 (58,3 : 66,3)	P ₁₋₃ = 0,048 P ₂₋₃ = 0,177
ПП1, мм	34,0 (31,0 : 39,5)	32,0 (29,0 : 34,0)	34,0 (30,0 : 38,0)	P ₁₋₃ = 0,879 P ₂₋₃ = 0,046
ПП2, мм	42,0 (39,0 : 45,5)	41,0 (40,0 : 43,0)	42,0 (39,5 : 46,0)	P ₁₋₃ = 0,851 P ₂₋₃ = 0,049
КДР ПЖ, мм	28,0 (24,0 : 35,0)	25,0 (24,0 : 26,0)	25,5 (22,5 : 34,5)	P ₁₋₃ = 0,149 P ₂₋₃ = 0,558
ТПСПЖ, мм	4,5 (4,0 : 7,0)	4,0 (3,0 : 4,0)	4,0 (4,0 : 6,5)	P ₁₋₃ = 0,222 P ₂₋₃ = 0,004
ЛА, мм	24,0 (21,0 : 27,5)	18,0 (18,0 : 19,0)	22,5 (19,0 : 30,0)	P ₁₋₃ = 0,574 P ₂₋₃ < 0,001
СрдЛА, мм. рт. ст.	25,5 (21,0 : 30,0)	17,5 (17,0 : 20,0)	23,0 (20,0 : 30,0)	P ₁₋₃ = 0,401 P ₂₋₃ < 0,001
ОЛС, Дин × с × см ⁻⁵	380,6 (293,7 : 480,8)	230,5 (187,6 : 273,6)	353,0 (227,2 : 408,9)	P ₁₋₃ = 0,202 P ₂₋₃ = 0,002
ОПСС, Дин × с × см ⁻⁵	1836,8 (1430,1 : 2155,2)	1874,8 (1661,9 : 2225,6)	1953,1 (1528,4 : 2261,4)	P ₁₋₃ = 0,667 P ₂₋₃ = 0,754

Величина иММ ЛЖ, размеры ПП, ТПСЖ, ЛА, СрдЛА и ОЛС были статистически значимо выше (p = 0,049, p = 0,046, p = 0,049, p = 0,004, p < 0,001, p = 0,002, соответственно) в группе больных ХОБЛ с АГ по сравнению с группой больных с изолированной АГ. Остальные значения в группе больных ХОБЛ с АГ по сравнению с группой больных с изолированной АГ были статистически незначимы (ЛП, КСР, КДР, КСО, КДО, ТЗС, ФВ ЛЖ, ТМЖП, ММ ЛЖ, АО, КДР ПЖ, ОПСС).

Гипертрофия ЛЖ диагностирована у 20 (80,3 %) пациентов, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и у 18 (60,0 %) обследованных с изолированной АГ.

Среди пациентов с сочетанной патологией были выявлены следующие варианты ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование – в 4 случаях, концентрическая гипертрофия – в 17 наблюдениях, эксцентрическая гипертрофия без дилатации – в 3 эпизодах. А среди пациентов

с изолированной АГ определяли следующие варианты ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия – в 4 случаях, концентрическое ремоделирование – в 8 наблюдениях, концентрическая гипертрофия – в 15 эпизодах, эксцентрическая гипертрофия без дилатации – в 3 наблюдениях (рис.).

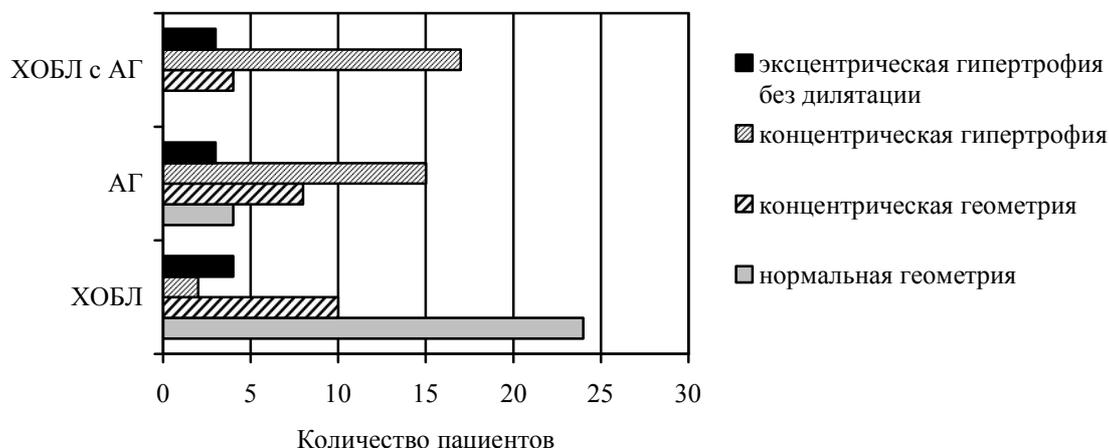


Рис. Распределение типов ремоделирования ЛЖ у больных с изолированной ХОБЛ, изолированной артериальной гипертензией и при сочетании ХОБЛ с артериальной гипертензией

Различия в распределении типов ремоделирования ЛЖ между группами больных с изолированной АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ были статистически не значимыми ($\chi^2 = 4,9$, $df = 4$, $p = 0,303$).

Гипертрофия миокарда ЛЖ была выявлена у 8 (33,3 %) человек, а дилатация ЛЖ у 7 (29,2 %), страдающих ХОБЛ в сочетании с АГ и у 19 (47,5 %) и 15 (37,5 %) человек, соответственно, с изолированной ХОБЛ. Признаки легочной гипертензии диагностированы у 20 (50 %) больных с изолированной ХОБЛ и у 11 (45,8 %) обследованных – при сочетанной патологии.

На втором этапе исследования были проанализированы параметры импульсно-волнового доплера, полученные с митрального и трикуспидального клапанов по данным эхокардиоскопии (табл. 2).

Таблица 2

Параметры импульсно-волнового доплера, полученные с митрального и трикуспидального клапанов у больных ХОБЛ, больных с артериальной гипертензией и при сочетании ХОБЛ с артериальной гипертензией (Me (Q25:Q75))

Параметры	Больные с изолированной ХОБЛ, n = 40	Больные с изолированной АГ, n = 30	Больные ХОБЛ с АГ, n = 24	Уровень значимости, p
	1 группа	2 группа	3 группа	
Е ЛЖ, м/сек	0,68 (0,63 : 0,73)	0,65 (0,60 : 0,70)	0,60 (0,55 : 0,64)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,010$
А ЛЖ, м/сек	0,58 (0,53 : 0,60)	0,65 (0,55 : 0,75)	0,61 (0,56 : 0,64)	$P_{1-3} = 0,019$ $P_{2-3} = 0,130$
Е/А ЛЖ	1,19 (1,07 : 1,34)	1,16 (0,86 : 1,23)	0,97 (0,90 : 1,15)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,695$
Е ЛЖ, м/сек	0,46 (0,41 : 0,55)	0,53 (0,51 : 0,54)	0,49 (0,42 : 0,52)	$P_{1-3} = 0,994$ $P_{2-3} = 0,001$
А ЛЖ, м/сек	0,39 (0,36 : 0,45)	0,34 (0,33 : 0,35)	0,36 (0,33 : 0,49)	$P_{1-3} = 0,462$ $P_{2-3} = 0,177$
Е/А ЛЖ	1,20 (1,0 : 1,43)	1,62 (1,49 : 1,64)	1,19 (0,96 : 1,59)	$P_{1-3} = 0,846$ $P_{2-3} = 0,005$

Показатель скорости раннего наполнения ЛЖ в группе пациентов с ХОБЛ с АГ был статистически значимо ($p = 0,001$) ниже, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. Величины скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ, соотношения скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости позднего наполнения ЛЖ у пациентов с ХОБЛ и АГ были статистически значимо более низкими

($p < 0,001$, $p = 0,019$, $p < 0,001$) чем у пациентов с изолированной АГ. Показатели скорости раннего наполнения ПЖ, соотношения скорости раннего наполнения ПЖ к скорости его позднего наполнения у пациентов ХОБЛ с АГ были статистически значимо более низкими ($p = 0,001$ и $p = 0,005$) чем у пациентов с изолированной АГ.

Не выявлено статистически значимых различий в частоте регистрации и типах диастолической дисфункции ПЖ между группой больных ХОБЛ с АГ и изолированной ХОБЛ. Диастолическая дисфункция ПЖ зарегистрирована у 14 (58,3 %) человек с сочетанной патологией (I тип определен у 10 пациентов, II – у 1 обследованного и III – у 3 больных), против 20 (50 %) с изолированной ХОБЛ (I тип определен у 10 пациентов, II – у 8 обследованных и III – у 2 больных). Диастолическая дисфункция ЛЖ отмечена у 14 (58,3 %) пациентов с ХОБЛ и АГ (у всех по I типу), у 12 (40,0 %) обследованных с изолированной АГ (различия статистически не значимы $\chi^2 = 1,1$ $df = 1$, $p = 0,287$) и у 4 (10,0 %) больных с изолированной ХОБЛ (у всех по I типу) (различия статистически значимы $\chi^2 = 15,0$, $df = 1$, $p < 0,001$).

Заключение. После анализа структурных и функциональных изменений правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии было выявлено, что размеры левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка и показатель индекса массы левого желудочка были статистически значимо выше в группе пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Статистически значимых различий в количестве пациентов с гипертрофией левого желудочка, а также в показателях вариантов ремоделирования левого желудочка обнаружено не было. Показатели скорости раннего наполнения левого и правого желудочков были статистически значимо ниже в группе больных с сочетанной кардиореспираторной патологией. Величины скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка, соотношения скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости его позднего наполнения и соотношения скорости раннего наполнения правого желудочка к скорости его позднего наполнения были также статистически значимо ниже в группе больных с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / А. Х. Ахминеева // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 20–23.
2. Василец, Е. М. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е. М. Василец, Е. А. Ратанова, Н. Е. Григориади, Н. С. Карпунина, А. В. Петруша, А. А. Кривая, А. В. Туева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 119.
3. Закирова, А. Н. Профибротические факторы и ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44–48.
4. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
5. Кузьмичев, Б. Ю. Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, М. С. Аджян // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 44–50.
6. Митрохина, Д. С. Ремоделирование размеров левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева, И. С. Белякова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 31–38.
7. Мясоедова, Е. И. Фракция фиброза миокарда и структурное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 98–103.
8. Некрасов, А. А. Активация нейрогормональных систем как независимый механизм ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Некрасов, А. Н. Кузнецов, О. В. Мельниченко // Клиническая медицина. – 2014. – № 5. – С. 50–54.
9. Новикова, Н. Е. Генетический анализ полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 у больных ХОБЛ с наличием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № S3. – С. 130.
10. Осипова, О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов, О. А. Годлевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32, № 22 (219). – С. 18–25.

11. Полунина, Е. А. Результаты анализа состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е. А. Полунина, Ю. Г. Шварц, Г. Т. Гусейнов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 6. – С. 139.
12. Полунина, О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О. С. Полунина, И. А. Михайлова, И. А. Кудряшева // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – № 2. – С. 32–33.
13. Сафарова, А. Ф. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки / А. Ф. Сафарова, Р. Е. Ахметов, А. С. Клименко, С. В. Виллевалде, Ю. В. Котовская // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2011. – Т. 20, № 3. – С. 71–74.
14. Севостьянова, И. В. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме / И. В. Севостьянова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Н. Ю. Перова, И. С. Белякова, Е. А. Полунина // *Астраханский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 56–61.
15. Холов, Г. А. Роль ранних признаков ремоделирования сердца в прогнозе хронической обструктивной болезни легких / Г. А. Холов, М. Л. Кенжаев, У. Ш. Ганиев, Н. О. Джураева, С. И. Абдижалилова // *Наука молодых*. – 2015. – № 1. – С. 56–67.
16. Agoston-Coldea, L. Right Atrium Volume Index in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Agoston-Coldea, D. Petrovai, I. Mihalcea, R. Revnic, T. Mocan, S. Lupu // *Acta Cardiol. Sin.* – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 325–336.
17. Amsallem, M. Investigating the value of right heart echocardiographic metrics for detection of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease / M. Amsallem, D. Boulate, Z. Kooreman, R. T. Zamanian, G. Fadel, I. Schnittger, E. Fadel, M. V. McConnell, G. Dhillon, O. Mercier, F. Haddad // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – Vol. 33, № 6. – P. 825–835.
18. Fisk, M. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Large Case-Controlled Study / M. Fisk, C. M. McEniery, N. Gale, K. Mäki-Petäjä, J. R. Forman, M. Munnery, J. Woodcock-Smith, J. Cheriyan, D. Mohan, J. Fuld, R. Tal-Singer, M. I. Polkey, J. R. Cockcroft, I. B. Wilkinson // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 499–506.
19. Gurrin, J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle / J. Gurrin // *Lancet*. – 2007. – Vol. 87. – P. 180–223.
20. Mancini, G. B. J. Does Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cause Cardiovascular Disease? / G. B. J. Mancini, J. A. Fleetham // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 409–410.
21. Pelà, G. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD / G. Pelà, M. Li Calzi, S. Pinelli, R. Andreoli, N. Sverzellati, G. Bertorelli, M. Goldoni, A. Chetta // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1015–1022.

References

1. Akhmineeva A. Kh. Biokhimiicheskiye markery disfunktsii endoteliya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s gipertonicheskoy boleznyu, ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2014, vol. 86, no. 3, pp. 20–23.
2. Vasilets E. M., Ratanova E. A., Grigoriadi N. E., Karpunina N. S., Petrusha A. V., Krivaya A. A., Tuyeva A. V. Markery fibroza i strukturno-funktsional'nye parametry levogo predserdiya u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy [The markers of fibrosis and the echocardiographic parameters of the left atrium in patients with atrial fibrillation]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*, 2013, no. 2, pp. 119.
3. Zakirova A. N. Fatkullina E. Z., Zakirova N. E. Profibroticheskie faktory i remodelirovanie miokarda levogo zheludochka u zhenshchin s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom [Profibrotic factors and remodeling of the left ventricle in women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana [Bashkortostan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. 44–48.
4. Kudryasheva I. A., Novikova N. E., Akhmineeva A. Kh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiei [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*, 2013, no. 3, pp. 134.
5. Kuz'michev B. Yu., Polunina E. A., Kuz'michev K. Yu., Lipnitskaya E. A., Adzhyan M. S. Issledovanie urovnya gomotsisteina u patsientov s infarktomyokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The study of homocysteine level in patients with myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. 44–50.
6. Mitrokhina D. S., Polunina E. A., Polunina O. S., Maslyayeva G. Yu., Belyakova I. S. Remodelirovanie razmerov levykh otdelov serdtsa pri arterial'noy gipertenzii, stenokardii napryazheniya i pri ikh sochetanii [Size remodeling of the left heart sections in arterial hypertension, angina pectoris tension and their combination] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 31–38.

7. Myasoedova E. I. Fraktsiya fibroza miokarda i strukturnoe remodelirovanie levykh otdelov serdtsa u pacientov s ishemicheskoy kardiomiopatiey [The fraction of myocardial fibrosis and structural remodeling of the left heart in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 98–103.
8. Nekrasov A. A., Kuznetsov A. N., Melnichenko O. V. Aktivatsiya neyrogormonal'nykh sistem kak nezavisimyy mekhanizm remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Activation of neurohormonal system as an independent mechanism of heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*, 2014, no. 5, pp. 50–54.
9. Novikova N. E., Kudryasheva I. A. Geneticheskii analiz polimorfizma gena vtoroy fazy detoksikatsii NAT2 u bol'nykh KhOBL s nalichiem ishemicheskoy bolezn'i serdtsa i arterial'noy gipertonii [Genetic analysis of polymorphism of phase II detoxification gene NAT2 in patients with COPD with the presence of ischemic heart disease and arterial hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 2013, vol. 12, no. S3, pp. 130.
10. Osipova O. A., Plaksina K. G., Komisov A. A., Godlevskaya O. A. Patogeneticheskiye mekhanizmy uchastiya mezhkлетochnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdtsa u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy]*, 2015, vol. 32, no. 22 (219), pp. 18–25.
11. Polunina E. A., Shvarts Yu. G., Guseynov G. T. Rezul'taty analiza sostoyaniya vazomotornoy funktsii sosudistogo endoteliya pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The results of the analysis of the state of vasomotor function of endothelium in chronic heart failure]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*, 2017, no. 6, pp. 139.
12. Polunina O. S., Mikhaylova I. A., Kudryasheva I. A. Sostoyanie sistemy gemostaza u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh u pozhilykh [The state of the hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in elderly]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research]*, 2005, no. 2, pp. 32–33.
13. Safarova A. F., Akhmetov R. E., Klimenko A. S., Villeval'de S. V., Kotovskaya Yu. V. Rol' miokardial'nogo fibroza v razvitii remodelirovaniya levogo zheludochka i sovremennyye metody ego otsenki [The role and noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*, 2011, vol. 20, no. 3, pp. 71–74.
14. Sevost'yanova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P., Perova N. Yu., Belyakova I. S., Polunina E. A. Vliyaniye tsitokinov s khemotaksicheskimi svoystvami na sostoyanie sosudistogo endoteliya pri bronkhial'noy astme [The influence of cytokines with chemotactic properties on the condition of vascular endothelium in bronchial asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 56–61.
15. Kholov G. A., Kenzhaev M. L., Ganiev U. Sh., Dzhuraeva N. O., Abdizhalilova S. I. Rol' rannikh priznakov remodelirovaniya serdtsa v prognoze khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'i legkikh [Role of early signs of remodelling of heart in the forecast of the chronic obstructive illness of lungs]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of the Young (Eruditio Juvenium)]*, 2015, no. 1, pp. 56–67.
16. Agoston-Coldea L., Petrovai D., Mihalcea I., Revnic R., Mocan T., Lupu S. Right Atrium Volume Index in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Cardiol. Sin.*, 2015, vol. 31, no. 4, pp. 325–336.
17. Amsallem M., Boulate D., Kooreman Z., Zamanian R. T., Fadel G., Schnittger I., Fadel E., McConnell M. V., Dhillon G., Mercier O., Haddad F. Investigating the value of right heart echocardiographic metrics for detection of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2017, vol. 33, no. 6, pp. 825–835.
18. Fisk M., McEniery C. M., Gale N., Mäki-Petäjä K., Forman J. R., Munnery M., Woodcock-Smith J., Cheriyan J., Mohan D., Fuld J., Tal-Singer R., Polkey M. I., Cockcroft J. R., Wilkinson I. B. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study. *Hypertension*, 2018, vol. 71, no. 3, pp. 499–506.
19. Gurrin J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle. *Lancet*, 2007, vol. 87, pp. 180–223.
20. Mancini G. B. J., Fleetham J. A. Does Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cause Cardiovascular Disease?. *Hypertension*, 2018, vol. 71, no. 3, pp. 409–410.
21. Pelà G., Li Calzi M., Pinelli S., Andreoli R., Sverzellati N., Bertorelli G., Goldoni M., Chetta A. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, pp. 1015–1022.

ABC-XYZ-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В АПТЕЧНОМ АССОРТИМЕНТЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Димидова Мария Алексеевна, ведущий специалист по учебно-методической работе, Центр дополнительного образования и профориентационной работы, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: (8793) 32-44-74, e-mail: director@pmedpharm.ru.

Попова Екатерина Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и экономики фармации, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: (8793) 32-44-74, e-mail: director@pmedpharm.ru.

Исследование проведено с целью определения лидеров продаж лекарственных препаратов железа, представленных в ассортименте аптечных организаций Ставропольского края, что может быть использовано для совершенствования системы управления запасами лекарственных препаратов в аптечных организациях.

Увеличение доли лекарственных препаратов, приносящих наибольшую прибыль, с учетом сохранения базового ассортимента, позволит увеличить рентабельность аптек. Для осуществления исследования использованы отчетные данные за 2016 г. по товарообороту лекарственных препаратов железа в 70 аптечных организациях Ставропольского края. Анализ товарооборота аптечных организаций проводили по совмещенному ABC-XYZ-анализу. Выявлен перечень ассортиментных позиций лекарственных препаратов железа, которые вносят большой вклад в товарооборот аптечных организаций и характеризуются средней степенью возможности прогноза продаж, а также установлен перечень ассортиментных позиций указанной группы лекарственных препаратов, которые вносят средний и низкий вклад в финансовые результаты аптечной организации и характеризуются средней и низкой степенью надежности прогноза продаж. Результаты осуществленного анализа могут быть использованы в разработке рекомендаций по оптимизации ассортимента железосодержащих лекарственных препаратов в аптечной организации.

Ключевые слова: *железодефицитная анемия, ABC-XYZ-анализ, лекарственные препараты железа, аптечная организация, оптимальный ассортимент.*

ABC-XYZ ANALYSIS OF IRON DRUG PREPARATIONS PRESENTED IN PHARMACEUTICAL ASSORTMENT OF THE STAVROPOL REGION

Dimidova Mariya A., Leading Specialist on the Educational and Methodological Work of the Center for Continuing Education and Career-Oriented, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: (8793) 32-44-74, e-mail: director@pmedpharm.ru.

Popova Ekaterina A., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: (8793) 32-44-74, e-mail: director@pmedpharm.ru.

The purpose of the study was to determine the blockbuster drugs among iron drug preparations, represented in the assortment of pharmacies in the Stavropol Region, which can be used to improve the system of management of drug stocks in pharmacy organizations. The increase in the proportion of medicines that yield the greatest profit, taking into account the preservation of the basic assortment, will increase the profitability of pharmacies. For the study, the reporting data for 2016 on the turnover of medicinal preparations of iron in 70 pharmacy organizations of the Stavropol Region were used. The analysis of the turnover of pharmacy organizations was conducted according to a combined ABC-XYZ analysis. Assortment positions of iron preparations have been listed, which contribute more to the turnover of pharmacy organizations and are characterized by an average degree of sales forecast, as well as assortment items of this group of medicines that make an average and low contribution to the financial results of the pharmacy, and are characterized by an average and low degree of reliability of sales forecast. The results of the analysis can be used to develop recommendations for optimizing the range of iron-containing medicines in the pharmacy organization.

Key words: *iron deficiency anemia, ABC-XYZ-analysis, iron preparations, pharmacy organization, optimal assortment.*

Введение. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих анемией, большинство из которых составляют женщины и дети [1, 2, 4, 8, 9]. По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, в 2016 г. в Российской Федерации (РФ) показатель заболеваемости анемиями составил 433,1 случая на 100 000 населения, что ниже по сравнению с 2015 г. (433,9 эпизода на 100 000 населения) и выше, чем в период с 2012 по 2014 г. (429,6; 424,3 и 427,2 случая на 100 000 населения, соответственно) [19, 20, 21].

На региональном уровне (Ставропольский край) в 2016 г. зарегистрировано больных анемией (с диагнозом, установленным впервые в жизни) – 187,0 случая на 100 000 населения, что является показателем роста заболеваемости по сравнению с 2015 г. (173,9 эпизода на 100 000 населения). Динамика заболеваемости анемиями всего населения региона за период с 2012 по 2016 г. представлена на рисунке 1 [19, 20, 21].



Рис. 1. Общая заболеваемость анемией населения Ставропольского края на 100 000 населения (с диагнозом, установленным впервые в жизни)

Изучение структуры заболеваемости анемиями по возрасту дало следующие результаты. Заболеваемость взрослого населения в 2016 г. составила 88,9 случая на 100 000 населения, что выше по сравнению с 2015 г. – 86,1 эпизода на 100 000 населения и ниже по сравнению с 2014 г. – 95,6 случая на 100 000 населения. Заболеваемость анемиями детей от 0 до 14 лет в 2016 г. составила 593,1 наблюдения на 100 000 детского населения, что значительно выше по сравнению с 2015 г. (539,9 случая на 100 000 детского населения) и 2014 г. (568,6 эпизода на 100 000 детского населения). Заболеваемость анемиями детей 15–17 лет в 2016 г. составила 438,7 случая на 100 000 детского населения, что значительно выше по сравнению с 2015 г. (404,5 эпизода на 100 000 детского населения) и 2014 г. (412,7 наблюдения на 100 000 детского населения) [19, 20, 21].

Согласно данным литературы, наиболее частой причиной возникновения анемии является дефицит железа, что может быть обусловлено неполноценным питанием, повышенным расходом железа, нарушением всасывания железа, кровопотерей. Понятие железodefицит включает в себя дефицит общего железа, обусловленный несоответствием между поступлением и расходом железа, что способствует развитию отрицательного баланса. К заболеваниям, сопровождающимся железodefицитными анемиями, относят острые и хронические заболевания печени, болезни почек, злокачественные опухоли. Частота анемии при патологии желудочно-кишечного тракта может достигать от 6 до 74 %. Анемия у больных, проходящих противоопухолевую терапию, достигает 75 % [5, 6, 14]. В 20–80 % случаях беременности ставят диагноз железodefицит. Наличие данной патологии снижает качество жизни и способствует развитию функциональных расстройств органов и систем организма человека [11, 16].

Основным методом лечения железodefицитной анемии независимо от причины развития является устранение дефицита железа путем применения лекарственных препаратов (ЛП) железа. Кроме того, подобные препараты могут назначаться и с профилактической целью при беременности и лактации, а также донорам крови [3, 5].

В Государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы следующие международные непатентованные наименования (МНН) ЛП железа: Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс, Железа [III] оксигидроксида сахарозо-крахмальный комплекс, Железа [III] гидроксид полимальтозат, Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, Железа карбоксимальтозат, Железа хлорид, Железа сульфат, Изоникотиноилгидразин железа сульфат, Железа протеин сукциниллат, Железа протеин сукциниллат + кальция фолинат, Железа [III] гидроксид декстран, Железа fumarat + фолиевая кислота, Железа [III] гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота, Железа сульфат + Фолиевая кислота + Цианокобаламин, Железа сульфат + Аскорбиновая кислота, Железа сульфат + Фолиевая кислота, Железа сульфат + Серин, Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат, Железа сульфат + Серин + Фолиевая кислота, которые представлены 55 торговыми наименованиями (с учетом лекарственных форм) [12, 13].

Цель: провести анализ товарооборота лекарственных препаратов железа в аптечных организациях (АО) Ставропольского края в целях изучения структуры ассортимента, определения лидеров продаж указанной группы лекарственных препаратов, сокращения затрат и как результат – корректировки подхода при формировании ассортиментной политики, что является одним из способов стабилизации финансового положения аптечной организации.

Материалы и методы исследования. Необходимость получения полной и достоверной информации обусловила использование отчетных данных за 2016 г. по товарообороту ЛП железа в 70 АО Ставропольского края, расположенных в городах Пятигорск, Ессентуки, Железноводск, Кисловодск, Невинномысск, Ставрополь, Минеральные Воды, Зеленокумск, станицах Лысогорская, Ессентукская, Незлобная, а также в поселке Юца и селе Кочубеевское.

Анализ товарооборота АО проводили по совмещенному ABC-XYZ-анализу, метод которого заключается в распределении группы изучаемых объектов (ЛП) по трем группам А, В и С в соответствии с их годовым потреблением в стоимостном выражении. ABC-анализ применяют с целью оптимизации работы по эффективному управлению закупками товаров организации. В его основе лежит закономерность, выявленная итальянским социологом Парето – «80 % прибыли обеспечивает 20 % товара» [4, 7, 10, 15]. Результатом сегментации позиций товаров, в том числе наименований ЛП по степени вклада в товарооборот, является оптимизация товарного ассортимента. В дополнение к ABC-анализу проводится XYZ-анализ, направленный на выявление товаров (групп ЛП) по стабильности их продаж. На основании рассчитанного коэффициента вариации по каждой позиции выделяют три группы: X (менее 10), Y (от 10 до 25) и Z (более 25). Группа X характеризуется как стабильный сегмент потребления, для группы Y характерна сезонность и непостоянство потребления, а группа Z – трудно предсказуемый по потреблению сегмент.

Совмещение двух анализов широко используется в логистике и маркетинговом анализе и позволяет организации, в том числе аптечной, обеспечить население необходимыми ЛП, увеличить их товарооборот, сократить излишки и количество ЛП, списанных по окончании срока годности.

Результаты исследования и их обсуждение. ABC-XYZ-анализ АО Ставропольского края проводили в три этапа: ABC-анализ, XYZ-анализ и совмещение полученных данных в единую матрицу, которая может быть использована в формировании ассортиментного перечня железосодержащих ЛП, определения в нем стратегических ЛП [5].

В соответствии с результатами проведенного ранее исследования структуры ассортимента ЛП железа в АО Ставропольского края для проведения ABC-XYZ-анализа было выбрано 26 номенклатурных позиций (с учетом лекарственных форм (ЛФ), дозировок и расфасовок) (табл. 1).

Таблица 1

Перечень ЛП железа, представленных на фармацевтическом рынке Ставропольского края

Торговое наименование (ЛФ)	Расфасовка	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения ЛП	Наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших ЛП
1	2	3	4
Активферрин (капли для приема внутрь)	30 мл № 1	Израиль	Нет
Активферрин (капсулы)	№ 20, № 50	Израиль	Нет
Активферрин композитум (капсулы)	№ 30	Германия	Нет
Биофер (таблетки жевательные)	№ 30	Индия	Нет
Венофер (раствор для внутривенного введения)	20 мг/мл 5 мл № 5	Швейцария	Да

1	2	3	4
Ликферр 100 (раствор для внутривенного введения)	20 мг/мл 5 мл № 5	Россия	Да
Мальтофер (капли для приема внутрь)	50 мг/мл 30 мл № 1	Швейцария	Да
Мальтофер (сироп)	10 мг/мл 150 мл № 1	Швейцария	Да
Мальтофер (таблетки жевательные)	100 мг № 30	Швейцария	Да
Мальтофер Фол (таблетки жевательные)	№ 30	Швейцария	Нет
Сорбифер Дурулес (таблетки покрытые оболочкой)	100 мг + 60 мг № 30, № 50	Венгрия	Нет
Тардиферон (таблетки пролонгированного действия покрытые сахарной оболочкой)	№ 30	Франция	Нет
Тотема (раствор для приема внутрь)	10 мл № 20	Франция	Нет
Феринжект (раствор для внутривенного введения)	50 мг/мл 10 мл № 1	Швейцария	Да
Ферлатум (раствор для приема внутрь)	0.8 г 15 мл № 20	Италия	Нет
Ферлатум Фол (раствор для приема внутрь)	15 мл № 10	Италия	Нет
Ферро-Фольгамма (капсулы)	№ 20, № 50	Германия	Нет
Феррум Лек (раствор для внутримышечного введения)	50 мг/мл 2 мл № 5, № 50	Словения	Нет
Феррум Лек (сироп)	50 мг 5 мл 100 мл № 1	Словения	Да
Феррум Лек (таблетки жевательные)	100 мг № 30, № 50, № 90	Словения	Да

Владельцами регистрационного удостоверения ЛП железа, представленных в таблице 1, являются 9 стран. Только один ЛП железа принадлежит российской фармацевтической компании (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), остальные – зарубежным, среди которых: «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд» (Израиль); «Италфармако С.п.А.» (Италия); «Лек д.д.» (Словения); ЗАО «Фармацевтический завод Эгис» (Венгрия); «Сандоз» (Швейцария); «Вифор (Интернэшнл) Инк» (Швейцария); «Микро Лабс Лтд» (Индия); «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция); «Пьер Фабр Медикамент Продакшн» (Франция); «Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко.КГ» (Германия); «Ранбакси Лабораториз Лтд» (Индия) (рис. 2).

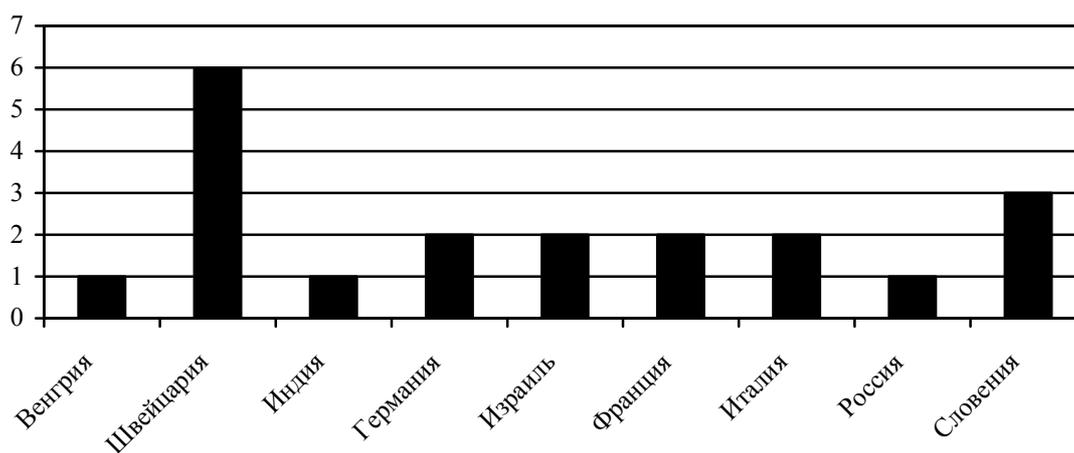


Рис. 2. Количество наименований ЛП железа в соответствии со страной держателем регистрационного удостоверения

АВС-анализ продаж ЛП железа проводили по показателю объема товарооборота в рублях. На первом этапе исследования было проведено ранжирование исследуемых позиций по показателю суммы дохода от продаж за год от максимального к минимальному, а также рассчитан общий доход от продаж ЛП железа. Перечень ЛП железа, представленный в структуре ассортимента АО был разделен на группы А, В и С, согласно правилу Парето, с учетом вклада дохода от их реализации

в общий товарооборот АО [4, 5]. Результаты представлены в таблице 2.

ABC-анализ продаж ЛП железа проводили по показателю «объем товарооборота в рублях». На первом этапе исследования было проведено ранжирование исследуемых позиций по показателю «сумма дохода от продаж за год от максимального к минимальному», а также рассчитан общий доход от продаж ЛП железа.

Таблица 2

Результаты ABC-анализа ЛП железа

Группа	Количество наименований	Доля в ассортименте, %	Доля в товарообороте, %
А	10	38,5	80,00
В	6	23,0	14,60
С	10	38,5	5,40

ЛП железа группы А приносят 80 % дохода, составляя 38,5 % в структуре ассортимента ЛП железа, группа В составляет в ассортименте 23 % и приносит 14, 6 % дохода, а группа С составляет 38,5 % и приносит 5,4 % дохода.

В группу А вошли следующие торговые наименования ЛП железа (с учетом лекарственной формы и расфасовки): «Феррум Лек» – раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл, 2 мл № 5, «Сорбифер Дурулес» – таблетки, покрытые оболочкой 100 мг + 60 мг № 50, «Сорбифер Дурулес» – таблетки, покрытые оболочкой 100 мг + 60 мг № 30, «Феррум Лек» – таблетки жевательные 100 мг № 30, «Венофер» – раствор для внутривенного введения 20 мг/мл 5 мл № 5, «Биофер» – таблетки жевательные № 30, «Ферро-Фольгамма» – капсулы № 50, «Мальтофер» – таблетки жевательные 100 мг № 30, «Тотема» – раствор для приема внутрь 10 мл № 20, «Ферро-Фольгамма» – капсулы № 20.

В перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [17] входят только три ЛП из группы А: «Феррум Лек» – таблетки жевательные, «Венофер» – раствор для внутривенного введения и «Мальтофер» – таблетки жевательные.

Отметим, что в Топ-10 вошли следующие ЛФ: раствор для внутримышечного введения (1 позиция), таблетки покрытые оболочкой (2 позиции), таблетки жевательные (3 позиции), раствор для внутривенного введения (1 позиция), капсулы (2 позиции), раствор для приема внутрь (1 позиция). Соотношение позиций ЛП железа, вошедших в группу А, двухвалентного и трехвалентного составила 50/50 %. Такой же результат был получен при анализе позиций по составу, поэтому соотношение монокомпонентных и комбинированных ЛП железа составило 50/50 %.

Далее был проведен XYZ-анализ, основной целью которого стало прогнозирование ассортимента ЛП железа, а также оценка стабильности продаж. Параметром в данном анализе стал показатель количества проданных упаковок (штук в месяц). Согласно представленной методике, был рассчитан коэффициент вариации для каждой ассортиментной позиции исследуемой группы ЛП, проведена оценка отклонения от среднего значения объема продаж в % [5]. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты XYZ-анализа товарооборота ЛП железа

Группа	Количество наименований	Доля в ассортименте, %
X	0	0
Y	4	15,4
Z	22	84,6

Выявлено, что для группы ЛП железа не характерна высокая стабильность продаж, а возможность прогнозирования может быть средней (для группы Y) или невысокой (для группы X).

В группу Y вошли «Феррум Лек» – сироп 50 мг / 5 мл 100 мл № 1, «Феррум Лек» – таблетки жевательные 100 мг № 30 и «Сорбифер Дурулес» – таблетки, покрытые оболочкой 100 мг + 60 мг № 30 и № 50. Результаты двух ранее проведенных анализов были совмещены и представлены в таблице 4.

Таблица 4

ABC-XYZ-анализ ассортиментных позиций ЛП железа

Группа	AX	AY	AZ
Количество номенклатурных позиций	0	3	7
Группа	BX	BY	BZ
Количество номенклатурных позиций	0	1	5
Группа	CX	CY	CZ
Количество номенклатурных позиций	0	0	10

Таким образом, только три ассортиментные позиции ЛП железа вносят большой вклад в товарооборот АО, однако для них характерна средняя степень возможности прогноза продаж, что связано с нестабильностью спроса (группа АУ). В данные группы вошли следующие ЛП:

1. «Сорбифер Дурулес» – таблетки, покрытые оболочкой 100 мг + 60 мг № 50;
2. «Сорбифер Дурулес» – таблетки, покрытые оболочкой 100 мг + 60 мг № 30. Это комбинированный ЛП железа с особой технологией таблеток «Дурулес», которая обеспечивает полное высвобождение, а включенная в состав аскорбиновая кислота значительно улучшает всасывание железа [22]. Указанный ЛП не входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;
3. «Феррум Лек» – таблетки жевательные 100 мг № 30 (Словения). В основе ЛП – железа [III] гидроксид полимальтозат. Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Железо, представленное в данном комплексе, абсорбируется исключительно путем активного всасывания. Для комплекса железа (III) гидроксид полимальтоза не характерны прооксидантные свойства, которые присущи солям железа (II) [18].

Отметим, что оба препарата производятся импортными компаниями.

В группу AZ вошли семь позиций: «Феррум Лек» – раствор для инъекций 50 мг/мл, 2 мл № 5, «Венофер» – раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл № 5, «Биофер» – таблетки жевательные № 30, «Ферро-Фольгамма» – капсулы № 50, «Мальтофер» – таблетки жевательные 100 мг № 30, «Тотема» – раствор для внутреннего применения 10 мл № 20, «Ферро-Фольгамма» – капсулы № 20. Указанные ЛП также вносят большой вклад в товарооборот АО, но для них характерна низкая степень возможности прогноза вследствие крайне нерегулярного потребления. Среди данных ЛП только два входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [3] – «Венофер» – раствор для инъекций и «Мальтофер» – таблетки жевательные. Оба препарата производятся импортными фирмами-производителями.

В группу ВУ вошел только один ЛП железа «Феррум Лек» – сироп. Данная позиция вносит средний вклад в финансовые результаты и характеризуется средней степенью надежности прогноза. Еще 5 позиций вносят средний вклад в финансовые результаты и относятся к группе ВZ. 10 позиций ЛП железа характеризуются довольно низким вкладом в товарооборот и низкой степенью прогноза продаж вследствие крайне нерегулярного потребления – группа CZ.

Заключение. Проведенный анализ продаж лекарственных препаратов железа в аптечных организациях Ставропольского края помог выявить группы препаратов, которые характеризуются разными величинами спроса, а также оценить степень возможности прогнозирования объема продаж. Полученные результаты могут быть использованы для разработки рекомендаций по оптимизации аптечного ассортимента лекарственных препаратов железа, что способствует росту рентабельности и сохранению конкурентоспособности аптечных организаций.

Список литературы

1. Байрагов, Н. А. Роль алиментарной коррекции железодефицитной анемии у беременных женщин севера, проживающих в условиях ксенобиотической нагрузки / Н. А. Байрагов, Е. В. Жилияков // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5. – С. 15–19.
2. Боровкова, Л. В. Роль железодефицитной анемии в генезе плацентарной недостаточности (обзор) / Л. В. Боровкова, С. А. Волкова, И. Д. Воронина // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 97–101.
3. Ловцова, Л. В. Фармакоэкономический анализ применения препаратов железа у беременных с железодефицитной анемией / Л. В. Ловцова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 331–334.
4. Лоскутова, Е. Е. Управление и экономика фармации : Фармацевтическая деятельность. Организация и регулирование : учебник / Е. Е. Лоскутова. – М. : Издательский центр «Академия», 2011. – 384 с.
5. Маев, И. В. Трудности диагностики железодефицитной анемии / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев, Ю. С. Субботина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 3. – С. 98–103.
6. Маев, И. В. Инфекция *Helicobacter pylori* и хроническая железодефицитная анемия : особенности сочетанного течения и терапии / И. В. Маев, С. А. Кочетов, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев, Ю. А. Лежнева // Фарматека. – 2016. – № 2. – С. 12–18.
7. Маев, И. В. Желудочно-кишечные кровотечения : клиника, диагностика и лечение / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев // Фарматека. – 2014. – № 2. – С. 47–52.
8. Маисеенко, Д. А. Особенности течения беременности у женщин с туберкулезом легких / Д. А. Маисеенко, А. Т. Егорова, К. А. Виноградова // Медицинский альманах. – 2012. – № 5 (24). – С. 49–50.

9. Малкоч, А. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста / А. В. Малкоч, Л. А. Анастасевич, Н. Н. Филатова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 22–26.
10. Маркетинговые исследования в здравоохранении : учебно-методическое пособие / под ред. проф. О. А. Васнецовой. – М. : Авторская академия; Товарищество научных изданий КМК, 2008. – 209 с.
11. Медяникова, И. В. Нарушения системы гемостаза в акушерской практике : руководство для врачей / И. В. Медяникова, С. В. Баринов, Т. И. Долгих, К. Л. Полежаев, В. В. Ралко. – М. : Литтерра, 2014. – 128 с.
12. Моисеев, С. В. Внутривенные препараты железа в лечении железодефицитной анемии / С. В. Моисеев // Фарматека. – 2015. – № 20. – С. 78–82.
13. Мубаракшина, О. А. Фармакологическая коррекция дефицита железа и магния в период беременности / О. А. Мубаракшина, М. Н. Сомова, С. С. Любавская // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 75–80.
14. Обухова, О. А. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии / О. А. Обухова, И. А. Курмуков, Ш. Р. Кашия // Онкогинекология. – 2014. – № 2. – С. 67–76.
15. Основы экономики здравоохранения : учебное пособие / под ред. Н. И. Вишнякова. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 152 с.
16. Патология : учебник : в 2 т. / под ред. М. А. Пальцева, В. С. Паукова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Т. 1. – 512 с.
17. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70736150/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 13.03.2018.
18. Смирнова, Л. Е. Коррекция железодефицитных состояний у пациенток с ювенильными маточными кровотечениями / Л. Е. Смирнова, Е. В. Полухова, В. И. Фириченко, А. М. Торчинов // Фарматека. – 2014. – № 4. – С. 71–74.
19. Статистическая информация за 2012 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 13.03.2018.
20. Статистическая информация за 2014 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 13.03.2018.
21. Статистический сборник 2016 год / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 13.03.2018.
22. Энциклопедия лекарств (Регистр лекарственных средств России). 23-й выпуск / под ред. Г.Л. Вышковского. – М. : ВЕДАНТА, 2014. – 1392 с.

References

1. Bayravov N. A., Zhilyakov E. V. Rol' alimentarnoy korrektsii zhelezodefitsitnoy anemii u beremennykh zhenshchin severa, prozhivayushchikh v usloviyakh ksenobioticheskoy nagruzki [The role of alimentary correction of iron deficiency anemia in pregnant women of north living in xenobiotic load environment]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2014, no. 5, pp. 15–19.
2. Borovkova L. V., Volkova S. A., Voronina I. D. Rol' zhelezodefitsitnoy anemii v geneze platsentarnoy nedostatochnosti (obzor) [The role of iron-deficiency anemia in the genesis of placental insufficiency (review)]. Meditsinskiy al'manakh [Medical Almanac], 2010, no. 4 (13), pp. 97–101.
3. Lovtsova L. V. Farmakoeconomicheskii analiz primeneniya preparatov zheleza u beremennykh s zhelezodefitsitnoy anemiei [Pharmacoeconomic analysis of usage of ferric drugs in pregnant women with iron deficiency anemia]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal], 2011, no. 3. vol. 2, pp. 331–334.
4. Loskutova E. E. Upravlenie i ekonomika farmatsii: Farmatsevticheskaya deyatelnost'. Organizatsiya i regulirovanie: uchebnik [Management and economics of pharmacy: Pharmaceutical activities. Organization and regulation: textbook]. Moscow, Publishing center "Akademiya", 2011, 384 p.
5. Maev I. V., Dicheva D. T., Andreev D. N., Subbotina Yu. S. Trudnosti diagnostiki zhelezodefitsitnoy anemii [Difficulties in diagnosing iron deficiency anemia]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2014, no. 3, pp. 98–103.
6. Maev I. V., Kochetov S. A., Samsonov A. A., Andreev D. N., Lezhneva Yu. A. Infektsiya Helicobacter pylori i khronicheskaya zhelezodefitsitnaya anemiya: osobennosti sochetannogo techeniya i terapii [Helicobacter pylori infection and chronic iron deficiency anemia: features of combined course and therapy]. Farmateka [Pharmateka], 2016. no. 2, pp. 12–18.

7. Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N. Zheludochno-kishechnye krvotekheniya: klinika, diagnostika i lechenie [Gastrointestinal bleeding: clinical manifestation, diagnosis and treatment]. Farmateka [Pharmateca], 2014, no. 2, pp. 47–52.
8. Maiseenko D. A., Egorova A. T., Vinogradova K. A. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s tuberkulezom legkikh [The peculiarities of pregnancy course of women with lung tuberculosis]. Meditsinskiy Al'manakh [Medical Almanac], 2012, no. 5 (24), pp. 49–50.
9. Malkoch A. V., Anastasevich L. A., Filatova N. N. Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i zhelezodefitsitnaya anemiya u zhenshchin detородного vozrasta [Iron deficiency and iron deficiency anemia in women of child-bearing age]. Reproduktivnaya endokrinologiya [Reproductive Endocrinology], 2013, no. 5 (13), pp. 22–26.
10. Marketingovye issledovaniya v zdavookhraneni: uchebno-metodicheskoe posobie [Marketing research in public health: teaching-methodical manual]. Ed. Prof. O.A. Vasnetsova. Moscow, Copyright Academy; Partnership of scientific publications KMK, 2008, 209 p.
11. Medyanikova I. V., Barinov S. V., Dolgikh T. I., Polezhaev K. L., Ralko V. V. Narusheniya sistemy gemostaza v akusherskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey [Violations of the hemostasis system in obstetrical practice: a guide for doctors]. Moscow, Litterra, 2014, 128 p.
12. Moiseev S. V. Vnutrivennyye preparaty zheleza v lechenii zhelezodefitsitnoy anemii [Intravenous iron preparations in the treatment of iron deficiency anemia]. Farmateka [Pharmateca], 2015, no. 20, pp. 78–82.
13. Mubarakshina O. A., Somova M. N., Lyubavskaya S. S. Farmakologicheskaya korrektsiya defitsita zheleza i magniya v period beremennosti [Pharmacological correction of iron and magnesium deficiencies during pregnancy: Current approaches]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2014, no. 4, pp. 75–80.
14. Obukhova O. A., Kurmukov I. A., Kashiya Sh. R. Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoy anemii v onkologii [Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in oncology]. Onkoginekologiya [Oncogynecology], 2014, no. 2, pp. 67–76.
15. Osnovy ekonomiki zdavookhraneniya: uchebnoe posobie [Fundamentals of Health Economics: textbook]. Ed. N.I. Vishnyakov. Moscow, MEDpress-inform, 2014, 152 p.
16. Patologiya: uchebnik [Pathology: textbook]. Ed. M. A. Pal'tseva, V. S. Paukova. Moscow, GEOTAR-Media, 2011, vol. 1, 512 p.
17. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 30 dekabrya 2014 g. № 2782-r. Perechen' zhiznenno neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2015 god [Order of the Government of the Russian Federation of 30.12. 2014, № 2782-r. List of vital and essential medicines for medical use for 2015]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70736150/> (accessed 13 March 2018).
18. Smirnova L. E., Polukhova E. V., Firichenko V. I., Torchinov A. M. Korrektsiya zhelezodefitsitnykh sostoyaniy u patsientok s yuvenil'nymi matochnymi krvotekheniyami [Correction of iron deficiency in patients with juvenile uterine bleeding]. Farmateka [Pharmateca], 2014, no. 4, pp. 71–74.
19. Statisticheskaya informatsiya za 2012 [Statistical information for 2012]. Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation]. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029> (accessed 13 March 2018).
20. Statisticheskaya informatsiya za 2014 [Statistical information for 2014]. Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation]. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479> (accessed 13 March 2018).
21. Statisticheskii sbornik 2016 god [Statistical Yearbook 2016]. Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation]. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god> (accessed 13 March 2018).
22. Entsiklopediya lekarstv (Registr lekarstvennykh sredstv Rossii) [Encyclopedia of medicines (Register of medicines of Russia)], 23 rd edition, Ed. G.L. Vyshkovsky, Moscow, VEDANTA, 2014, 1392 p.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРОБЫ С ЛОКАЛЬНЫМ ИОНОФОРЕЗОМ ВАЗОДИЛАТАТОРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА¹

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Тарасочкина Дария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@yandex.ru.

Представлены результаты анализа функциональной пробы с локальным ионофорезом вазодилататоров (нитропруссид натрия и ацетилхолина). Объект исследования – больные хронической сердечной недостаточностью и соматически здоровые лица. В результате данного анализа у больных хронической сердечной недостаточностью были выявлены признаки нарушения состояния сосудистого эндотелия. Данные нарушения носили более выраженный характер у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Результаты анализа функциональной пробы подтверждались также данными корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между показателями функциональной пробы с локальным ионофорезом и снижением сократительной способности левого желудочка. Полученные данные могут быть использованы для раннего выявления нарушения эндотелиальной секреции оксида азота у больных хронической сердечной недостаточностью и учитываться в аспекте фенотипического деления больных с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка и разработки персонализированных схем лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная секреция оксида азота.

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF FUNCTIONAL TEST WITH LOCAL IONOPHORESIS OF A VASODILATOR IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Tarasochkina Dariya S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@yandex.ru.

This article presents the results of the analysis of a functional test with local ionophoresis of vasodilators (sodium nitroprusside and acetylcholine). The object of study is patients with chronic heart failure and somatically healthy individuals. The result of this analysis showed that patients with chronic heart failure were found to have signs of violation of the condition of the vascular endothelium. These disorders were more pronounced in patients with reduced left ventricular ejection fraction. The results of the analysis of functional tests were confirmed by the data of the correlation analysis that revealed interrelation between indicators of functional tests with local ionophoresis and reduced contractility of the left ventricle. The obtained data can be used for early detection of disorders of endothelial secretion of nitric oxide in patients with chronic heart failure and taken into account in the aspect of phenotypic division of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction and the development of personalized treatment regimens.

Key words: chronic heart failure, endothelial secretion of nitric oxide.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) много лет является объектом пристального внимания для практикующих врачей и исследователей [10, 13, 14, 19]. Это связано с высоким процентом распространенности данной патологии и уровнем летальности среди населения,

¹Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

сложной цепочкой патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания и возникающей в связи с этим потребностью совершенствования методов ранней диагностики, поиска высоко прогностических маркеров ХСН и совершенствования схем ее лечения [7, 12, 17].

При этом особый интерес как зарубежных, так и отечественных исследователей привлекает изучение состояния микроциркуляторного русла и сосудистого эндотелия в патогенезе собственно ХСН и заболеваний, приводящих к ее развитию [20]. В настоящее время простым и неинвазивным методом оценки состояния микроциркуляторного русла и сосудистого эндотелия является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [9], который широко используется при самых различных патологических состояниях [5, 6, 8, 15, 18].

В аспекте современных представлений о ХСН, ее классификации по фракции выброса левого желудочка представляется важным изучение нарушений состояния сосудистого эндотелия [1, 4], а именно – эндотелиальной секреции оксида азота, так как именно он вносит существенный вклад в нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. Оксид азота обладает вазодилаторным действием, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию и адгезию тромбоцитов [3]. Доказано, что развитие любого сердечно-сосудистого заболевания сопровождается нарушением секреции оксида азота [2, 16, 21].

Таким образом, изучение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у больных ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка является перспективным направлением современной медицины.

Цель: проанализировать показатели функциональной пробы с локальным ионофорезом вазодилаторов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Материалы и методы исследования. Проведение данного клинического исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол № 2), поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Исследование является ретроспективным типа «случай-контроль».

Выборку больных для исследования проводили на базе терапевтического отделения ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 имени братьев Губиных», г. Астрахань.

Критериями включения в исследование стали: наличие у пациентов ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца (стабильная стенокардия напряжения 2–3 функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, артериальная гипертония 2–3 степени). Критериями исключения служили: перенесенный в течение последних 6 месяцев инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика (менее 6 месяцев назад), индекс массы тела более 30.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования, а также дана характеристика групп обследуемых.

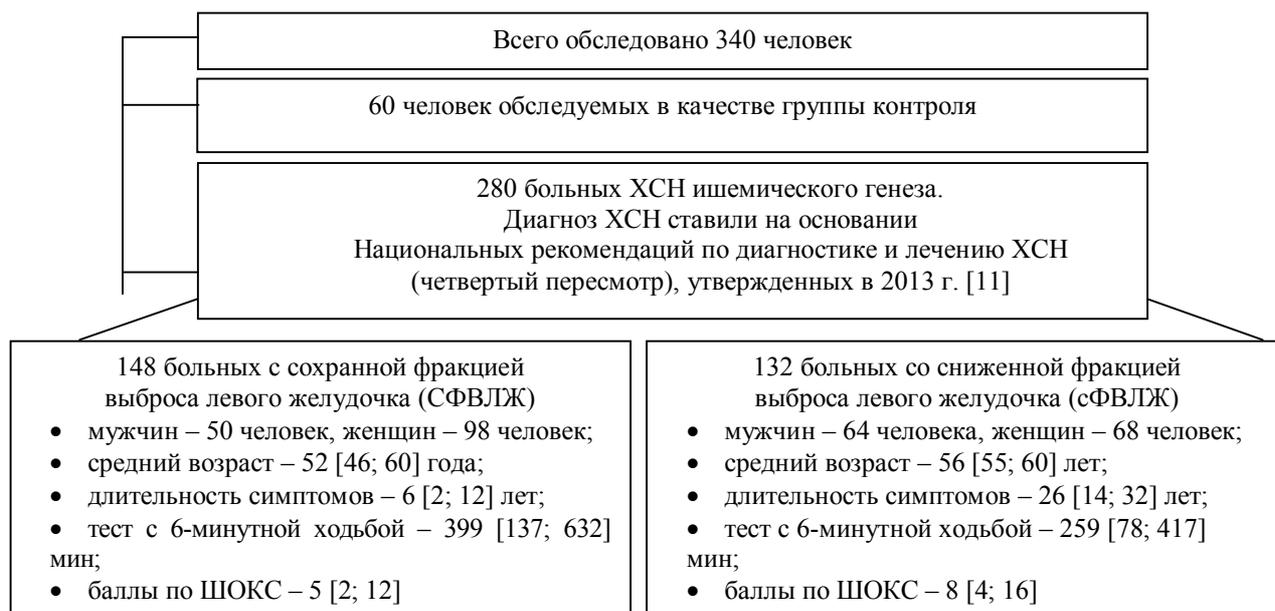


Рис. 1. Дизайн исследования и характеристика групп обследуемых
Примечание: шкала оценки клинического состояния (ШОКС)

Анализ эндотелиальной секреции оксида азота как одного из механизмов регуляции микроциркуляции кожи осуществляли методом ЛДФ с помощью проведения функциональной пробы – локальный ионофорез вазодилаторов 5 % раствора нитропруссид натрия (НпН) и 5 % раствора ацетилхолина (АцХ). НпН является донатором оксида азота, АцХ способен стимулировать локальное высвобождение оксида азота. В ходе обработки результатов функциональной пробы оценивали следующие показатели (рис. 2):

- T_{\max} вазодилатации (T_1-T_2) – время развития максимальной вазодилатации (с);
- $T_{\text{восст. кровотока}}$ (T_2-T_3) – время восстановления кровотока (с);
- Резерв капиллярного кровотока – степень прироста показателя микроциркуляции (ПМ) в ответ на ионофорез (%).

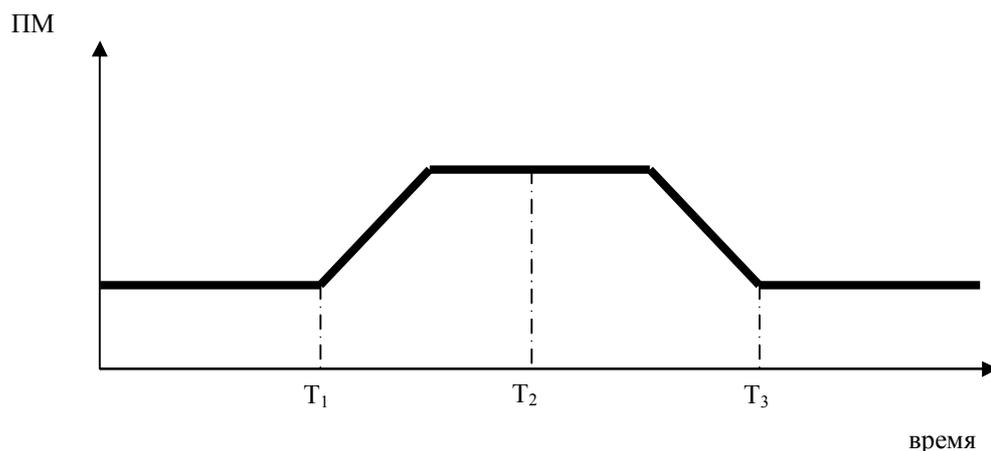


Рис. 2. Схематическое изображение показателей, изучаемых при проведении функциональной пробы

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Для всех показателей вычисляли медиану и процентилю Ме [5 %; 95 %]. Для осуществления корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Пирсона. Уровень статистической значимости составил $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты функциональной пробы с ионофорезом НпН у всех обследуемых представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что в группе больных с СФВЛЖ значение показателя T_{\max} вазодилатации было статистически незначимо выше ($p = 0,377$), чем в группе контроля, а у группы больных со сФВЛЖ значение данного показателя было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой больных с СФВЛЖ ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели функциональной пробы с нитропруссидом натрия в обследуемых группах

Группа / Показатель	T_{\max} вазодилатации	$T_{\text{восст. кровотока}}$	Резерв капиллярного кровотока
Контроль	95,4 [65,9; 118,5]	155,1 [48,5; 187,9]	158,2 [107,9; 190]
ХСН с СФВЛЖ	99 [60; 132]	44 [36; 163]	98 [85; 154]
ХСН со сФВЛЖ	118 [74; 142]	41 [30,5; 101]	93 [71; 146]

У больных с СФВЛЖ значение показателя $T_{\text{восст. кровотока}}$ было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля, а в группе больных со сФВЛЖ значение данного показателя было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,011$) и группой больных с СФВЛЖ ($p = 0,024$). Показатель резерва капиллярного кровотока в группе больных с СФВЛЖ был статистически значимо ниже ($p = 0,002$), чем в группе контроля. У группы больных со сФВЛЖ показатель резерва капиллярного кровотока был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,004$) и группой больных с СФВЛЖ ($p = 0,021$).

Из полученных данных следует, что для больных с СФВЛЖ характерны сохранность темпов развития эндотелий-независимой вазодилатации при уменьшении ее выраженности и продолжитель-

ности. Для больных со сФВЛЖ характерно замедление темпов развития вазодилатации при статистически значимо меньшей выраженности вазодилатации и ее продолжительности по сравнению с больными с ФВЛЖ.

Далее были проанализированы результаты функциональной пробы с ионофорезом АцХ. В группе больных с сФВЛЖ значение показателя Т_{max} вазодилатации было статистически незначимо выше ($p = 0,082$), чем в группе контроля (табл. 2). При этом значение медианы и интерквартильных размахов показателя Т_{max} вазодилатации статистически значимо отличалось от группы контроля ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии в данной группе больных как с увеличенной, так и уменьшенной микрососудистой реактивностью.

Таблица 2

Показатели функциональной пробы с ацетилхолином в обследуемых группах

Группа / Показатель	Т _{max} вазодилатации	Т _{восст. кровотока}	Резерв капиллярного кровотока
Контроль	130,0 [92,7; 164,1]	168,7 [134,1; 196,9]	172 [112; 189]
ХСН с сФВЛЖ	135,5 [83; 189]	123 [112; 132]	109 [98; 125]
ХСН со сФВЛЖ	172 [112; 189]	89,2 [65,5; 144,5]	70,1 [48,3; 137,2]

У группы больных со сФВЛЖ значение показателя Т_{max} вазодилатации было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,002$) и группой больных с сФВЛЖ ($p < 0,001$). В группе больных с сФВЛЖ значение данного показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Более чем у половины обследуемых в группе больных ХСН со сФВЛЖ наблюдалось замедление темпов развития вазодилатации в ответ на функциональную пробу с ацетилхолином по сравнению с группой контроля и с группой больных с сФВЛЖ. У больных со сФВЛЖ значение показателя Т_{восст. кровотока} было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,012$) и группой больных с сФВЛЖ ($p < 0,001$). Показатель резерва капиллярного кровотока у группы больных с сФВЛЖ и со сФВЛЖ был статистически значимо ниже ($p < 0,004$), чем в группе контроля. В группе больных со сФВЛЖ данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с группой с сФВЛЖ ($p < 0,016$).

По функциональной пробе с ионофорезом АцХ установлено, что у больных с сФВЛЖ наблюдалась нормальная микрососудистая реактивность при наличии у некоторых пациентов как ее снижения, так и увеличения. Также для больных с сФВЛЖ было характерно уменьшение выраженности и продолжительности эндотелий-зависимой вазодилатации, указывающее на развитие дисфункции эндотелия. В группе больных со сФВЛЖ была выявлена микрососудистая гипореактивность на фоне уменьшения выраженности и продолжительности эндотелий-зависимой вазодилатации, то есть дисфункция эндотелия.

На последнем этапе работы был проведен анализ наличия взаимосвязи между показателями функциональной пробы с ионофорезом и ФВЛЖ методом корреляционного анализа. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между показателями функциональной пробы и ФВЛЖ

Показатель / Группа	ХСН с сФВЛЖ	ХСН со сФВЛЖ
Т _{max} вазодилатации (НпН)	$r = -0,26; p = 0,002$	$r = -0,54; p < 0,001$
Т _{восст. кровотока} (НпН)	$r = 0,52; p < 0,001$	$r = 0,41; p < 0,001$
Резерв капиллярного кровотока (НпН)	$r = 0,5; p < 0,001$	$r = 0,49; p < 0,001$
Т _{max} вазодилатации (АцХ)	$r = -0,42; p < 0,001$	$r = -0,51; p < 0,001$
Т _{восст. кровотока} (АцХ)	$r = 0,25; p = 0,011$	$r = 0,31; p = 0,013$
Резерв капиллярного кровотока (АцХ)	$r = 0,51; p < 0,001$	$r = 0,64; p < 0,001$

По результатам корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи между показателями функциональной пробы и ФВЛЖ, которые отражали общую тенденцию к уменьшению способности микрососудов к вазодилатации при снижении сократительной функции левого желудочка у больных ХСН.

Выводы. В результате проведенного анализа показателей функциональной пробы с локальным ионофорезом у всех больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза были выявлены признаки изменения состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия, свидетельствующие о нарушении эндотелиальной секреции оксида азота. Данные изменения носят более выраженный характер у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Этот факт может

быть не только следствием развития хронической сердечной недостаточности, но и причиной прогрессирования заболевания, особенно у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка, что подтверждается результатами корреляционного анализа.

Полученные данные могут быть использованы для раннего выявления нарушения эндотелиальной секреции оксида азота у больных хронической сердечной недостаточностью и учитываться в аспекте фенотипического деления больных с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка и разработки персонализированных схем лечения.

Список литературы

1. Абдуллаева, Ч. А. Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ч. А. Абдуллаева, У. К. Камилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016. – Т. 15, № 1. – С. 16–19.
2. Ахминеева, А. Х. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 29–31.
3. Ахминеева, А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / А. Х. Ахминеева // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 20–23.
4. Березин, А. Е. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью : результаты проспективного исследования / А. Е. Березин, А. А. Кремзер, Т. А. Самура // Сердце и сосуды. – 2015. – № 1. – С. 22–30.
5. Воронина, Л. П. Пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава – № 2010132337/15; заяв. 02.08.2010; опубл. 27.04.2012. Бюл. № 12.
6. Воронина, Л. П. Гемодинамические типы микроциркуляции при бронхиальной астме / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко, Г. Е. Панцулая, Т. А. Уклиястая // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 1. – С. 50а.
7. Кожухов, С. Н. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С. Н. Кожухов, А. Н. Пархоменко // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №1 (72). – С. 126–130.
8. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
9. Лапитан, Д. Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине : проблемы и перспективы / Д. Г. Лапитан, Д. А. Рогаткин // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 249–259.
10. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37–48.
11. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. В. Коротеев, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
12. Мартынович, Т. В. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т. В. Мартынович, Н. С. Акимова, Э. А. Федотов, Ю. Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 30–34.
13. Осипова, О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов, О. А. Годлевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32, № 22 (219). – С. 18–25.
14. Пешева, О. В. Проблемы диагностики и эпидемиология хронической сердечной недостаточности / О. В. Пешева, М. Г. Полтавская, И. Ю. Гиверц, О. Н. Дикур, В. П. Седов, А. Л. Сыркин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 75–83.
15. Садретдинов, Р. А. Функциональные нарушения микроциркуляторного русла при хроническом неспецифическом бактериальном простатите / Р. А. Садретдинов, А. А. Полунина, Ф. Р. Асфандияров, О. С. Полунина // Естественные науки. – 2015. – № 2 (51). – С. 64–68.
16. Уклиястая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклиястая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина, Х. М. Галимзянов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53–58.

17. Шварц, Ю. Г. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Ю. Г. Шварц, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 78–82.
18. Якушева, Э. В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Л. П. Вороница, И. В. Нуржанова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 129–132.
19. Lyons, K. J. Noninvasive Bioelectrical Impedance for Predicting Clinical Outcomes in Outpatients With Heart Failure / K. J. Lyons, M. K. Bischoff, G. C. Fonarow, T. B. Horwich // Critical Pathways Cardiology. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 32–36.
20. Thibodeau, J. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea / J. Thibodeau, A. Turer, S. Gualano, C. Ayers, M. Velez-Martinez, J. Mishkin, P. Patel, P. Mammen, D. Makham, B. Levine, M. Drazner // JACC Heart Failure. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 24–31.
21. Yan, B. Depletion of ubiA prenyltransferase domain containing 1 expression promotes angiotensin II-induced hypertrophic response in AC16 human myocardial cells via modulating the expression levels of coenzyme Q10 and endothelial nitric oxide synthase / B. Yan, Y. Sun, J. Wang // Mol. Med. Rep. – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 6910–6915.

References

1. Abdullaeva Ch. A., Kamilova U. K. Vzaimosvyaz' protsessov remodelirovaniya serdtsa s disfunktsiyey endoteliiya u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Relation of the heart remodeling and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2016, vol. 15, no. 1, pp. 16–19.
2. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya markerov endotelial'noy disfunktsii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Clinical and diagnostic value of studies of endothelial dysfunction markers in patients with ischemic heart disease]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin], 2014, no. 1 (143), pp. 29–31.
3. Akhmineeva A. Kh. Biokhimicheskiye markery disfunktsii endoteliiya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s gipertonicheskoy boleznyu, ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive], 2014, vol. 86, no. 3, pp. 20–23.
4. Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A. Prognosticheskoe znachenie razlichnykh fenotipov tsirkuliruyushchikh endotelial'nykh mikrochastits u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: rezul'tatyprospektivnogo issledovaniya [The predictive role of various phenotypes of circulating endothelial-derived microparticles in patients with chronic heart failure: results of prospective study]. Serdtse i sosudy [The Heart and Blood Vessels], 2015, no. 1, pp. 22–30.
5. Voronina L. P., Polunina E. A., Nurzhanova I. V., Polunina O. S., Golubkina S. A. Sposob diagnostiki endotelial'noy disfunktsii po tipam reagirovaniya mikrososudistogo endoteliiya [Method for diagnosing endothelial dysfunction by types of microvascular endothelial response], Patent RF, no. 2449282, 2012.
6. Voronina L. P., Polunina O. S., Yatsenko M. K., Pantsulaya G. E., Uklistaya T. A. Gemodinamicheskie tipy mikrotsirkulyatsii pri bronkhial'noy astme [Haemodynamic types of microcirculation under bronchial asthma]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2006, no. 1, pp. 50a.
7. Kozhukhov S. N., Parkhomenko A. N. Serdechnaya nedostatochnost' s sokhranennoy fraktsiyey vybroza levogo zheludochka [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy [Emergency Medicine], 2016, no. 1 (72), pp. 126–130.
8. Kudryasheva I. A., Novikova N. E., Akhmineeva A. Kh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]. 2013, no. 3, pp. 134.
9. Lapitan D. G., Rogatkin D. A. Funktsional'nye issledovaniya sistemy mikrotsirkulyatsii krovi metodom lazernoy doplerovskoy floumetrii v klinicheskoy meditsine: problemy i perspektivy [Functional studies on blood microcirculation system with laser Doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine], 2016, vol. 44, no. 2, pp. 249–259.
10. Larina V. N., Chukaeva I. I. Diagnostika i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (po rekomendatsiyam Evropeyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 god) [Diagnosis and treatment of chronic heart failure (based on 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)]. Lechebnoe delo [Journal of General Medicine], 2016, no. 3, pp. 37–48.

11. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) [SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013]. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal]. 2013, vol. 14, no. 7. pp. 379–472.
12. Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G. Polimorfizm genov, assotsirovannykh s razvitiem ateroskleroza, i kognitivnye rasstroystva u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu uishemicheskogo geneza [Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure]. Kardiologiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2015, vol. 14, no. 1, pp. 30–34.
13. Osipova O. A., Plaksina K. G., Komisov A. A., Godlevskaya O. A. Patogeneticheskie mekhanizmy uchastiya mezhkletchnogo matriksa miokarda v remodelirovaniy serdtsa u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix in remodeling of the heart in patients with chronic heart failure]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.]. 2015, vol. 32, no. 22 (219), pp. 18–25.
14. Pesheva O. V., Poltavskaya M. G., Giverts I. Yu., Dikur O. N., Sedov V. P., Syrkin A. L. Problemy diagnostiki i epidemiologiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Problems of diagnosis and epidemiology of chronic heart failure]. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Cardiology and Cardiovascular Surgery]. 2014, vol. 7, no. 4, pp. 75–83.
15. Sadretdinov R. A., Polunin A. A., Asfandiyarov F. R., Polunina O. S. Funktsional'nye narusheniya mikrotsirkulyatornogo rusla pri khronicheskom nespetsificheskom bakterial'nom prostatite [Functional disorders of microcirculation at chronic nonspecific bacterial prostatitis]. Estestvennye nauki [Natural Sciences], 2015, no. 2 (51), pp. 64–68.
16. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Polunina O. S., Galimzyanov Kh. M. Vliyanie polimorfizma gena katalazy na razvitiye serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina [RUDN Journal of Medicine], 2012, no. 4, pp. 53–58.
17. Shvarts Yu. G., Akimova N. S., Martynovich T. V. Analiz izmeneniy belogo veshchestva golovnogo mozga i kognitivnykh rasstroystv u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i ishemichekoy boleznyu serdtsa [Analysis of changes in white matter of brain and cognitive disturbances in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2013, vol. 9, no. 1, pp. 78–82.
18. Yakusheva E. V., Uklistaya T. A., Polunina O. S., Voronina L. P., Nurzhanova I. V. Sostoyanie mikrokrovotoka u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v zavisimosti ot vozrasta i tyazhesti zabolovaniya [Microflow blood condition in patients with chronic obstructive pulmonary disease in connection with age and severity of disease]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 129–132.
19. Lyons K. J., Bischoff M. K., Fonarow G. C., Horwich T. B. Noninvasive Bioelectrical Impedance for Predicting Clinical Outcomes in Outpatients With Heart Failure. Critical Pathways Cardiology, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 32–36.
20. Thibodeau J., Turer A., Gualano S., Ayers C., Velez-Martinez M., Mishkin J., Patel P., Mammen P., Makham D., Levine B., Drazner M. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Failure, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 24–31.
21. Yan B., Sun Y., Wang J. Depletion of ubiA prenyltransferase domain containing 1 expression promotes angiotensin II-induced hypertrophic response in AC16 human myocardial cells via modulating the expression levels of coenzyme Q10 and endothelial nitric oxide synthase. Mol Med Rep., 2017, vol. 16, no. 5, pp. 6910–6915.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ И БЕЗ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ¹

Филиппова Мария Олеговна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: solnce75_91@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Тарасочкина Дария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@yandex.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Изучены и проанализированы показатели белкового и липидного оксидативного стресса у 85 пациентов с фибрилляцией предсердий ишемического генеза, сопровождающейся стенокардией напряжения и без таковой. У больных как пароксизмальной, так и постоянной формой фибрилляции предсердий обнаружено снижение активности медь/цинк-зависимой и общей супероксиддисмутаз, что отражает угнетение антиоксидантной защиты организма. Выявленная интенсификация перекисного окисления белков наиболее выраженный характер носила в группе больных постоянной формой фибрилляции предсердий со стенокардией напряжения. Полученные данные свидетельствуют о роли снижения антиоксидантной защиты и процессов перекисидации белковых молекул в дестабилизации ишемической болезни сердца с развитием ангинозных болевых эпизодов.

Ключевые слова: фибрилляции предсердий, стенокардия напряжения, оксидативный стресс.

ANALYSIS OF THE INDICATORS OF PROTEIN AND LIPID OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN COMBINATION WITH AND WITHOUT EFFORT ANGINA

Philippova Mariya O., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: solnce75_91@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Tarasochkina Dariya S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@yandex.ru.

Sevostyanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

¹ Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Indicators of protein and lipid oxidative stress were studied and analyzed in 85 patients with atrial fibrillation of ischemic genesis accompanied by effort angina pectoris and without it. In patients with both paroxysmal and permanent atrial fibrillation we detected a decrease in the activity of copper/zinc-dependent and total superoxide dismutase, reflecting the inhibition of the organism antioxidant protection. The identified intensification of peroxide oxidation of proteins was most evident in the group of patients with permanent atrial fibrillation with angina pectoris of effort. The obtained data testify to the role of decrease of antioxidant protection and processes of protein molecules peroxidation in destabilization of ischemic heart disease with the development of anginous pain episodes.

Key words: atrial fibrillation, angina pectoris of effort, oxidative stress.

Введение. По данным крупных зарубежных и эпидемиологических исследований, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной, обуславливающей ежегодно растущие показатели инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Фибрилляция предсердий (ФП), в свою очередь, является самой распространенной суправентрикулярной аритмией, имеющей высокий риск тромботических осложнений [1, 11, 15, 19]. Развитие ФП у больных ИБС ассоциируется с прогрессированием основного заболевания и развитием хронической сердечной недостаточности [4, 5, 9, 16].

По данным многочисленных исследований важное значение среди патогенетических механизмов ИБС принадлежит активации процессов оксидативного стресса (ОС). В основе пагубного влияния ОС на сердечно-сосудистую систему лежит увеличение продукции свободных радикалов (которые вызывают повреждение клеток и их мембран) и/или снижение эффективности антиоксидантной системы [12, 14, 17]. Данные нарушения оказывают влияние на развитие атеросклероза, дисфункции сосудистого эндотелия, воспалительных процессов [2, 6, 8, 18, 20]. У больных ИБС установлено наличие корреляционных связей между уровнями показателей ОС и степенью тяжести заболевания, риском развития летальных исходов, развитием структурно-функциональных изменений сердца [21]. Показатели ОС служат терапевтической мишенью, определение их уровня помогает контролировать динамические изменения состояния больного и оценивать влияние на него лекарственной терапии [7]. Кроме того, развитие ОС выступает фундаментом для формирования электрической нестабильности миокарда, оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты, что способствует развитию ФП [10, 13].

Сегодня накоплено небольшое количество работ, посвященных комплексному исследованию показателей белкового и липидного ОС у больных ФП в зависимости от ее формы. В то же время, учитывая установленный вклад ОС в развитие ФП и прогностическое значение определения показателей ОС у больных с сердечно-сосудистой патологией, исследование данной проблемы носит для современной кардиологии актуальный характер.

Цель: изучить и проанализировать показатели белкового и липидного оксидативного стресса у больных фибрилляцией предсердий пароксизмальной и постоянной формой в сочетании со стенокардией напряжения и без таковой.

Материалы и методы исследования. Исходя из поставленной цели, обследовали 240 больных ФП. В результате отбора (выявления у пациентов критериев исключения) всего в исследование вошли 85 больных ФП, разделенных на группы в зависимости от формы ФП (пароксизмальная, постоянная) и наличия или отсутствия сочетанной патологии в виде стенокардии напряжения (СТН). Дизайн исследования и характеристика больных представлены в таблице 1.

Соматически здоровые лица (n = 30) составили группу контроля. Статистически значимых гендерных и возрастных различий между группами больных ФП и соматически здоровыми лицами не наблюдалось.

Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель/ Группа больных	Пароксизмальная форма ФП (n = 39)		Постоянная форма ФП (n = 46)	
	Со СТН (n = 27)	Без СТН (n = 12)	Со СТН (n = 32)	Без СТН (n = 14)
ФП в анамнезе, лет	6,0 [4,0–16,0] лет			
Возраст, лет	56,2 ± 7,4 лет			
ИМТ, кг/м ²	Медиана ИМТ составила 32 кг/м ²			
Критерии исключения	Пациенты с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, перенесшие инсульт, в возрасте старше 65 лет, с нарушениями ритма другой этиологии, больные с идиопатической ФП, с впервые возникшими пароксизмами ФП			

Примечание: между группами больных ФП не выявлено статистически значимых различий по изучаемым признакам; ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; СТН – стенокардия напряжения

Всем пациентам проводили стандартный набор физико-инструментальных и лабораторных обследований. Дополнительно для анализа показателей белкового и липидного оксидативного стресса были изучены:

- Супероксиддисмутазы (SODs) – металлоэнзимы, являющиеся важнейшей частью механизма клеточной антиоксидантной защиты. SOD (CuZn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) (ед./мл) отражает общую ферментативную активность всех трех типов (SOD общ.), CuZn-SOD или SOD1 (нг/мл) – медь/цинк-зависимая супероксиддисмутаза. Определение уровня указанных металлоэнзимов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем («BCM Diagnostics», США и «Bender Medsystems», Австрия).

- MDA, малондиальдегид (мкмоль/мл) – маркер перекисного окисления жиров и ОС. Определение концентрации MDA осуществляли в сыворотке крови с применением тиобарбитуровой кислоты по методу В.Б. Гавриловой и соавторов [3].

- AOPP, продукты глубокого окисления белков (мкмоль/л) – маркер степени окислительного повреждения белков. Определение уровня AOPP в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем («Immundiagnostik», Германия).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Критический уровень статистической значимости принимали равным $p = 0,05$. Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Для каждого показателя вычисляли: медиану, [5 и 95 процентиля].

Результаты исследования и их обсуждение. В начале исследования были проанализированы показатели уровня SOD общ. и CuZn-SOD. Результаты анализа свидетельствуют о значительном снижении уровня SOD общ. у обеих подгрупп больных постоянной формой ФП по сравнению с группой контроля (рис. 1).

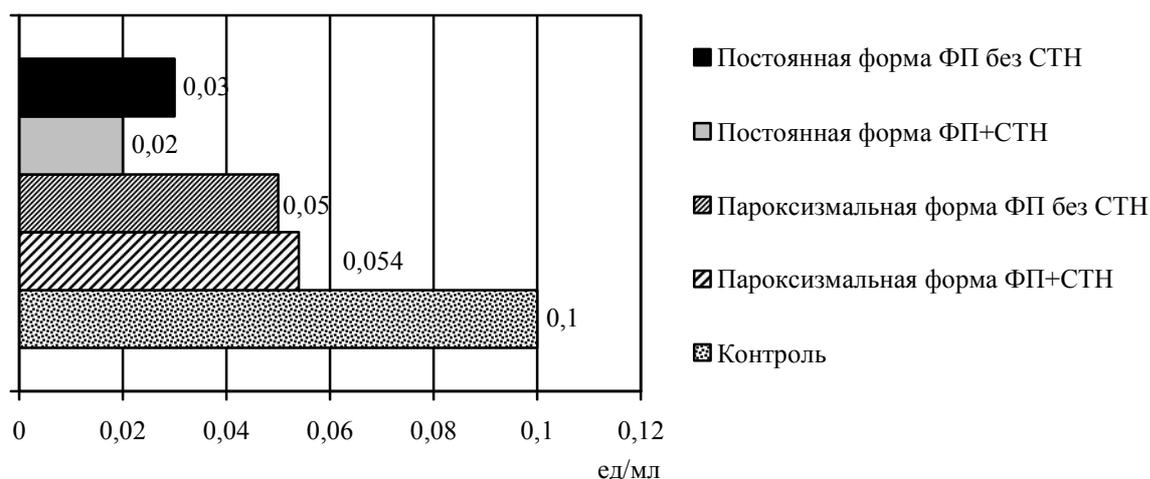


Рис. 1. Уровень SOD общ.

У больных пароксизмальной формой ФП также наблюдали тенденцию к уменьшению уровня SOD общ. по сравнению с группой контроля, но в меньшей степени, чем у больных постоянной формой ФП. При этом не было установлено статистически значимой разницы в изменении уровня

SOD общ. между подгруппами больных пароксизмальной формой ФП со СТН и без таковой ($p = 0,28$), а также между подгруппами больных постоянной формой ФП со СТН и без таковой ($p = 0,34$). При сравнении подгрупп больных ФП с наличием СТН было выявлено статистически значимое уменьшение уровня SOD общ. у больных постоянной формой ФП относительно больных пароксизмальной формой ФП ($p = 0,015$). В группе больных постоянной формой ФП со СТН значение медианы уровня SOD общ. было ниже аналогичного показателя группы контроля в 5 раз. Не было обнаружено статистически значимой разницы уровня SOD общ. между больными пароксизмальной и постоянной формой ФП без СТН ($p = 0,37$).

Уровень CuZn-SOD у больных пароксизмальной и постоянной формой ФП был значительно ниже по сравнению с группой контроля (рис. 2).

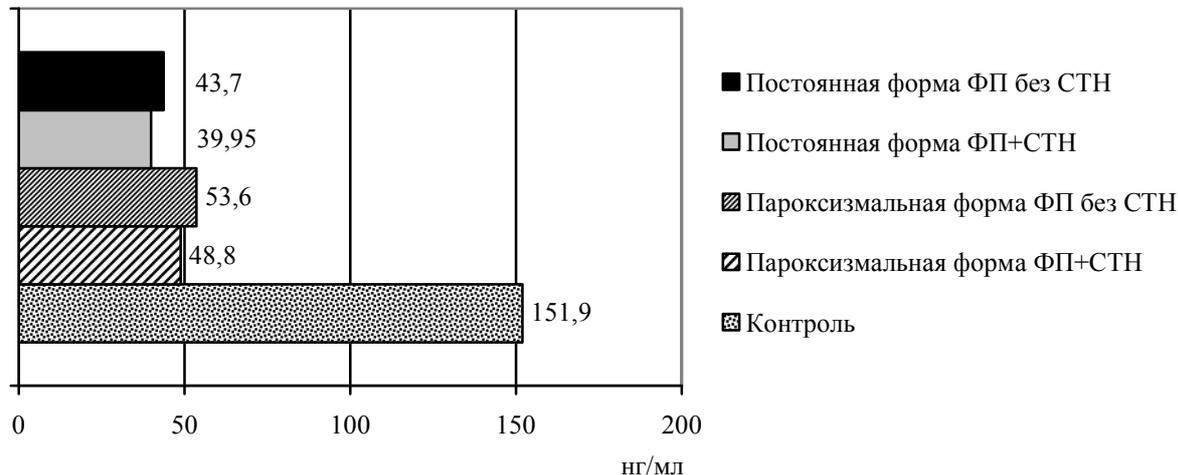


Рис. 2. Уровень CuZn-SOD

Не было установлено статистически значимой разницы в изменении уровня CuZn-SOD между подгруппами больных пароксизмальной формой ФП со СТН и без таковой ($p = 0,79$), а также между подгруппами больных постоянной формой ФП со СТН и без таковой ($p = 0,51$). Наименьшее значение медианы уровня CuZn-SOD было зафиксировано в группе больных постоянной формой ФП со СТН – меньше в 3,8 раз по сравнению с группой контроля, что также было статистически незначимо ниже, чем у больных пароксизмальной формой ФП со СТН ($p = 0,14$). Не было обнаружено статистически значимой разницы уровня CuZn-SOD между группами больных пароксизмальной формой ФП без СТН и группой больных постоянной формой ФП без СТН ($p = 0,37$).

На втором этапе исследования проанализировали уровень MDA и AOPP. У больных как пароксизмальной, так и постоянной формой ФП наблюдалось увеличение значения AOPP по сравнению с группой контроля (рис. 3).

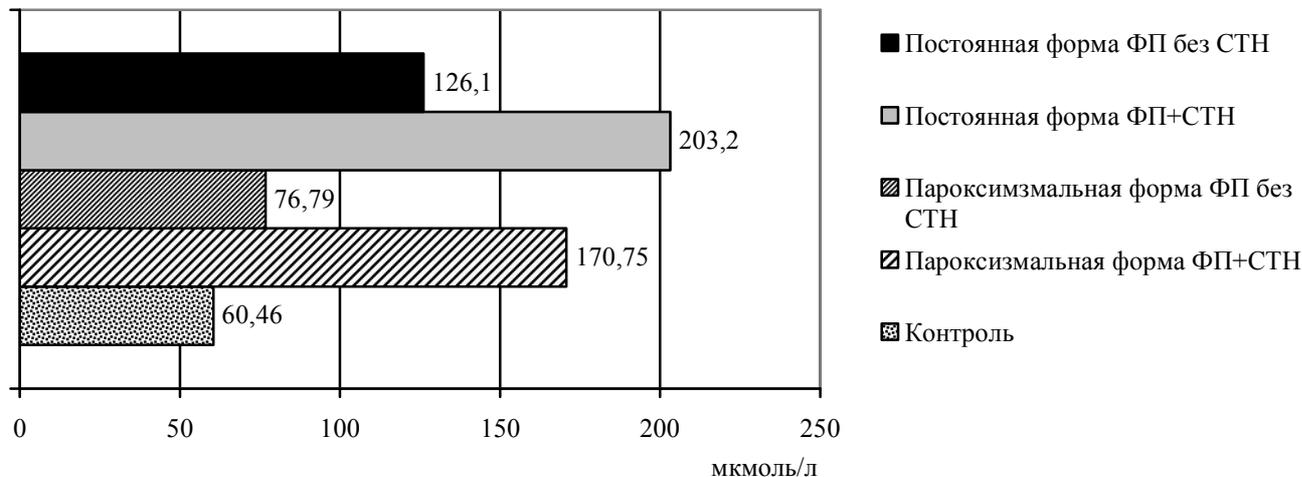


Рис. 3. Уровень AOPP

Статистически значимое увеличение значения АОРР наблюдалось в подгруппе больных пароксизмальной формой ФП со СТН относительно подгруппы больных пароксизмальной формой ФП без СТН ($p = 0,004$). Аналогичная тенденция наблюдалась между подгруппами больных постоянной формой ФП со СТН и без таковой ($p = 0,001$). Также было обнаружено статистически значимое увеличение показателя АОРР у больных постоянной формой ФП по сравнению с больными пароксизмальной формой ФП, как при наличии СТН ($p = 0,035$), так без таковой ($p = 0,031$). Значение медианы уровня АОРР у подгруппы больных постоянной формой ФП со СТН в 3,4 раза превышало аналогичный показатель группы контроля.

Уровень MDA у всех групп больных был статистически значимо выше при сравнении с группой контроля ($p < 0,0001$) (рис.4).

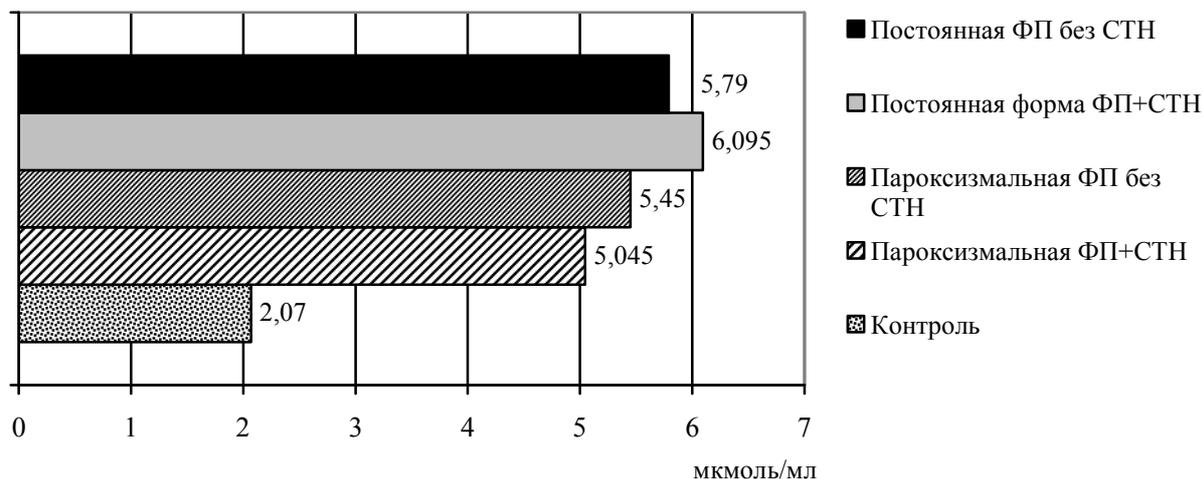


Рис. 4. Уровень MDA

Не было установлено статистически значимой разницы по уровню MDA у больных пароксизмальной формой ФП между подгруппами со СТН и без СТН ($p = 0,735$) и у больных постоянной формой ФП между подгруппами со СТН и без СТН ($p = 0,516$). У больных постоянной формой ФП со СТН уровень MDA был статистически значимо выше относительно группы больных пароксизмальной формой ФП со СТН ($p = 0,016$). В группе больных постоянной формой ФП без СТН уровень MDA был статистически незначимо выше по сравнению с группой больных пароксизмальной формой ФП со СТН ($p = 0,36$). Значение медианы уровня MDA у больных постоянной формой ФП со СТН в 2,9 раза превышало аналогичный показатель группы контроля.

Заключение. В результате проведенного анализа уровня показателей белкового и липидного оксидативного стресса у больных фибрилляцией предсердий пароксизмальной и постоянной формы в сочетании со стенокардией напряжения и без таковой было установлено:

- снижение активности SOD общ. и CuZn-SOD у больных как пароксизмальной, так постоянной формой фибрилляции предсердий не зависит от наличия стенокардии напряжения. При этом наиболее выраженное снижение уровня SOD общ. наблюдалось в группе больных постоянной формой фибрилляции предсердий. Не обнаружено зависимости активности SOD общ. от наличия стенокардии напряжения в группе больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий;
- увеличение продуктов окислительного стресса и уровня АОРР у больных пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий происходит в сочетании со стенокардией напряжения.

Полученные данные свидетельствуют о роли снижения антиоксидантной защиты и процессов пероксидации белковых молекул в дестабилизации ишемической болезни сердца с развитием ангинозных болевых эпизодов.

Список литературы

1. Бойцов, С. А. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США / С. А. Бойцов, О. В. Зайратьянц, Е. М. Андреев, И. В. Самородская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 100–107.

2. Воробьева, Е. Н. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, М. А. Хорева, И. В. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 84–91.
3. Гаврилов, В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33 (1). – С. 118–122.
4. Деревнина, Е. С. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Деревнина, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович, Н. С. Макаров, Л. Е. Коньшина, Ю. Г. Шварц // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 87–89.
5. Зарецкий, А. П. Современные медико-технические концепции анализа эндокардиальных сигналов при фибрилляции предсердий / А. П. Зарецкий, А. П. Кулешов, Г. А. Громыко // Медицинская техника. – 2017. – № 3. – С. 23–27.
6. Лаврентьева, О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44–45.
7. Михин, В. П. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией / В. П. Михин, П. Ю. Тюриков // Медицинский совет. – 2016. – № 13. – С. 56–60.
8. Мусихина, Н. А. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон, Т. И. Петелина, Е. А. Махнева, И. В. Еменева // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 414–424.
9. Напалков, Д. А. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца : как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? / Д. А. Напалков, А. А. Соколова, А. В. Родионов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 191–195.
10. Пашенко, И. Г. Оценка функционального состояния лейкоцитов крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных нестабильной стенокардией / И. Г. Пашенко, И. Г. Щербакова, М. С. Камнев, Н. Н. Пашенко, Д. К. Муканеева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 55–65.
11. Погосова, Н. В. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе : результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV / Н. В. Погосова, Р. Г. Оганов, С. А. Бойцов, А. К. Аушева, О. Ю. Соколова, А. А. Курсаков, Ю. М. Поздняков, Н. В. Гомыранова, А. В. Карпова, С. С. Исакова, А. О. Салбиева, А. И. Юсубова, И. Н. Лельчук, А. М. Алленов, В. Г. Винокуров, С. Н. Стрелкова, А. О. Климова, Ю. В. Лошкарев, Р. В. Рубанов // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 99–107.
12. Прокофьева, Т. В. Связь между продуктами перекисного окисления белков и активностью воспаления при респираторно-кардиальной патологии / Т. В. Прокофьева, А. И. Полунина, Г. Т. Гусейнов // Новая наука: Стратегии и векторы развития. – 2016. – Т. 82, № 5–3. – С. 54–57.
13. Рубаненко, О. А. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов, Л. В. Лимарева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 20–24.
14. Рузов, В. И. Оценка агрегации тромбоцитов и перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование / В. И. Рузов, Л. Г. Комарова, М. В. Крестьянинов, Е. В. Щипанова, Л. Т. Низамова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 8–13.
15. Санер, Х. Существенное увеличение продолжительности жизни в Европе : как объяснить успех? / Х. Санер // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 4–11.
16. Терещенко, С. Н. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ–ХСН) : клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр / С. Н. Терещенко, Н. В. Романова, И. В. Жиров, Ю. Ф. Осмоловская, С. П. Голицын // Сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 6. – С. 418.
17. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина, Х. М. Галимзянов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
18. Уклистая, Т. А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т. А. Уклистая // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 61–66.
19. Харченко, В. И. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме) / В. И. Харченко, Е. П. Какорина, М. В. Корякин, М. М. Вишин, В. М. Ундринцов, Н. Л. Смирнова, П. И. Онищенко, Б. Г. Потиевский, Р. Ю. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 5–17.

20. Хлебодаров, Ф. Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией / Ф. Е. Хлебодаров, П. Ю. Тюриков, В. П. Михин // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 34–39.

21. Yilmaz, M. Are oxidative stress markers helpful for diagnosing the disease and determining its complexity or extent in patients with stable coronary artery disease? / M. Yilmaz, C. Altin, A. Özyildiz, H. Müderrisoğlu // Turk. Kardiyol. Dem. Ars. – 2017. – Vol. 45, № 7. – P. 599–605.

References

1. Boytsov S. A., Zayrat'yants O. V., Andreev E. M., Samorodskaya I. V. Sravnenie pokazateley smertnosti ot ishemicheskoy bolezni serdtsa sredi muzhchin i zhenshchin starshe 50 let v Rossii i SShA [Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and the USA]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology], 2017, no. 6, pp. 100–107.

2. Vorob'eva E. N., Shumakher G. I., Khoreva M. A., Osipova I. V. Disfunktsiya endoteliya–klyuchevoe zveno v patogeneze ateroskleroza [Endothelial dysfunction – a key factor in atherosclerosis pathogenesis]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology], 2010, no. 2, pp. 84–91.

3. Gavrilov V. B., Gavrilova A. R., Mazhul' L.M. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotki krovi po testu s tiobarbituroyvoy kislotoy [Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test]. Voprosy meditsinskoy khimii [Problems of Medical Chemistry], 1987, vol. 33 (1), pp. 118–122.

4. Derevnina E. S., Akimova N. S., Martynovich T. V., Makarov N. S., Kon'shina L. E., Shvarts Yu. G. Kognitivnye narusheniya pri fibrillyatsii predserdiy na fone serdechno-sosudistyykh zabolovaniy [Cognitive impairments in atrial fibrillation associated with cardiovascular diseases]. Annaly aritmologii [The Annals of Arrhythmology], 2013, vol. 10, no. 2, pp. 87–89.

5. Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromyko G. A. Sovremennye mediko-tehnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current medical and technical concepts in the analysis of endocardial signals in atrial fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika. [Biomedical Engineering], 2017, no. 3, pp. 23–27.

6. Lavrent'eva O. V., Voronina L. P., Dubina D. Sh., Polunina O. S., Maslyaeva G. Yu. Diagnosticheskaya tsennost' issledovaniya perekisnogo okisleniya belkov, lipidov i antioksidantnoy zashchity organizma pri bronkhial'noy astme v dinamike [Diagnostic value of the research of protein, lipid peroxidation and antioxidant protection of the body in bronchial asthma in dynamics.]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2009, no. 4, pp. 44–45.

7. Mikhin V. P., Tyurikov P. Yu. Protivoishemicheskaya i antioksidantnaya aktivnost' mel'doniya u bol'nykh IBS co stabil'noy stenokardiey [Anti-ischemic and antioxidant activity of Meldonium in IHD patients with stable angina]. Meditsinskiy sovet [Medical Council], 2016, no. 13, pp. 56–60.

8. Musikhina N. A., Gapon L. I., Petelina T. I., Makhneva E. A., Emeneva I. V. Osobennosti disfunktsii endoteliya i variabel'nosti ritma serdtsa pri arterial'noy gipertenzii i ishemicheskoy bolezni serdtsa [Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease]. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension], 2016, vol. 22, no. 4, pp. 414–424.

9. Napalkov D. A., Sokolova A. A., Rodionov A. V. Fibrillyatsiya predserdiy i ishemicheskaya bolezni' serdtsa: kak sochetat' antiagregantnyuyu i antikoagulyantnyuyu terapiyu v zavisimosti ot klinicheskoy situatsii? [Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation?]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2016, vol. 12, no. 2, pp. 191–195.

10. Pashchenko I. G., Shcherbakova I. G., Kamnev M. S., Pashchenko N. N., Mukaneeva D. K. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya leykotsitov krovi, sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u bol'nykh nestabil'noy stenokardiey [Assessment of functional status of blood leukocytes, lipid peroxidation system and antioxidant protection in patients with unstable angina]. Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal [Ulyanovsk Medico-Biological Journal], 2016, no. 2, pp. 55–65.

11. Pogosova N. V., Oganov R. G., Boytsov S. A., Ausheva A. K., Sokolova O. Yu., Kursakov A. A., Pozdnyakov Yu. M., Gomyranova N. V., Karpova A. V., Isakova S. S., Salbieva A. O., Yusubova A. I., Lel'chuk I. N., Allenov A. M., Vinokurov V. G., Strelkova S. N., Klimova A. O., Loshkarev Yu. V., Rubanov R. V. Monitoring vtorichnoy profilaktiki ishemicheskoy bolezni serdtsa v Rossii i Evrope: rezul'taty rossiyskoy chasti mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniya EUROASPIRE IV [Monitoring the secondary prevention of ischemic heart disease in Europe and Russia: results of the Russian part of the international multicenter study EUROASPIRE IV]. Kardiologiya [Cardiology], 2015, vol. 55, no. 12, pp. 99–107.

12. Prokof'eva T. V., Polunin A. I., Guseynov G. T. Svyaz' mezhdru produktami perekisnogo okisleniya belkov i aktivnost'yu vospaleniya pri respiratorno-kardial'noy patologii [The relationship between protein peroxidation products and inflammation activity in respiratory and cardiac pathology]. Novaya nauka: Strategii i vektory razvitiya [New Science: Strategies and Vectors of Development], 2016, vol. 82, no. 5–3, pp. 54–57.

13. Rubanenko O. A., Fatenkov O. V., Khokhlunov S. M., Limareva L. V. Rol' superoksiddismutazy v razviti posleoperatsionnoy fibrillyatsii predserdiy u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [A role of superoxide dismutase in development of post-operative atrial fibrillation in coronary heart disease patients]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology], 2017, no. 3, pp. 20–24.
14. Ruzov V. I., Komarova L. G., Krest'yaninov M. V., Shchipanova E. V., Nizamova L. T. Otsenka agregatsii trombotsitov i perekisnogo okisleniya lipidov u patsientov, perenesshikh aortokoronarnoe shuntirovanie [Evaluation of thrombocytes aggregation and lipid peroxidation in patients with ischemic heart disease with bypass surgery in history]. Ul'yanovskiy Mediko-Biologicheskii Zhurnal [Ulyanovsk Medico-Biological Journal], 2014, no. 2, pp. 8–13.
15. Saner Kh. Sushchestvennoe uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni v Evrope: kak ob'yasnit' uspekhi? [Substantial increase of life expectancy in Europeans: how can we explain the success?]. Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine], 2015, vol. 18, no. 4, pp. 4–11.
16. Tereshchenko S. N., Romanova N. V., Zhirov I. V., Osmolovskaya Yu. F., Golitsyn S. P. Rossiyskiy registr bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i fibrillyatsiey predserdiy (RIF–KhsN): kliniko-demograficheskie kharakteristiki vyborke na moment vklyucheniya v registr [Russian registry of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF–HSN): clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry]. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2016, vol. 17, no. 6, pp. 418.
17. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Polunina O. S., Galimzyanov Kh. M. Vliyanie polimorfizma gena katalazy na razvitie serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy boleznii legkikh [The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina [RUDN Journal of Medicine], 2012, no. 4, pp. 53–58.
18. Uklistaya T. A. Subklinicheskoe vospalenie, antioksidantnyy status i sostoyanie vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2016, vol. 23, no. 2, pp. 61–66.
19. Kharchenko V. I., Kakorina E. P., Koryakin M. V., Virin, M. M., Undritsov V. M., Smirnova N. L., Onishchenko, I. P., Potievskiy B. G., Mikhaylova R. Yu. Smertnost' ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya v Rossii i v ekonomicheski razvitykh stranakh. Neobkhodimost' usileniya kardiologicheskoy sluzhby i modernizatsii meditsinskoy statistiki v Rossiyskoy Federatsii (Analiticheskii obzor ofitsial'nykh dannykh Goskomstata, MZ i SR Rossii, VOZ i ekspertnykh otsenok po probleme) [Cardiovascular disease mortality in Russia and developed countries: need for strengthening cardiology service and modernizing medical statistics in the Russian Federation (Analytical review of official data from the State Statistical Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, World Health Organization, and expert analyses)]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology], 2005, no. 2, pp. 5–17.
20. Khlebodarov F. E., Tyurikov P. Yu., Mikhin V. P. Disfunktsiya sosudistogo endoteliya i ee korraktsiya tsitoprotektorami u bol'nykh stabil'noy stenokardiey napryazheniya i arterial'noy gipertoniey [Endothelial dysfunction and its correction with cytoprotectors in patients with stable effort angina and arterial hypertension]. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Cardiology], 2009, no. 6, pp. 34–39.
21. Yilmaz M, Altin C., Özyildiz A., Müderrisoğlu H. Are oxidative stress markers helpful for diagnosing the disease and determining its complexity or extent in patients with stable coronary artery disease? Turk. Kardiyol. Dern. Ars., 2017, vol. 45, no. 7, pp. 599–605.

УДК 615.262.1

© А.А. Цибизова, Л.Р. Пахнова,
О.А. Башкина, И.А. Брынцева,
Е.С. Авдеева, В.И. Войнова, 2018

14.03.00 – Медико-биологические науки

14.04.00 – Фармация

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ФИТОПЕЛОИДНОЙ КОМПОЗИЦИИ

Цибизова Александра Александровна, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Пахнова Лия Руслановна, заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-597-80-52, e-mail: pahnova@mail.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Брынцева Ирина Александровна, директор, ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Тинаки», Россия, 416132, Астраханская область Наримановский район, с. Рассвет, тел.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

Авдеева Екатерина Сергеевна, студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-360-09-68, e-mail: e_avdeeva94@mail.ru.

Войнова Валерия Игоревна, студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: svinka1997@list.ru.

Разработан состав средства для наружного применения на основе экстрактов грязи «Тинакская» и Гинкго билоба, предназначенного для лечения воспалительных заболеваний кожи. Изучена противовоспалительная активность средства и проведена оценка качества по основным показателям: внешний вид, цвет, pH среды, массовая доля воды и летучих веществ, коллоидная и термостабильность. Выбрана перспективная основа, способная обеспечить противовоспалительный эффект и удовлетворить требования, предъявляемые к средствам для наружного применения в процессе приготовления и хранения.

Ключевые слова: дерматиты, противовоспалительный эффект, фитопелоидная композиция, лечебная грязь «Тинакская», экстракт Гинкго билоба.

THE DEVELOPMENT OF A COMPOSITION FOR EXTERNAL USE BASED ON A PHYTOPELOID COMPOSITION

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Pakhnova Liya R., postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-597-80-52, e-mail: pakhnova@mail.ru.

Bashkina Ol'ga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Bryntseva Irina A., Director, Federal Rehabilitation Center "Tinaki", Rassvet village, 416132, Russia, tel.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

Avdeeva Ekaterina S., student of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-360-09-68, e-mail: e_avdeeva94@mail.ru.

Voynova Valeriya I., student, Faculty of General Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: svinka1997@list.ru.

The scientific research is devoted to the development of the composition of an agent for external use based on the extracts of mud "Tinakskaya" and Ginkgo biloba, intended for the treatment of inflammatory skin diseases. The anti-inflammatory activity of the agent was studied and the quality assessment was carried out for the main parameters: appearance, color, pH of the medium, mass fraction of water and volatile substances, colloidal and thermal stability. As a result of the assessment of quality indicators, a promising base has been chosen that can provide an anti-inflammatory effect and meet the requirements for external agents during preparation and storage.

Key words: dermatites, anti-inflammatory effect, phytopeloid composition, therapeutic mud "Tinakskaya", Ginkgo biloba extract.

Введение. Кожные покровы представляют собой барьер, препятствующий негативному воздействию факторов окружающей среды на организм в целом. Однако современные особенности жизнедеятельности человека часто приводят к развитию дерматологических заболеваний различной этиологии, основным проявлениям которых является, как правило, воспаление. Во избежание развития затяжного течения и различных осложнений дерматиты требуют незамедлительной терапии [2, 17]. Современные методы лечения воспалительных заболеваний кожи в основном сопряжены с применением синтетических и полусинтетических средств, а именно – гормональных и антибактериальных, характеризующихся наряду с высокой эффективностью наличием тяжелых нежелательных реакций. Длительное

использование перечисленных препаратов снижает местную иммунную защиту, что приводит к присоединению вторичной инфекции, осложняющей течение заболевания. В связи с этим разработка и внедрение новых эффективных подходов в лечении дерматитов, оказывающих многопрофильное воздействие на кожу, является актуальной задачей медицины и фармации [8, 12, 18].

Среди большого количества средств, представленных на современном фармацевтическом рынке, наиболее безопасными признаны средства натурального происхождения, в том числе минерального и растительного. Эффективности применения грязелечения при различных дерматологических заболеваниях посвящено весомое количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов [15, 16]. Доказано, что пелоидные факторы, оказывая механическое, термическое и химическое воздействие, способны улучшать микроциркуляцию и нейровегетативную регуляцию, а также трофические процессы в клетках кожи [1, 6, 10]. Лечебные грязи обладают ярко выраженными противовоспалительными и противомикробными свойствами. Наряду с улучшением обменных процессов грязь обеспечивает и адсорбционный эффект, удаляя из патологического очага токсины как экзогенного, так и эндогенного происхождения [4, 5, 13]. Всеми перечисленными качествами обладает лечебная грязь «Тинакская», уникальный состав которой обеспечивает эффективность ее применения в лечении дерматитов различного происхождения, в том числе травматического, токсико-аллергического, атопического и себорейного [3, 7, 9, 10, 14]. Из растительных средств особый интерес с позиции терапии дерматологических заболеваний вызывает Гинкго-билоба. Исследования последних лет доказывают способность экстрактов Гинкго билоба при наружном их применении оказывать выраженное иммуностропное, антиоксидантное, нейрогуморальное, метаболическое и регенераторное действие [20].

Эффективность наружных форм зависит от правильно подобранного состава основообразующих компонентов, так называемых эмоленов, которые напрямую влияют на выраженность фармакологической активности и стабильность препаратов в процессе хранения и применения. Включение в состав наружных средств различных растительных масел, воска эмульсионного, спирта цетилового, кислоты стеариновой определяет оптимальные технологические и биологические характеристики [19]. Неоспоримым преимуществом растительных масел является высокое содержание токоферолов, фитостеролов, а также омега-6 и омега-3 жирных кислот, которые способны усиливать антиоксидантные и регенераторные свойства активных компонентов. Эмульсионный воск предотвращает потери влаги кожей, при этом является смягчающим ингредиентом, оказывающим выраженные противовоспалительные и бактерицидные эффекты. Цетиловый спирт, являясь превосходным регулятором вязкости, при нанесении на кожные покровы способен создавать тонкую защитную пленку, формируя своеобразный защитный барьер. Кислота стеариновая, трансформируясь в олеиновую, оказывает на кожные покровы положительное метаболическое действие и способствует усилению местного иммунитета [8].

Принимая во внимание вышеописанное, было предложено средство для наружного применения в виде крема, в состав которого входят экстракты грязи «Тинакская» и листьев Гинкго билоба с оптимально подобранными основообразующими компонентами, предназначенное для лечения воспалительных заболеваний кожи.

Цель: оценить показатели качества и противовоспалительной активности средства для наружного применения на основе фитопелоидной композиции, предназначенного для лечения воспалительных заболеваний кожи.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования были рассмотрены образцы крема, содержащие жидкий экстракт грязи «Тинакская» и стандартизированный сухой экстракт листьев Гинкго билоба.

В работе были использованы масло хлопковое, воск эмульсионный, кислота стеариновая, спирт цетиловый как основообразующие компоненты. При приготовлении водной фазы в рассчитанном количестве воды дистиллированной растворяли сухой экстракт листьев Гинкго билоба и добавляли жидкий экстракт грязи «Тинакская», полученный путем центрифугирования после разведения водой в соотношении 1 : 3. Масляную фазу получали путем расплавления эмоленов на водяной бане при температуре +50° С, после чего ее осторожно вводили в водную фазу при постоянном перемешивании до образования густой однородной массы.

Составы экспериментальных образцов мягкой формы для наружного применения представлены в таблице 1.

Составы образцов крема на основе фитопелоидной композиции

Название компонента	Составы крема			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Жидкий экстракт грязи «Тинакская»	10,0	5,0	10,0	5,0
Сухой экстракт Гингко билоба	0,5	0,5	0,5	0,5
Масло хлопковое	5,0	8,0	10,0	12,0
Воск эмульсионный	1,0	2,0	4,0	5,0
Кислота стеариновая	1,0	3,0	1,0	3,0
Спирт цетиловый	1,0	3,0	1,0	3,0
Вода дистиллированная	81,5	78,4	73,5	71,4

Согласно ГОСТу 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия», полученные образцы были исследованы по следующим показателям: внешний вид, однородность, цвет (ГОСТ 29188.0-91 «Изделия парфюмерно-косметические. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний»), массовая доля воды и летучих веществ (ГОСТ 29188.4-91 «Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества»), водородный показатель (ГОСТ 29188.2-91 «Изделия косметические. Метод определения водородного показателя рН»), коллоидная и термостабильность (ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии»). Показатели оценивали сразу после получения экспериментальных образцов и по истечению 12 месяцев хранения в защищенных от света условиях при комнатной температуре.

Внешний вид и цвет полученных образцов крема определяли, просматривая пробы, распределенные на белой бумаге ровным тонким слоем.

При определении однородности ориентировались на отсутствие комков при растирании пробы между пальцами.

При определении массовой доли воды и летучих веществ в стакан со стеклянной палочкой и с 10,0 г промытого песка помещали по 5,0 г каждого образца крема, тщательно перемешивали, взвешивали и фиксировали результат до четвертого десятичного знака. Затем стаканчик со всем содержимым высушивали в течение 3 ч в сушильном шкафу при температуре +102° С. После чего охлаждали, выдерживали в эксикаторе в течение 30 мин и взвешивали. Массовую долю воды вычисляли, используя следующую формулу:

$$\frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1} \times 100 = X,$$

где m_1 – масса стакана с песком и стеклянной палочкой, г;

m_2 – масса стакана с песком и стеклянной палочкой и продуктом до высушивания, г;

m_3 – масса стакана с песком и стеклянной палочкой и продуктом после высушивания, г;

Кроме того, измеряли рН среды в водном растворе, полученном путем растворения исследуемых образцов в воде дистиллированной в соотношении 1 : 10. Приготовленный таким образом раствор помещали в стакан и осторожно погружали в него электроды рН-метра таким образом, чтобы они не касались дна. После чего с прибора снимали показатели.

При определении коллоидной стабильности наполняли по две пробирки исследуемыми образцами, взвешивали и помещали в термостат, где выдерживали 20 мин при температуре +45° С. Затем пробирки центрифугировали при вращении 1 000 оборотов в течение 5 мин, после чего определяли признаки расслоения.

Термостабильность устанавливали по следующей методике: по три пробирки заполняли экспериментальными образцами таким образом, чтобы не оставалось пузырьков воздуха, после чего их термостатировали при температуре +40° С в течение 1 ч, по истечении которого содержимое пробирок аккуратно перемешивали стеклянными палочками и оставляли в термостате на 24 ч.

Нестабильными считались образцы крема, в которых наблюдалось появление более 1 капли воды или масляной фазы более 0,5 см.

Противовоспалительную активность средства для наружного применения на основе фитопелоидной композиции оценивали на 20 особях крыс линии Wistar. Воспалительный процесс был индуцирован путем подкожного введения в область спины 0,1 мл 2 % раствора формалина, после чего каждый час фиксировали размеры очага. Животные были разделены на 2 группы по 10 особей: первая – контрольная, вторая – опытная. В контроле не применяли наружных средств коррекции

воспалительного процесса. Животным опытной группы после индукции воспалительной реакции в первые сутки проводили обработку кремом через 2, 3 и 4 ч; последующие сутки – двукратно: в 11.00 и 16.00. Измерение площади (мм) воспалительного инфильтрата проводили через 1, 2, 12, 24, 48 и 72 ч после первого нанесения крема [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Органолептические свойства полученных образцов крема показали, что они представляли собой однородную массу бежевого цвета без посторонних примесей и без запаха, что отвечает требованиям ГОСТ 29188.0-91 «Изделия парфюмерно-косметические. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний».

Результаты определения массовой доли воды и летучих веществ после приготовления и хранения в течение 1 года в экспериментальных образцах, содержащих жидкий экстракт грязи «Тинакская» и сухой экстракт листьев Гингко билоба, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Массовая доля воды и летучих веществ образцов крема на основе фитопелоидной композиции

Название компонента	Требования нормативной документации	Составы крема			
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Массовая доля воды и летучих веществ, %	5,0–98,0	73,5	76,3	69,0	70,3
Массовая доля воды и летучих веществ через 1 год хранения, %		62,3	65,4	61,8	69,1

Полученные результаты определения массовой доли воды и летучих веществ в исследуемых образцах крема свидетельствуют о том, что все образцы отвечают требованиям ГОСТ 29188.4-91 «Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества». Образец № 4 в процессе хранения в большей степени показал стабильные свойства по показателю массовой доли воды и летучих веществ.

Результаты определения водородного показателя после приготовления и хранения образцов крема в течение 1 года в экспериментальных образцах указаны в таблице 3.

Таблица 3

Водородный показатель образцов крема на основе фитопелоидной композиции

Название компонента	Требования нормативной документации	Составы крема			
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Водородный показатель	5,0–9,0	5,2	6,5	5,3	6,8
Водородный показатель через 1 год хранения		4,7	6,3	4,8	6,7

Результаты определения водородного показателя экспериментальных образцов после приготовления свидетельствуют об их соответствии требованиям нормативной документации. Отмечено, что в процессе хранения образцов происходит постепенное смещение рН среды в кислую сторону, при этом менее выраженные изменения отмечаются в образцах № 2 и № 3.

В таблице 4 представлены результаты определения коллоидной стабильности в экспериментальных образцах крема.

Таблица 4

Коллоидная стабильность образцов крема на основе фитопелоидной композиции

Название компонента	Требования нормативной документации	Составы крема			
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Коллоидная стабильность	Стабилен	±	+	+	+
Коллоидная стабильность через 1 год хранения		–	+	–	+

Примечание: «+» – нет признаков расслоения; «±» – появление 1 капли воды или масляной фазы более 0,5 см; «–» – наличие признаков расслоения

Результаты определения коллоидной стабильности после приготовления образцов крема свидетельствуют об их стабильности, при этом в образце № 1 отмечено появление капли воды. По истечении 1 года хранения образцы № 1 и № 3 не отвечали требованиям стабильности, так как были зафиксированы признаки расслоения масляной фазы. Образцы под № 2 и № 4 выдержали испытание коллоидной стабильности.

В таблице 5 представлены результаты определения термостабильности в экспериментальных образцах крема.

Термостабильность образцов крема на основе фитопелоидной композиции

Название компонента	Требования нормативной документации	Составы крема			
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Термостабильность	Стабилен	–	+	+	+
Термостабильность через 1 год хранения		–	–	–	+

Примечание: «+» – нет признаков расслоения; «-» – наличие признаков расслоения

При определении термостабильности после приготовления было отмечено, что образцы № 2, № 3, № 4 отвечали требованиям стабильности, при этом в образце № 1 зафиксированы признаки расслоения водной и масляной фазы. Определение термической стабильности исследуемых образцов крема через 1 год хранения показало, что образцы № 1, № 2 и № 3 не выдержали испытания. Образец № 4 не имел признаков расслоения.

Таким образом, наиболее перспективным составом средства на основе фитопелоидной композиции явился состав № 4, в связи с чем далее была изучена его противовоспалительная активность, результаты которой отражены в таблице 6.

Таблица 6

Противовоспалительная активность крема на основе фитопелоидной композиции

Группа	Сроки наблюдения (ч) / размер воспалительного очага (см)						
	№ особи	1 ч	2 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Контрольная	1	1,3 × 0,4	1,4 × 0,7	1,0 × 0,6	0,7 × 0,3	0,4 × 0,3	0,3 × 0,1
	2	0,7 × 1,6	1,9 × 1,8	1,2 × 1,1	0,7 × 0,5	0,5 × 0,4	Отсутствие признаков воспаления
	3	2,1 × 1,1	2,3 × 1,5	0,8 × 0,5	0,7 × 0,4	0,3 × 0,3	
	4	1,9 × 1,2	1,9 × 1,6	0,8 × 0,3	0,4 × 0,3	0,3 × 0,2	
	5	1,5 × 1,0	2,2 × 1,4	0,7 × 0,2	0,6 × 0,2	0,4 × 0,2	
	6	1,6 × 1,0	2,0 × 1,6	0,9 × 0,3	0,2 × 0,2	Отсутствие признаков воспаления	
	7	2,0 × 1,0	2,1 × 1,4	0,7 × 0,5	0,3 × 0,4		
	8	1,9 × 1,1	2,1 × 1,2	0,8 × 0,3	0,6 × 0,3	0,5 × 0,2	0,2 × 0,1
	9	1,5 × 1,0	1,8 × 1,5	0,7 × 0,3	0,6 × 0,1	0,3 × 0,1	
	10	2,1 × 1,0	2,3 × 1,2	0,8 × 0,2	0,5 × 0,1	0,3 × 0,1	
Опытная	1	1,8 × 1,3	1,9 × 1,3	Отсутствие признаков воспаления	Отсутствие признаков воспаления	Отсутствие признаков воспаления	Отсутствие признаков воспаления
	2	1,7 × 1,2	1,7 × 1,2				
	3	0,9 × 0,7	1,0 × 1,0				
	4	1,8 × 1,2	2,0 × 1,3				
	5	2,2 × 1,8	2,1 × 1,5				
	6	1,8 × 0,6	1,9 × 1,2				
	7	1,8 × 0,9	1,9 × 1,3				
	8	2,3 × 1,5	2,2 × 1,9				
	9	1,6 × 0,4	2,0 × 1,1	0,5 × 0,3	0,3 × 0,3		
	10	2,0 × 1,0	2,0 × 1,3	0,7 × 0,2	0,5 × 0,2	0,2 × 0,1	

Проведенный эксперимент показал, что исследуемый крем на основе фитопелоидной композиции ингибирует экссудативную фазу воспалительного процесса. Через 1 и 2 ч индукции воспалительной реакции отмечалось увеличение площади воспаления как в контрольной, так и в опытной группах. Через 12 ч в контрольной группе отмечалось уменьшение отека на 82 %, тогда как в опытной – на 98 %, при этом у 70 % особей исчезли признаки воспаления. Через сутки было отмечено, что в группе контроля признаки воспаления уменьшились на 93 %, в то время как у 80 % особей в опытной группе они полностью купировались. На вторые сутки отмечена редукция воспаления у 20 % животных в контрольной группе, тогда как в опытной – у 90 % обследованных крыс. Через 3 суток 70 % особей контрольной группы и 100 % опытной были полностью здоровы.

Заключение. Оптимальным является состав крема, содержащий жидкий экстракт грязи «Тинакская» в количестве 5,0; сухой экстракт листьев Гинкго билоба 0,5; масло хлопковое 12,0; воск эмульсионный 5,0; кислоту стеариновую и спирт цетиловый по 3,0. Подобранный комбинация действующих и основообразующих компонентов обеспечивает неизменность показателей pH среды, массовой доли воды и летучих веществ, требования коллоидной и термостабильности при хранении, а также выраженный противовоспалительный эффект, проявляющийся уже через 12 ч после воздействия и достигающий максимальной выраженности на 3 сутки после применения.

Список литературы

1. Арсенин, С. А. Грязелечение и водные процедуры / С. А. Арсенин. – М. : Феникс, 2009. – 281 с.
2. Волкова, Е. Н. Рациональная терапия комбинированных поражений кожи – дерматозов сочетанной этиологии / Е. Н. Волкова, Д. А. Ланге // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2011. – № 4. – С. 15–18.
3. Ерина, И. А. Лечение больных псориазом в Центре реабилитации «Тинаки» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Ерина. – М., 2009. – 28 с.
4. Ефименко, Н. В. Лечебные грязи озера Большой Тамбукан в медицинской реабилитации социально значимых заболеваний / Н. В. Ефименко, Т. Б. Меньшикова, В. А. Васин, А. Н. Глухов, Е. Е. Урвачева, В. Н. Школьный // Курортная медицина. – 2015. – № 2. – С. 89–94.
5. Карагулов, Х. Г. Исследование химического состава продуктов комплексной переработки тамбуканской грязи / Х. Г. Карагулов, Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсеева // Фармация и фармакология. – 2013. – № 1. – С. 56–58.
6. Касимова, С. К. Влияние сульфидно-иловой лечебной грязи на функциональные параметры и свободнорадикальный гомеостаз кожи : автореф. дис. ... канд. биол. наук / С. К. Касимова. – Астрахань, 2010. – 24 с.
7. Кириллук, И. А. Влияние факторов курорта Тинаки на клинические проявления и функциональное состояние кожи у больных экземой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Кириллук. – М., 2006. – 25 с.
8. Кутасевич, Я. Ф. Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи / Я. Ф. Кутасевич, А. Н. Огурцова, И. А. Маштакова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2012. – № 3 (46). – С. 34–42.
9. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей : от теории к практике / Л. С. Намазова-Баранова; под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. – М. : Союз педиатров России, 2011. – 668 с.
10. Рассказов, Н. И. Использование местных курортных факторов для лечения больных псориазом / Н. И. Рассказов, И. А. Ерина, С. А. Тимошин, В. В. Думченко, Д. Н. Рассказов // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 32–36.
11. Самотруева, М. А. Оптимизация способа получения экстракта лечебной грязи / М. А. Самотруева, А. Г. Тырков, Н. А. Мухамедова, И. А. Брынцева, С. А. Лужнова, Е. И. Кондратенко // Фармация. – 2012. – № 8. – С. 27–28.
12. Сергеева, И. Г. Воспалительные заболевания кожи в пожилом и старческом возрасте / И. Г. Сергеева, А. И. Якубович // Acta Biomedica Scientifica. – 2006. – № 5. – С. 161–163.
13. Торопова, Н. П. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии / Н. П. Торопова, К. Н. Сорокина, Т. С. Лепешкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 50–59.
14. Холопов, А. П. Грязелечение / А. П. Холопов, В. А. Шашель, Ю. М. Петров, В. П. Настенко. – Краснодар : Периодика Кубани, 2003. – 284 с.
15. Шалыгин, Л. Д. Природные лечебные факторы и средства в медицинской практике : руководство для врачей / Л. Д. Шалыгин. – М. : РАЕН, 2014. – 634 с.
16. Heinlin, J. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneo-phototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis / J. Heinlin, J. Schiffner-Rohe, R. Schiffner, B. Einsele-Krämer, M. Landthaler, A. Klein, F. Zeman, W. Stolz, S. Karrer // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 765–773.
17. Kim, J. H. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud / J. H. Kim, J. Lee, H. B. Lee, J. H. Shin, E. K. Kim // Nat Prod Commun. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 395–398.
18. Lio, P. A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis / P. A. Lio // Curr Allergy Asthma Rep. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 528–538.
19. Wollenberg, A. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients / A. Wollenberg, R. Fölster-Holst, M. Saint Aroman, F. Sampogna, C. Vestergaard // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – Vol. 32. – P. 1–15.
20. Zuo, W. Advances in the Studies of Ginkgo Biloba Leaves Extract on Aging-Related Diseases / W. Zuo, F. Yan, B. Zhang, J. Li, D. Mei // Aging Dis. – 2017. – Vol. 8. – P. 812–826.

References

1. Arsenin S. A. Gryazelechenie i vodnye protsedury [Mud therapy and water procedures], Moscow, Feniks, 2009, 281 p.
2. Volkova E. N., Lange D. A. Ratsional'naya terapiya kombinirovannykh porazheniy kozhi - dermatozov sochetannoy etiologii [Rational treatment of combined lesions of the skin - dermatitis of associated etiology]. Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum [Dermatology. The supplement to the journal Consilium Medicum], 2011, № 4, pp. 15–18.

3. Erina I. A. Lechenie bol'nykh psoriazom v Tsentre rehabilitatsii «Tinaki». Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Treatment of psoriasis patients at the Rehabilitation Center “Tinaki”. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 28 p.
4. Efimenko N. V., Men'shikova T. B., Vasin V. A., Glukhov A. N., Urvacheva E. E., Shkol'nyy V. N. Lechebnye gryazi ozera Bol'shoy Tambukan v meditsinskoy rehabilitatsii sotsial'no znachimykh zabolevaniy [Therapeutic muds of lake Bolshoy Tambukan in rehabilitation of socially significant diseases]. Kurortnaya meditsina [Resort Medicine], 2015, no. 2, pp. 89–94.
5. Karagulov Kh. G., Stepanova E. F., Evseeva S. B. Issledovanie khimicheskogo sostava produktov kompleksnoy pererabotki tambukanskoy gryazi [Study of the chemical composition of the processing integrated products mud of Tambukan]. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy & Pharmacology], 2013, no. 1, pp. 56–58.
6. Kasimova S. K. Vliyanie sul'fidno-illovoy lechebnoy gryazi na funktsional'nye parametry i svobodnoradikal'nyy gomeostaz kozhi. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of sulfide-silt therapeutic mud on the functional parameters and free radical skin homeostasis. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Astrakhan, 2010, 24 p.
7. Kirilyuk I. A. Vliyanie faktorov kurorta Tinaki na klinicheskie proyavleniya i funktsional'noe sostoyanie kozhi u bol'nykh ekzemoy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of the Tinaki resort factors on clinical manifestations and functional condition of skin in patients with eczema. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 25 p.
8. Kutasevich Ya. F., Ogurtsova A. N., Mashtakova I. A. Naruzhnoe lechenie infektsionnykh vospalitel'nykh zabolevaniy kozhi [External treatment of infectious inflammatory diseases of the skin]. Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii [Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology], 2012, № 3 (46), pp. 034–042.
9. Namazova-Baranova L. S. Allergiya u detey: ot teorii k praktike [Allergies in children: from theory to practice]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii [The Union of Pediatricians of Russia], 2011, 668 p.
10. Rasskazov N. I., Erina I. A., Timoshin S. A., Dumchenko V. V., Rasskazov D. I. Ispol'zovanie mestnykh kurortnykh faktorov dlya lecheniya bol'nykh psoriazom [The usage a local resort factors for the treatment of patients with psoriasis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2009, vol. 4, no. 3, pp. 32–36.
11. Samotrueva M. A., Tyrkov A. G., Mukhamedova N. A., Bryntseva I. A., Luzhnova S. A., Kondratenko E. I. Optimizatsiya sposoba polucheniya ekstrakta lechebnoy gryazi [Optimization of a procedure for preparing a therapeutic mud extract]. Farmatsiya [Pharmacy], 2012, № 8, pp. 27–28.
12. Sergeeva I. G. Vospalitel'nye zabolevaniya kozhi v pozhilom i starcheskom vozraste [Inflammatory skin diseases in elderly patients]. Acta Biomedica Scientifica [Acta Scientifica Biomedica], 2006, № 5, pp. 161–163.
13. Toropova N. P., Sorokina K. N., Lepeshkova T. S. Atopicheskiy dermatit detey i podrostkov – evolyutsiya vzglyadov na patogenez i podkhody k terapii [Atopic dermatitis in children and adolescents: evolution of views on the pathogenesis and therapeutic approaches]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases], 2014, no. 6, pp. 50–59.
14. Kholopov A. P., Shashel' V. A., Petrov Yu. M., Nastenkov V. P. Gryazelechenie [Mud therapy]. Krasnodar, Publisher Periodika Kubani, 2003, 284 p.
15. Shalygin L. D. Prirodnye lechebnye faktory i sredstva v meditsinskoy praktike : rukovodstvo dlya vrachey [Natural healing factors and remedies in medical practice. A guide for physicians]. Moscow, Russian Academy of Natural Sciences, 2014. – 634 p.
16. Heinlin J., Schiffner-Rohe J., Schiffner R., Einsele-Krämer B., Landthaler M., Klein A., Zeman F, Stolz W., Karrer S. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, vol. 25, no. 7, pp. 765–773.
17. Kim J. H., Lee J., Lee H. B., Shin J. H., Kim E. K. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud. Nat Prod Commun, 2010, vol. 5, no. 3, pp. 395–398.
18. Lio P. A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep, 2013, vol. 13, no. 5, pp. 528–538.
19. Wollenberg A., Fölster-Holst R., Saint Aroman M., Sampogna F., Vestergaard C. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2018, vol. 32, pp. 1–15.
20. Zuo W., Yan F., Zhang B., Li J., Mei D. Advances in the Studies of Ginkgo Biloba Leaves Extract on Aging-Related Diseases. Aging Dis, 2017, Vol. 8, pp. 812–826.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ ПРИ СТЕНОЗЕ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ И ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Рубан Дмитрий Валерьевич, аспирант кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43; врач-сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-01-99, e-mail: dmirub@mail.ru.

Представлены клинические результаты аортокоронарного шунтирования на работающем сердце у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла и вовлечением ствола левой коронарной артерии. Определены особенности ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом. Пациенты прооперированы в объеме аортокоронарного шунтирования на работающем сердце в зависимости от использования искусственного кровообращения или отказа от него. Продемонстрирована эффективность и безопасность хирургических методов лечения пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, ствол левой коронарной артерии, многососудистое поражение коронарного русла, постинфарктный кардиосклероз.

EFFICIENCY AND SAFETY OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING ON THE BEATING HEART WITH LEFT MAIN CORONARY ARTERY STENOSIS AND POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Chichkova Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Ruban Dmitriy V., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43; cardiovascular surgeon, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 21-01-99, e-mail: dmirub@mail.ru.

The article presents clinical results of coronary artery bypass grafting on the beating heart in patients with multivessel coronary disease and left main coronary artery stenosis. The features of remodeling of the left ventricle in patients with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis were determined. The patients were operated by coronary artery bypass grafting on the beating heart, depending on the use of artificial circulation or its rejection. The efficacy and safety of surgical treatment methods for patients with the left main coronary disease were demonstrated.

Key words: coronary artery bypass grafting, left main coronary artery, multivessel coronary disease, postinfarction cardiosclerosis.

Введение. Поражение ствола левой коронарной артерии (СЛКА) является одним из ведущих факторов, определяющих выживаемость пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС). Трехлетней выживаемости не достигают около 50 % больных с поражением СЛКА, при этом годовая летальность составляет 18,8 % [4].

По данным мировой литературы, наиболее часто встречаемой патологией СЛКА является атеросклеротическое поражение. В Великобритании заболеваемость ИБС со стенозом СЛКА составляет 16–24 % [2]. В Североамериканском регистре CASS (Coronary Artery Surgery Study) гемодинамически значимый стеноз СЛКА был выявлен у 1 477 (7,33 %) из 20 137 пациентов, из которых 53 (3,6 %) пациента были асимптомными [16]. В патогенезе заболевания наблюдается постоянное вовлечение

коронарных артерий в атеросклеротический процесс посредством развития атеромы от дистальной части СЛКА к проксимальной части передней нисходящей артерии [12]. Вследствие дальнейшего распространения данного патологического процесса для большинства пациентов со стенозом ствола характерно многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла. Анатомически СЛКА делится на устье, средний и дистальный отделы [6]. Исследование А.Р. Khan и соавторов, опубликованное в 2017 г., кумулятивно отразило популяцию стеноза СЛКА с дистальным поражением в 68 % случаев и многососудистого поражения коронарного русла в 64 % наблюдений [9].

Сегодня европейские и американские эксперты считают, что гемодинамически значимым стенозом СЛКА является сужение ее более чем на 50 %, при котором наряду с многососудистым поражением коронарного русла наиболее предпочтительным способом хирургического лечения является аортокоронарное шунтирование [19].

В клинической практике существуют две стратегии реваскуляризации миокарда при стенозе СЛКА: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Реваскуляризация миокарда стала эффективным способом устранения симптомов ИБС и увеличения продолжительности жизни при поражении СЛКА [19]. X.L. Zhang и соавторы в 2017 г. опубликовали метаанализ из 6 рандомизированных контролируемых исследований и 22 крупных сопоставимых исследований, включавший в себя 22 487 и 90 167 пациентов, соответственно. Получено подтверждение сходных результатов эффективности и безопасности ЧКВ и АКШ у пациентов с поражением СЛКА, при этом риск повторных вмешательств выше при ЧКВ [21]. В отечественной литературе присутствуют данные о выживаемости после АКШ при стенозе СЛКА с проходимостью шунтов спустя 20 лет после хирургического лечения [1]. В обзоре Кливлендской клиники опыт АКШ для пациентов со стенозом СЛКА J.F. Sabik и соавторами сообщено о 20-летнем периоде наблюдения за пациентами (с 1971 по 1998 гг.). В данной работе продемонстрировано, что для 3 803 пациентов со стенозом СЛКА 30-дневная выживаемость составила 97,6 %, годовая – 93,6 %, пятилетняя – 83 %. Десятилетняя выживаемость достигла 64 % [15].

До настоящего времени не достигнуто единой позиции относительно выбора оптимального метода АКШ – с применением искусственного кровообращения (ИК) или с отказом от него. Одни исследователи показывали благоприятные результаты АКШ на работающем сердце у пациентов с поражением СЛКА [8, 13, 20]. Часть исследователей, напротив, считает, что АКШ в условиях ИК приводит к снижению частоты развития острой сердечной недостаточности и летальности [7, 18]. Другие работы не смогли продемонстрировать статистически существенной разницы между этими методами коронарного шунтирования при стенозе СЛКА [10, 14, 17]. А.М. Calafiore и соавторы пришли к выводу, что боковое отжатие аорты обеспечивает такой же риск инсульта, как и канюляция аорты при применении ИК с наложением поперечного зажима на аорту [3]. Т.М. Dewey и соавторы сравнили 100 пациентов, которым выполняли операцию АКШ на работающем сердце, и 723 пациента, у которых была операция АКШ традиционным способом с применением ИК. Ранняя смертность статистически не отличалась между группами: 1 и 4,7 %, соответственно. Однако применение логистической регрессии продемонстрировало, что возраст пациента, ожирение, пол и использование ИК идентифицируются как независимые факторы риска ранней смерти [5].

Другая проблема заключается в степени реваскуляризации при АКШ. М. Yeatman с коллегами продемонстрировали статистически значимое различие в количестве имплантируемых шунтов, выполняемых при АКШ на работающем сердце и АКШ с использованием ИК. Пациенты с поражением СЛКА, которым выполнялось АКШ с применением ИК, получали в среднем на 0,5 шунтов больше по сравнению с пациентами, которым выполнялось АКШ на работающем сердце [20]. Подобный низкий индекс реваскуляризации при АКШ на работающем сердце был подтвержден М. Murzi и другими авторами [11]. Данная особенность была также замечена S.S. Virani и соавторами: среднее количество шунтов составило 3,1 в группе АКШ на работающем сердце без ИК и 4,1 – в группе АКШ с использованием ИК ($p = 0,004$) [17].

Таким образом, сегодня существует весьма значимое количество открытых вопросов в хирургии ИБС при поражении СЛКА. Данное исследование предлагает оптимизировать выбор принятия стратегического решения АКШ на работающем сердце в зависимости от использования ИК или его отказа у пациентов с поражением СЛКА и постинфарктным кардиосклерозом.

Цель: оценить результаты хирургического лечения пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии, многососудистым поражением коронарного русла и постинфарктным кардиосклерозом, обосновав тактику использования аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы исследования. В ретроспективное исследование были включены пациенты, страдавшие ИБС, с клиническими проявлениями стенокардии напряжения, постинфарктным кардиосклерозом, подтвержденным инструментальными методами обследования, и доказанным атеросклеротическим поражением коронарного русла с помощью селективной коронароангиографии.

Критериями исключения стали: ИБС в сочетании с пороками сердечных клапанов, а также с наличием постинфарктной аневризмы левого желудочка, митральной недостаточностью. Наряду с этим из исследования были исключены пациенты, которым реваскуляризацию миокарда выполняли на остановленном сердце с использованием холодной и фармакологической кардиopleгии, а также больные, подвергшиеся конверсии на ИК.

В исследование было включено 167 пациентов с поражением СЛКА, многососудистым атеросклерозом коронарного русла и постинфарктным кардиосклерозом, находившихся на лечении в «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) за период с 2009 по 2014 гг.

Все обследованные страдали стенокардией напряжения третьего функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества и имели третий функциональный класс хронической сердечной недостаточности, который оценивали в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1994). Средний возраст пациентов составил $58,06 \pm 7,64$ года.

Полученные данные обработаны с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel 2007 с макрос-дополнением XLSTAT-Pro (Microsoft, США). Для определения статистической значимости был использован параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на две группы. В исследовательскую группу вошли: 103 больных (88 мужчин, 15 женщины), которым было выполнено АКШ на работающем сердце без использования ИК. Группу сравнения составили 64 пациента (62 мужчины, 2 женщины), которым была проведена операция АКШ на работающем сердце в условиях ИК.

Учитывая анатомическое расположение стеноза в стволе левой венечной артерии, пациенты были распределены на три типа по локализации сужения: устьевой, средний и бифуркационный стенозы. Устьевой стеноз выявлен у 10 (9,71 %) пациентов в группе исследования и у 6 (9,375 %) обследованных в группе сравнения, различия статистически не значимы ($p > 0,94$). Сужение среднего отдела ствола левой коронарной артерии имело место у 13 (12,62 %) пациентов в группе исследования и у 10 (15,625 %) обследованных в группе сравнения ($p > 0,59$). Пациентов с дистальным стенозом СЛКА было большинство в обеих группах: 80 (77,67 %) человек в группе исследования и 48 (75 %) пациентов группы сравнения ($p > 0,69$). Средний процент стеноза СЛКА был равен $46,88 \pm 13,10$ % в группе исследования и $48,91 \pm 13,82$ % – в группе сравнения. Различия статистически не значимы ($p > 0,33$). Гемодинамическое значимое стенозирование трех и более артерий, помимо СЛКА, встречалось в большинстве случаев – у 93 (90,29 %) пациентов в группе исследования и у 62 (96,88 %) обследованных в группе сравнения. Стеноз СЛКА в сочетании с двухсосудистым поражением выявлен у 10 (9,71 %) пациентов в группе исследования и у 2 (3,13 %) обследованных группы сравнения. Различия статистически не значимы ($p > 0,0739$). Исходя из вышеизложенного, в группах исследования и сравнения не выявлено статистически значимых различий по количеству стенозированных артерий, локализации и степени поражения ствола левой коронарной артерии.

Результаты исследования и их обсуждение. Время операции составило $156,90 \pm 40,26$ мин в группе исследования и $174,86 \pm 29,48$ мин – в группе сравнения. Группа АКШ на работающем сердце без ИК отличалась статистически значимо меньшим временем операции ($p < 0,000148$). Время ИК составило $101,69 \pm 45,06$ мин в группе сравнения. Средний индекс реваскуляризации составил $3,38 \pm 1,21$ у пациентов, прооперированных на работающем сердце и $3,48 \pm 0,79$ – при поддержке ИК. Статистически значимых различий по количеству установленных шунтов между группами не было ($p > 0,35$). Таким образом, выявлено, что степень реваскуляризации миокарда была высокой в обеих группах и не отличалась в зависимости использования или отказа от ИК. Применение ИК значительно увеличивает продолжительность оперативного вмешательства.

В обеих группах после сразу после АКШ и в течение года после операции не было выявлено смертности от кардиальных причин. В ближайшем послеоперационном периоде в 1 (0,97 %) случае отмечен инфаркт миокарда при АКШ на работающем сердце без ИК и в 1 (1,56 %) наблюдении при АКШ на работающем сердце с поддержкой ИК. Течение ближайшего послеоперационного периода у 1 (0,97 %) пациента в группе исследования было осложнено острым нарушением мозгового кровообращения.

Динамику показателей эхокардиографии (ЭхоКС) оценивали до операции и через 1 год после реваскуляризации миокарда.

При сравнении исходных параметров ЭхоКС перед реваскуляризацией миокарда статистически значимых различий между группами не выявлено: конечный диастолический объем (КДО) в исследуемой группе составил $118,54 \pm 25,29$ мл, в группе сравнения – $116,81 \pm 22,38$ мл ($p > 0,64$); конечный систолический объем (КСО) в исследуемой группе составил $48,68 \pm 11,97$ мл, в группе сравнения – $47,94 \pm 11,50$ мл ($p > 0,69$); фракция выброса (ФВ) в исследуемой группе составила $58,28 \pm 3,07$ %, в группе сравнения – $58,06 \pm 3,82$ % ($p > 0,70$).

Анализ параметров ЭхоКС через 1 год после операции показал наличие положительной динамики в обеих группах: КДО в группе АКШ без ИК – $108,74 \pm 16,31$ мл vs $118,54 \pm 25,29$ мл ($p < 0,05$), в группе АКШ на параллельном ИК – $102,70 \pm 20,16$ мл vs $116,81 \pm 22,38$ мл ($p < 0,005$); КСО в группе АКШ без ИК – $43,41 \pm 10,86$ мл vs $48,68 \pm 11,97$ мл ($p < 0,05$), в группе АКШ на параллельном ИК – $41,05 \pm 13,21$ мл vs $47,94 \pm 11,50$ мл ($p < 0,05$); ФВ в группе АКШ без ИК – $60,00 \pm 5,10$ % vs $58,28 \pm 3,07$ % ($p < 0,05$), в группе АКШ на параллельном ИК – $60,55 \pm 5,87$ % vs $58,06 \pm 3,82$ % ($p < 0,05$).

В ранних исследованиях поражение СЛКА считалось относительным противопоказанием для АКШ на работающем сердце без использования ИК в основном из-за гемодинамических нарушений, происходящих с изменением положения ивертикализации сердца во время шунтирования.

Сегодня использование стабилизаторов для укрепления сердца и внутрикоронарных шунтов позволяет продолжить перфузию миокарда при анастомозировании и способствует благоприятным результатам без применения ИК. Интраоперационное использование эпиаортальной ультразвуковой диагностики атеросклероза перед наложением зажима на аорту позволит снизить частоту нарушений мозгового кровообращения и эмболических осложнений в будущем.

Заключение. Исследование подтверждает современные зарубежные сведения о частой распространенности дистального стеноза при поражении ствола левой коронарной артерии. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии, многососудистым атеросклерозом коронарного русла и постинфарктным кардиосклерозом, независимо от использования искусственного кровообращения или отказа от него, способствует уменьшению объема левого желудочка и увеличению фракции выброса. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии. Результаты исследования требуют дальнейшего изучения и подтверждения в многолетнем периоде.

Список литературы

1. Чичкова, М. А. Пример продолжительной выживаемости после аортокоронарного шунтирования при стенозе ствола левой коронарной артерии и постинфарктном кардиосклерозе / М. А. Чичкова, Д. В. Рубан // Астраханский медицинский журнал – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 82–88.
2. Bridgewater, B. Predicting operative risk for coronary artery surgery in the United Kingdom : a comparison of various risk prediction algorithms / B. Bridgewater, H. Neve, N. Moat, T. Hooper, M. Jones // Heart. – 1998. – Vol. 79, № 4. – P. 350–355.
3. Calafiore, A. M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization / A. M. Calafiore, M. Di Mauro, G. Teodori, G. Di Giammarco, S. Cirmeni, M. Contini, A. L. Iaco, M. Pano // The Annals of Thoracic Surgery. – 2002. – Vol. 73, № 5. – P. 1387–1393.
4. Cohen, M. V. Main left coronary artery disease : clinical experience from 1964–1973 / M. V. Cohen, R. Gorlin // Circulation. – 1975. – Vol. 52, № 2. – P. 275–285.
5. Dewey, T. M. Off-pump bypass grafting is safe in patients with left main coronary disease / T. M. Dewey, M. J. Magee, J. R. Edgerton, M. Mathison, D. Tennison, M. J. Mack // The Annals of Thoracic Surgery. – 2001. – Vol. 72, № 3. – P. 788–792.
6. Farinha, J. B. Disease of the left main coronary artery. Surgical treatment and long-term follow up in 267 patients / J. B. Farinha, M. A. Kaplan, C. N. Harris, E. F. Dunne, R. A. Carlisle, J. H. Kay, S. Brooks // American Journal of Cardiology. – 1978. – Vol. 42, № 1. – P. 124–128.
7. Gan, H. L. Ostial left main coronary artery stenosis as an additional risk factor in offpump coronary artery bypass grafting / H. L. Gan, J. Q. Zhang, W. Xiao, S. Zhao, F. J. Huang, C. X. Gu, C. S. Lu, P. S. Wang // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Vol. 143, № 1. – P. 103–110.
8. Hirose, H. Off-pump coronary artery bypass grafting for patients with left main disease / H. Hirose // Cardiology. – 2004. – Vol. 101, № 4. – P. 194–198.

9. Khan, A. R. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease / A. R. Khan, H. Golwala, A. Tripathi, H. Riaz, A. Kumar, M. P. Flaherty, D. L. Bhatt // *American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 119, № 12. – P. 1949–1956.
10. Lu, J. C. On-pump versus offpump surgical revascularization for left main stem stenosis : risk adjusted outcomes / J. C. Lu, A. D. Grayson, D. M. Pullan // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 80, № 1. – P. 136–142.
11. Murzi, M. On-pump and offpump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease: a propensity score analysis / M. Murzi, M. Caputo, G. Aresu, S. Duggan, A. Miceli, M. Glauber, G. D. Angelini // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 143, № 6. – P. 1382–1388.
12. Oviedo, C. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? / C. Oviedo, A. Maehara, G. S. Mintz, H. Araki, S. Y. Choi, K. Tsujita, T. Kubo, H. Doi, B. Templin, A. J. Lansky, G. Dangas, M. B. Leon, R. Mehran, S. J. Tahk, G. W. Stone, M. Ochiai, J. W. Moses // *Circulation : Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 105–112.
13. Panesar, S. S. Off-pump coronary artery bypass surgery may reduce the incidence of stroke in patients with significant left main stem disease / S. S. Panesar, J. Chikwe, S. B. Mirza, M. S. Rahman, O. Warren, C. Rao, J. Negus, E. Zacharakis, A. Darzi, T. Athanasiou // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 56, № 5. – P. 247–255.
14. Saba, D. Off-pump bypass grafting in patients with significant left main coronary artery stenosis / D. Saba, S. Ener, M. Bicer, I. I. Kan Aytac, I. Senkaya, H. Ozkan // *Heart and Vessels*. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 8–12.
15. Sabik, J. F. A benchmark for evaluating innovative treatment of left main coronary disease / J. F. Sabik, E. H. Blackstone, M. Firstenberg, B. W. Lytle // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 232–239.
16. Taylor, H. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry / H. Taylor, N. Deumite, B. Chaitman, K. Davis, J. Killip, W. Rogers // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79, № 6. – P. 1171–1179.
17. Virani, S. S. Off-pump coronary artery grafting in patients with left main coronary artery disease / S. S. Virani, P. Lombardi, H. Tehrani, S. Masroor, S. Yassin, T. Salerno, H. Bolooki, K. Katariya // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 537–541.
18. Watters, M. P. Haemodynamic changes during beating heart coronary surgery with the “Bristol Technique” / M. P. Watters, R. Ascione, I. G. Ryder, F. Ciulli, A. A. Pitsis, G. D. Angelini // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol. 19, № 1. – P. 34–40.
19. Windecker, S. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, Ph. Kolh, F. Alfonso, J. Collet, J. Cremer, V. Falk // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541–2619.
20. Yeatman, M. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome / M. Yeatman, M. Caputo, R. Ascione, F. Ciulli, G. D. Angelini // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 239–244.
21. Zhang, X. L. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis : a systematic review and meta-analysis / X. L. Zhang, Q. Q. Zhu, J. J. Yang, Y. H. Chen, Y. Li, S. H. Zhu, J. Xie, L. Wang, L. N. Kang, B. Xu // *BMC Medicine*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 84.

References

1. Chichkova M. A., Ruban D. V. Primer prodolzhitel'noy vyzhivaemosti posle aortokoronarnogo shuntirovaniya pri stenozе stvola levoy koronarnoy arterii i postinfarktnom kardioskleroze [Example of a long-term survival after coronary artery bypass grafting with left main coronary artery stenosis and postinfarction cardiosclerosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. 82–88.
2. Bridgewater B., Neve H., Moat N., Hooper T., Jones M. Predicting operative risk for coronary artery surgery in the United Kingdom: a comparison of various risk prediction algorithms. *Heart*, 1998, vol. 79, no. 4, pp. 350–355.
3. Calafiore A. M., Di Mauro M., Teodori G., Di Giammarco G., Cirmeni S., Contini M., Iaco A. L., Pano M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2002, vol. 73, no. 5, pp. 1387–1393.
4. Cohen M. V., Gorlin R. Main left coronary artery disease : clinical experience from 1964–1973. *Circulation*, 1975, vol. 52, no. 2, pp. 275–285.
5. Dewey T. M., Magee M. J., Edgerton J. R., Mathison M., Tennison D., Mack M. J. Off-pump bypass grafting is safe in patients with left main coronary disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001, vol. 72, no. 3, pp. 788–792.
6. Farinha J. B., Kaplan M. A., Harris C. N., Dunne E. F., Carlisle R. A., Kay J. H., Brooks S. Disease of the left main coronary artery. Surgical treatment and long-term follow up in 267 patients. *American Journal of Cardiology*, 1978, vol. 42, no. 1, pp. 124–128.

7. Gan H. L., Zhang J. Q., Xiao W., Zhao S., Huang F. J., Gu C. X., Lu C. S., Wang P. S. Ostial left main coronary artery stenosis as an additional risk factor in offpump coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, vol. 143, no. 1, pp. 103–110.
8. Hirose H. Off-pump coronary artery bypass grafting for patients with left main disease. *Cardiology*, 2004, vol. 101, no. 4, pp. 194–198.
9. Khan A. R., Golwala H., Tripathi A., Riaz H., Kumar A., Flaherty M. P., Bhatt D. L. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 2017, vol. 119, no. 12, pp. 1949–1956.
10. Lu J. C., Grayson A. D., Pullan D. M. On-pump versus offpump surgical revascularization for left main stem stenosis: risk adjusted outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2005, vol. 80, no. 1, pp. 136–142.
11. Murzi M., Caputo M., Aresu G., Duggan S., Miceli A., Glauber M., Angelini G. D. On-pump and offpump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease: a propensity score analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, vol. 143, no. 6, pp. 1382–1388.
12. Oviedo C., Maehara A., Mintz G. S., Araki H., Choi S. Y., Tsujita K., Kubo T., Doi H., Templin B., Lansky A. J., Dangas G., Leon M. B., Mehran R., Tahk S. J., Stone G. W., Ochiai M., Moses J. W. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2010, vol. 3, no. 2, pp. 105–112.
13. Panesar S. S., Chikwe J., Mirza S. B., Rahman M. S., Warren O., Rao C., Negus J., Zacharakis E., Darzi A., Athanasiou T. Off-pump coronary artery bypass surgery may reduce the incidence of stroke in patients with significant left main stem disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2008, vol. 56, no. 5, pp. 247–255.
14. Saba D., Ener S., Bicer M., Kan Aytac I. I., Senkaya I., Ozkan H. Off-pump bypass grafting in patients with significant left main coronary artery stenosis. *Heart and Vessels*, 2004, vol. 19, no. 1, pp. 8–12.
15. Sabik J. F., Blackstone E. H., Firstenberg M., Lytle B. W. A benchmark for evaluating innovative treatment of left main coronary disease. *Circulation*, 2007, vol. 116, pp. 232–239.
16. Taylor H., Deumite N., Chaitman B., Davis K., Killip J., Rogers W. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*, 1989, vol. 79, no. 6, pp. 1171–1179.
17. Virani S. S., Lombardi P., Tehrani H., Masroor S., Yassin S., Salerno T., Bolooki H., Katariya K. Off-pump coronary artery grafting in patients with left main coronary artery disease. *Journal of Cardiac Surgery*, 2005, vol. 20, no. 6, pp. 537–541.
18. Watters M. P., Ascione R., Ryder I. G., Ciulli F., Pitsis A. A., Angelini G. D. Haemodynamic changes during beating heart coronary surgery with the “Bristol Technique”. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2001, vol. 19, no. 1, pp. 34–40.
19. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J*, 2014, vol. 35, no. 19, pp. 2541–2619.
20. Yeatman M., Caputo M., Ascione R., Ciulli F., Angelini G. D. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 239–244.
21. Zhang X. L., Zhu Q. Q., Yang J. J., Chen Y. H., Li Y., Zhu S. H., Xie J., Wang L., Kang L. N., Xu B. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 84.

К ЮБИЛЕЮ ВАЛЕНТИНЫ ФАДЕЕВНЫ ПОСТНОВОЙ



ВРАЧ, УЧИТЕЛЬ, НАСТАВНИК

В феврале 2018 г. исполнилось 80 лет одному из первых астраханских паразитологов, врачу-паразитологу высшей квалификационной категории, заведующей паразитологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», отличнику здравоохранения РСФСР Валентине Фадеевне Постновой.

Валентина Фадеевна родилась 6 февраля в Астрахани в семье служащих. После окончания средней школы поступила в Астраханское медицинское училище, а затем на лечебно-профилактический факультет Астраханского государственного медицинского института им. А.В. Луначарского, который успешно окончила в 1969 г. Обучаясь в институте, совмещала учебу с трудовой деятельностью во многих лечебных учреждениях города. Будучи студенткой медицинского училища, активно занималась легкой атлетикой (баскетбол и пятиборье), была капитаном команд, неоднократно выступая на городских и межрегиональных соревнованиях.

После окончания мединститута Валентина Фадеевна Постнова была направлена на работу в городскую санэпидстанцию, где проработала 20 лет (с 1969 по 1989 г.) в должности заведующей паразитологическим отделением эпидемиологического отдела. А с 1989 г. в связи с упразднением городской санэпидстанции продолжила работу в должности заведующей паразитологическим отделением централизованной баклаборатории Областной санэпидстанции. В 2002 г. после преобразования паразитологического отделения в паразитологическую лабораторию Валентина Фадеевна стала ею заведовать, и сегодня она ее возглавляет. Общий стаж работы В.Ф. Постновой в санитарной службе составляет 60 лет, в том числе по специальности «Паразитология» – 50 лет.

За годы работы в паразитологической службе Валентина Фадеевна внесла значимый вклад в борьбу с малярией в Астраханской области, когда после длительного эпидемиологического благополучия с 1975 по 2017 г. было зарегистрировано 409 случаев малярии. В период 1975–1989 гг. В.Ф. Постнова принимала непосредственное участие в локализации и ликвидации очагов малярии в Астрахани. Проводимый комплекс мероприятий обеспечил отсутствие местных случаев малярии в этот период. С 1989 г. по настоящее время под руководством В.Ф. Постновой осуществляется лабораторное обеспечение по борьбе с малярией: до середины 1990-х гг. обследовалось ежегодно до 10 тыс. человек, или до 1 % населения области, в последующие годы – от 6 до 7 тыс. человек, в настоящее время – до 450 человек. Установленные виды малярийных плазмодиев ежегодно подтверждались при направлении материала в референс-центр Института медицинской паразитологии и тропических заболеваний (ранее ИМПИТМ) им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Совместно с кафедрой тропических и паразитарных болезней Российской медицинской академии последипломого образования Валентина Фадеевна разрабатывала проблему трансмиссивных гельминтозов, являясь соавтором 14 печатных работ. Участвовала со специалистами Астраханского

биосферного государственного природного заповедника и Каспийского НИИ рыбного хозяйства в проведении исследований на паразитарную чистоту рыбы, что способствовало осуществлению эффективного надзора за качеством и безопасностью рыбы Волго-Каспийского бассейна. Результатом этого стали 4 печатные работы.

С 1978 г. по настоящее время Валентина Фадеевна является членом Всероссийского общества гельминтологов им. К.И. Скрябина РАН, на научных конференциях которого она представляла 5 докладов. Выступала с докладами на VII, VIII и IX съездах Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов по проблеме малярии, дирофиляриоза, псевдамфиستمоза в Астраханской области. В 1999–2005 гг., являясь членом Лабораторного Совета госсанэпидслужбы Российской Федерации (паразитологический сектор), участвовала в подготовке 15 нормативных документов (СанПиН, МУК).

В 2001 г. Валентина Фадеевна прошла стажировку по линии Всемирной организации здравоохранения «Борьба с малярией и ее профилактика» и получила сертификат.

Лаборатория, возглавляемая Валентиной Фадеевной Постновой, владеет всеми методиками и выполняет весь комплекс регламентированных исследований. Задачи, получаемые в рамках проводимых межлабораторных сравнительных испытаний, решаются своевременно и в соответствии с нормативными документами. Созданная при непосредственном участии В.Ф. Постновой коллекция препаратов позволяет ежегодно на базе лаборатории проводить подготовку врачей и лаборантов клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций по лабораторной диагностике малярии, гельминтов и кишечных протозоозов, а также осуществлять тестирование врачей-лаборантов и средних медицинских работников.

Целенаправленная работа по подготовке врачей-лаборантов существенно улучшила качество диагностики малярии и других паразитарных болезней на местах.

Валентина Фадеевна является автором и соавтором более 20 печатных работ по проблемам регионально-значимых паразитозов, в том числе по вопросам малярии, токсокароза, эхинококкоза и дирофиляриоза.

За высокие показатели в практической работе Валентина Фадеевна Постнова награждена почетным знаком «Отличник здравоохранения РСФСР», юбилейной медалью Федеральной службы Роспотребнадзора «90 лет Госсанэпидслужбе России», юбилейной медалью «100 лет профсоюзам России», Почетной грамотой Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации, памятным нагрудным знаком «За солидарность, сотрудничество и верность профессии».

Коллектив
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармация) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приложение к приказу Минобрнауки России № 1027 от 23.10.2017).

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел **«Выводы»** должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание: * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);*

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoy pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii»* [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2018

ТОМ 13

№ 1

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 30.03.2018
Уч. печ. л. – 4,5
Заказ № 4466
Тираж 500 экз. (Первый завод – 96 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121